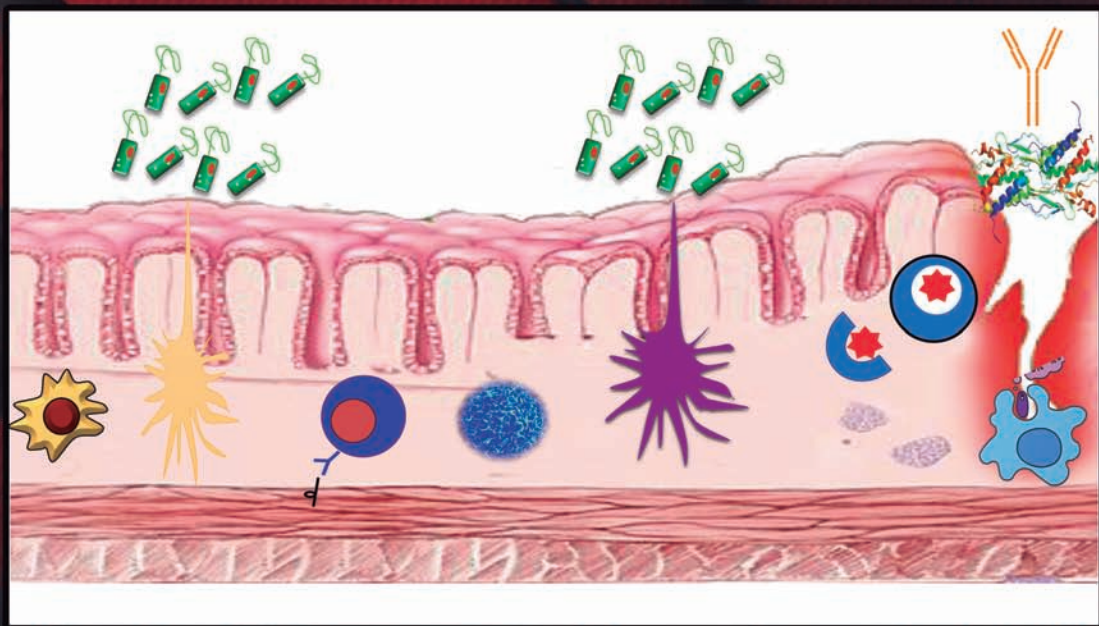


# Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho



**NUEVOS OBJETIVOS Y OPCIONES  
EN EL TRATAMIENTO DE LA  
ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL**



# Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

**Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Investigador en Ciencias. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM, así como de la UAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y Primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCOM). Fundador y Primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).



**Editorial  
Alfil**

## **Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Todos los derechos reservados por:  
© 2021 Editorial Alfíl, S. A. de C. V.  
Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael  
06470 México, D. F.  
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57  
e–mail: [alfil@editalfil.com](mailto:alfil@editalfil.com)  
[www.editalfil.com](http://www.editalfil.com)

ISBN 978–607–741–287–8

Dirección editorial:  
**José Paiz Tejada**

Revisión editorial:  
**Berenice Flores, Irene Paiz**

Ilustración:  
**Alejandro Rentería**

Diseño de portada:  
**Arturo Delgado**

Impreso por:  
Impresiones Editoriales FT, S. A. de C. V.  
Calle 31 de Julio Manz. 102 Lote 1090, Col. Leyes de Reforma  
09310 México, D. F.  
15 de abril de 2021

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

---

---

## Autores

---

### AUTOR

#### **Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Investigador en Ciencias. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM, así como de la UAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y Primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCU). Fundador y Primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).

*Capítulos 6, 16, 17, 19, 20, 21, 28, 29*

## **COLABORADORES**

### **Dr. Ignacio Alfaro**

Hospital “Guillermo Grant Benavente”, Concepción, Chile. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile.

*Capítulo 22*

### **Dr. David Andrade Zamora**

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Unidad de Intestino. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital “José Carrasco Arteaga”, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca, Ecuador.

*Capítulo 25*

### **Dr. Manuel Barreiro de Acosta**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago.

*Capítulo 4*

### **Dr. Daniel Bastán Fabián**

Centro Médico “Zambrano Hellion”, Monterrey, Nuevo León, México.

*Capítulo 14*

### **Dr. Sócrates Bautista**

Gastroenterólogo. Jefe del Servicio de Gastroenterología, CEDIMAT. Presidente de la Fundación Dominicana de Enfermedades Inflamatorias Intestinales (FUNDEII), Santo Domingo, República Dominicana.

*Capítulo 27*

### **Dr. Fernando Bonilla Valentín, MD**

Centro para Enfermedades Inflamatorias del Intestino y División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.

*Capítulo 13*

### **Dra. Zunilda Borges Torres**

Médico Adjunto del Servicio de Gastroenterología. Fundadora y Directora del Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Regional Universitario “José Ma. Cabral y Báez”. Coordinadora de la Residencia de Gastroenterología. Expresidente de la Sociedad Dominicana de Gastroenterología Filial Santiago. República Dominicana.

*Capítulo 18*

**Dr. Francisco Bosques Padilla**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

*Capítulo 7*

**Dra. Azucena Isabel Casanova Lara**

Especialista en Gastroenterología, Endoscopia y Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Departamento de Endoscopia, HGR N° 17, IMSS. Cancún, Quintana Roo.

*Capítulo 2*

**Dra. Pamela Daffra**

Médica Gastroenteróloga del Servicio de Gastroenterología del Hospital Central de Mendoza e integrante del Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del mismo Servicio.

*Capítulo 24*

**Dr. Jorge Luis de León Rendón**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulos 28, 29*

**Dr. Juan Andrés De Paula**

Jefe Honorario del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires y Jefe del Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del mismo Servicio. Profesor Asociado de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.

*Capítulo 24*

**Dr. Eloy Espín Basany**

Unidad de Colon y Recto, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona, España.

*Capítulo 28*

**Dra. Rocío Ferreiro Iglesias**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago.

*Capítulo 4*

**Dra. Gabriela Fonseca Camarillo**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 1*



**Dra. Sandra García Mateo**

Médico Residente. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Zaragoza, España.

*Capítulo 8*

**Dr. Luis Felipe Garrido Treviño**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

*Capítulos 7, 14*

**Dr. Álvaro Andrés Gómez Venegas**

Médico Gastroenterólogo. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital “Pablo Tobón Uribe”, Medellín, Colombia.

*Capítulo 9*

**Dr. Fernando Gomollón**

Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. Jefe de Sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”. Investigador Asociado IIS–Aragón, CIBEREHD, Zaragoza, España.

*Capítulo 8*

**Dra. Fabiola Maely González Ortiz**

Especialidad en Gastroenterología. Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Endoscopia Gastrointestinal. Clínica México. Piedras Negras, Coahuila, México.

*Capítulo 30*

**Dra. Claudia Herrera de Guise**

Unidad de Investigación de Aparato Digestivo, Hospital Universitario “Vall d’Hebron”, Barcelona, España.

*Capítulo 26*

**Dra. Beatriz Iade**

Profesor Agregado de Gastroenterología. Jefe del Departamento de Gastroenterología de CASMU. Asesor Técnico de la Asociación de Crohn’s y Colitis Uruguay (ACCU).

*Capítulo 10*

**Dra. Ivelisse Jiménez**

Gastroenteróloga Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, CEDIMAT. Santo Domingo, República Dominicana.

*Capítulo 27*

**Dr. Fabián Juliao Baños**

Médico Gastroenterólogo. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital “Pablo Tobón Uribe”, Medellín, Colombia.

*Capítulo 9*

**Dr. Jesús Gerardo López Gómez**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

*Capítulo 11*

**Dra. Mariana López Martínez**

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Nuevo León.

*Capítulo 7*

**Dra. Silvia Lozada Calle**

Posgrado de Gastroenterología de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital “José Carrasco Arteaga”, Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, Cuenca, Ecuador.

*Capítulo 25*

**Dr. Ignacio Marín Jiménez**

Sección de Gastroenterología, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Centro de Enfermedades Inmunomediadas (CEIMI), Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, Madrid, España.

*Capítulo 12*

**Dr. Marc Martí Gallostra**

Unidad de Colon y Recto, Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Valle de Hebrón, Barcelona, España.

*Capítulo*

**Dr. Manuel Martínez Vázquez**

Centro Médico “Zambrano Hellion”, Monterrey, Nuevo León, México.

*Capítulo 14*

**Dr. Rafael Medina Prieto, MD**

Centro para Enfermedades Inflamatorias del Intestino y División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.

*Capítulo 13*

**Dr. Martín Medrano**

Profesor Investigador de la Pontificia Universidad Católica “Madre y Maestra” (PUCMM). Investigador Asociado del *Taub Institute, Columbia University*,

Nueva York. Maestro de la Medicina, Colegio Médico Dominicano. Miembro de la Academia de Ciencias de la República Dominicana.

*Capítulo 18*

**Dr. Christian Navarro Gerrard**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

*Capítulo 11*

**Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán**

Médico Internista, Gastroenterólogo. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Departamento de Gastroenterología y Endoscopia, Centro de Investigación y Docencias en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.

*Capítulo 5*

**Dr. Guillermo Otoya Moreno**

Médico Gastroenterólogo. Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional “Guillermo Almenara Irigoyen”, Lima, Perú.

*Capítulo 3*

**Dra. Norma Nathaly Parra Holguín**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulos 20, 21*

**Dra. Ximena Pazos**

Departamento de Gastroenterología de CASMU, Montevideo, Uruguay.

*Capítulo 10*

**Dra. Tamara Pérez Jeldres**

Red UC Christus, Hospital “San Borja Arriarán”, Santiago de Chile. Investigador Traslacional, Departamento de Enfermedades inflamatorias Intestinales, División de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

*Capítulo 22*

**Dra. Beatriz Pernalette**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital “Vargas” de Caracas. Miembro Fundador del Grupo Venezolano de Trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

*Capítulo 15*

**Dra. Ximena Rodríguez**

Departamento de Gastroenterología de CASMU, Montevideo, Uruguay.

*Capítulo 10*

**Dr. Iago Rodríguez Lago**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Galdakao. Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia.

*Capítulo 4*

**Dr. Esteban Rodríguez Martínó, MD**

Centro para Enfermedades Inflamatorias del Intestino y División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.

*Capítulo 13*

**Dra. Yolainis Rosado Arias**

Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

*Capítulo 23*

**Dra. Lucía Secondo**

Departamento de Gastroenterología de CASMU, Montevideo, Uruguay.

*Capítulo 10*

**Dr. Erick Manuel Toro Monjaraz**

Servicio de Gastroenterología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

*Capítulo 23*

**Dra. Esther A. Torres, MD**

Centro para Enfermedades Inflamatorias del Intestino y División de Gastroenterología, Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico.

*Capítulo 13*

**Dr. Guillermo Veitia**

Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital “Vargas” de Caracas. Profesor de la Cátedra de Gastroenterología de la Escuela de Medicina “José María Vargas” de la Universidad Central de Venezuela. Coordinador del Grupo Venezolano de Trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

*Capítulo 15*

**Dra. María Elena Velilla Aparicio**

Sección de Gastroenterología, Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Centro de Enfermedades Inmunomediadas (CEIMI), Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, Madrid, España.

*Capítulo 12*

**Dra. Ana Karen Verdiales Lugo**

Médico Pasante del Servicio Social del Centro de Investigación y Docencias en Ciencias de la Salud (CIDOCS), Universidad Autónoma de Sinaloa.

*Capítulo 5*

**Dra. Keyla Villa Ovalles**

Gastroenteróloga, encargada de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Centro de Gastroenterología, Ciudad Sanitaria “Dr. Luis E. Aybar”, Santo Domingo, República Dominicana.

*Capítulo 27*

**Dra. Melissa Villegas Albo**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

*Capítulo 7*

---

---

# Contenido

---

<b>Prólogo</b> .....	<b>XVII</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>1. Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal para la identificación de blancos terapéuticos</b> .....	<b>1</b>
<i>Gabriela Fonseca Camarillo</i>	
<b>2. Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>19</b>
<i>Azucena Isabel Casanova Lara</i>	
<b>3. Metas actuales de tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Cuándo y cómo elegir las</b> .....	<b>35</b>
<i>Guillermo Otoyá Moreno</i>	
<b>4. Tratamiento por objetivos (<i>treat to target</i>)</b> .....	<b>51</b>
<i>Rocío Ferreiro Iglesias, Iago Rodríguez Lago, Manuel Barreiro de Acosta</i>	
<b>5. Objetivos y pautas principales para la vigilancia y el monitoreo de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>69</b>
<i>Laura Ofelia Olivares Guzmán, Ana Karen Verdiales Lugo</i>	
<b>6. Medicina personalizada en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>79</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>7. Cuidados previos al inicio de la terapia biológica</b> .....	<b>93</b>
<i>Melissa Villegas Albo, Luis Felipe Garrido Treviño, Mariana López Martínez, Francisco Bosques Padilla</i>	

<b>8. Estrategia descendente (<i>top-down</i>) vs. estrategia ascendente (<i>step-up</i>) en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>111</b>
<i>Fernando Gomollón, Sandra García Mateo</i>	
<b>9. Infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>121</b>
<i>Álvaro Andrés Gómez Venegas, Fabián Juliao Baños</i>	
<b>10. Adalimumab en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>135</b>
<i>Lucía Secondo, Ximena Pazos, Ximena Rodríguez, Beatriz Iade</i>	
<b>11. Empleo de certolizumab pegol en la enfermedad de Crohn</b> .	<b>149</b>
<i>Jesús Gerardo López Gómez, Christian Navarro Gerrard</i>	
<b>12. El golimumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática</b> .....	<b>159</b>
<i>María Elena Velilla Aparicio, Ignacio Marín Jiménez</i>	
<b>13. Seguridad de la terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>175</b>
<i>Esther A. Torres, Esteban Rodríguez Martínó, Rafael Medina Prieto, Fernando Bonilla Valentín</i>	
<b>14. Medición sérica del antifactor de necrosis tumoral e inmunogenicidad en la optimización de la terapia</b> .....	<b>189</b>
<i>Luis Felipe Garrido Treviño, Daniel Bastán Fabián, Manuel Martínez Vázquez</i>	
<b>15. Eficacia y seguridad de los fármacos biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>201</b>
<i>Guillermo Veitia, Beatriz Pernalet</i>	
<b>16. Natalizumab en la enfermedad de Crohn</b> .....	<b>219</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>17. Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>227</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>18. Otras terapias antiintegrinas y moléculas de adhesión celular en la enfermedad inflamatoria intestinal: presente y futuro</b>	<b>243</b>
<i>Zunilda Borges Torres, Martín Medrano</i>	
<b>19. Ustekinumab en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> ....	<b>255</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>20. Otras terapias inhibitoras de interleucinas en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>265</b>
<i>Norma Nathaly Parra Holguín, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	

<b>21. Eficacia y seguridad del tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática</b> .....	<b>279</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, Norma Nathaly Parra Holguín</i>	
<b>22. Otros inhibidores de moléculas pequeñas en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>293</b>
<i>Ignacio Alfaro, Tamara Pérez Jeldres</i>	
<b>23. El papel de la terapia biológica en la población pediátrica</b> ..	<b>305</b>
<i>Erick Manuel Toro Monjaraz, Yolainis Rosado Arias</i>	
<b>24. Seguridad de las diversas terapias en el embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>317</b>
<i>Pamela Daffra, Juan Andrés De Paula</i>	
<b>25. Moduladores de los receptores de esfingosina-1-fosfato en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>335</b>
<i>David Andrade Zamora, Silvia Lozada Calle</i>	
<b>26. Trasplante de microbiota intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>347</b>
<i>Claudia Herrera de Guise</i>	
<b>27. Trasplante de médula ósea en la enfermedad de Crohn refractaria</b> .....	<b>359</b>
<i>Keyla Villa Ovalles, Ivelisse Jiménez, Sócrates Bautista</i>	
<b>28. Utilidad de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal</b> .....	<b>377</b>
<i>Jorge Luis de León Rendón, Marc Martí Gallostra, Eloy Espín Basany, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>29. Tratamiento de la enfermedad de Crohn posquirúrgica</b> ....	<b>403</b>
<i>Jorge Luis de León Rendón, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>30. Evidencia de la medicina tradicional en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>419</b>
<i>Fabiola Maely González Ortiz</i>	
<b>Índice alfabético</b> .....	<b>433</b>





---

---

## Prólogo

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

Existe un incremento importante en la incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en nuestro país. Debido a la diversidad de nuevos tratamientos que son usados en la EII, es importante la elaboración de este libro para la actualización de los diversos blancos y metas terapéuticas en esta enfermedad, con el fin común de mejorar los estándares de calidad en la atención de pacientes que padecen esta patología en sus dos principales variantes: la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC).

El presente libro, titulado *Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal*, constituye una continuación de los libros previos, titulados *Enfermedad inflamatoria intestinal: aspectos básicos y clínicos*, publicado en el año 2010, y *Tópicos avanzados en enfermedad inflamatoria intestinal*, publicado en 2016 por un servidor con el fin de actualizar los diversos temas que han avanzado de manera relevante en los últimos años.

El libro está conformado por 30 capítulos que actualizan los diversos temas en EII, que van desde la fisiopatología, el diagnóstico, las metas y las estrategias terapéuticas hasta los tratamientos biológicos de diversos mecanismos de acción, inhibidores de moléculas pequeñas y otras áreas que se encuentran en exploración para el tratamiento de esta enfermedad.

Es el tercer libro de carácter internacional que se hace en México con el esfuerzo conjunto de expertos en el área de EII de 12 países: México, España, Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay y Venezuela. Está dirigido a diferentes tipos de médicos especialistas involucrados en el manejo multidisciplinario de la EII, tales como

especialistas en EII, gastroenterólogos, cirujanos de colon y recto, endoscopistas y otras áreas afines.

Espero que este libro llegue también a colegas de habla hispana, deseando que sea de mucha utilidad en su práctica clínica cotidiana en la atención de pacientes con EII y que los motive para usar nuevos tratamientos en pacientes con EII refractarios al tratamiento convencional.

*A mi esposa Ana Lilia y a mis hijos Katia Miyoko,  
Karen Aiko y Hitoshi Kazuo, por todo su amor, apoyo  
incondicional e inspiración para la realización de esta obra.*

*A mis padres y hermanos, por sus consejos y apoyo a lo largo de mi vida.*

*A mis maestros del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
“Salvador Zubirán”, por todas sus enseñanzas durante mi formación  
como especialista e investigador.*

*A mi tutor, Dr. Daniel K. Podolsky, por haberme permitido formarme  
en esta fascinante área de la enfermedad inflamatoria intestinal.*

*A todos los colaboradores y amigos de diversos países  
de Latinoamérica y España, por el gran esfuerzo y dedicación  
realizados para contribuir en el contenido de esta obra.*

*A mis alumnos que se han formado en esta área de la  
enfermedad inflamatoria intestinal o han estado en la  
Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.*

*A todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal,  
quienes son la motivación para la realización de este tipo de obras.*



---

# Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal para la identificación de blancos terapéuticos

---

*Gabriela Fonseca Camarillo*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC); ambas se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones.<sup>1</sup>

La fisiopatología de la EII es compleja y de origen multifactorial (factores genéticos, ambientales e inmunitarios). Los avances en el conocimiento de diferentes vías fisiopatológicas han permitido la identificación de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a una gran variedad de mediadores bioquímicos, como son citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y factores citoprotectores (factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$ ).<sup>2</sup>

El auge de la biología molecular y el conocimiento de nuevos mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la EII han abierto nuevas líneas de trabajo con fines terapéuticos, con un repertorio cada vez mayor de fármacos dirigidos a diferentes aspectos de la respuesta inmunitaria. En la última década han surgido tres nuevas clases de fármacos que se dirigen a diferentes vías fisiopatológicas:

1. Tráfico de leucocitos al intestino y moléculas de adhesión (vedolizumab).
2. Neutralización de citocinas mediante anticuerpos (ustekinumab).
3. Inhibición de vías de señalización intracelular de citocinas (tofacitinib).<sup>3</sup>

Sin embargo, todos los agentes probados hasta al momento se ven obstaculizados por la pérdida de respuesta primaria y secundaria, por lo que es deseable desarrollar futuras estrategias personalizadas para identificar qué pacientes deben ser

tratados con qué medicamentos. El perfil de alta resolución de las redes de respuesta inmunitaria en forma individual representa un enfoque prometedor para predecir las respuestas a terapias específicas en forma individual mediante el empleo de técnicas moleculares como la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica de tejidos y genética de la línea germinal, que son herramientas prometedoras.<sup>3</sup>

A continuación se describirán algunos de los avances en la identificación de nuevas vías fisiopatológicas y moléculas como posibles blancos terapéuticos de la EII.

## INFLUENCIA GENÉTICA

El descubrimiento de nuevos factores genéticos y variantes asociadas con los fenotipos de patologías intestinales graves en ambas entidades de la EII ha dilucidado los posibles mecanismos involucrados que controlan la homeostasis intestinal y la tolerancia inmunitaria<sup>4</sup> (cuadro 1–1).

**Cuadro 1–1. Expresión de genes y su asociación con desenlaces clínicos en pacientes con colitis ulcerosa crónica inespecífica**

Expresión génica	Valor de P	Asociación con desenlace clínico	Mecanismo fisiopatológico involucrado en la EII
↓ IRGM	P = 0.001	Respuesta favorable al tratamiento médico con 5–ASA	Autofagia
↑ FOXO4	P = 0.05	Remisión histológica	Respuesta inmunitaria
↑ CTLA4	P = 0.05	Grado de actividad histológica	
↑ SLC26A3	P = 0.001	Curso clínico con actividad	Transporte de solutos
↑ SLC39A4	P = 0.0007	Tiempo de evolución de la enfermedad de 10 a 15 años	
↑ SOD2	P = 0.00004	Actividad histológica severa	Estrés oxidativo
↑ TDO2	P = 0.06	Curso clínico caracterizado por la presencia de actividad clínica inicial y remisión prolongada por más de cinco años	
↑ ALDOB	p = 0.005	Diagnóstico temprano. Diagnóstico de EII a una edad menor de 40 años	Metabolismo de carbohidratos
↑ ALDOB	p = 0.005	Curso clínico. Curso clínico benigno caracterizado por la presencia de actividad inicial y remisión prolongada por más de cinco años	

EII: enfermedad inflamatoria intestinal. Tomado y modificado de Camarillo GF, Goyon EI, Zúñiga RB, Salas LAS, Escárcega AEP *et al.*: Gene expression profiling of mediators associated with the inflammatory pathways in the intestinal tissue from patients with ulcerative colitis. *Mediators Inflamm* 2020;2020:9238970.

**Cuadro 1–2. Estrategias terapéuticas según blancos determinados en enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**

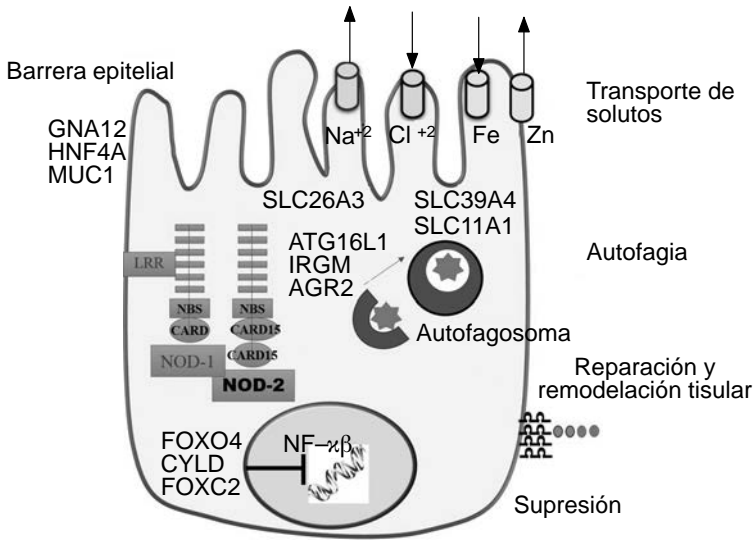
Blanco	Mecanismo fisiopatológico involucrado en la EII	Terapia
Citocinas y receptores	Inhibición de la interacción de citocinas inflamatorias con receptores de membrana y solubles	Anti-TNF, anti-IL-12, 23
Quimiocinas: RANTES, IL-8, MCP-1, MCP-3, MCP-4, eotaxina	Quimiotaxis	
Colagenasa, elastasa, activador plasminógeno, óxido nítrico sintetasa inducible, ciclooxigenasa inducible (COX2) y fosfolipasa A2 inducible. Factor nuclear $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$ )	Inflamación y remodelación	Corticosteroides, mesalazina
Interacción de la integrina $\alpha4\beta7$ y su receptor MADCAM-1 y VCAM-1 ( <i>vascular cell adhesion molecule-1</i> )	Trafico leucocitario	Anti-integrinas
JAK1, JAK2, JAK3 (tirosincinasas intracelulares), TYK2 (tirosinacinasas 2)	Señalización intracelular	Anti-tirosincinasas intracelulares
Receptores de esfingosina-1-fosfato y 5	Migración de células inmunitarias	Anti-esfingosinas
Antígenos luminales de la microbiota intestinal	Reintroducción de bacterias beneficiosas	Trasplante fecal, probióticos
Función de la barrera epitelial	Reparación y remodelación tisular	En desarrollo

Recientemente se han identificado alteraciones en la transcripción de genes que se asocian con diferentes vías fisiopatológicas relacionadas con la exacerbación de la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal de pacientes con EII; entre estas vías destacan alteraciones en la autofagia, estrés del retículo endoplásmico, transporte de solutos, estrés oxidativo y alteraciones a nivel de la barrera intestinal<sup>5</sup> (cuadro 1–2, figura 1–1).

## Autofagia

La autofagia es un proceso biológico que se encarga de la degradación de proteínas y organelos disfuncionales que permite el autoabastecimiento celular de energía a través del reciclaje de diversos sustratos energéticos. Este proceso se lleva a cabo en los lisosomas y en los autofagosomas, que son vacuolas de doble membrana.<sup>6</sup>





**Figura 1-1.** Representación gráfica de las diferentes vías fisiopatológicas relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal: autofagia, alteración de mecanismos de reparación y remodelación tisular, transporte de solutos, alteración de la barrera epitelial, alteración de mecanismos de supresión inmunitaria.

Kaser y Blumberg<sup>7</sup> discutieron la evidencia de una importante intersección entre tres vías biológicas celulares fundamentales en la patogenia de la EII: la autofagia, la detección bacteriana intracelular y la respuesta al plegamiento de proteínas, iniciada por el estrés del retículo endoplásmico debido a la acumulación de proteínas mal plegadas.

En un estudio reciente se reportó la expresión alterada de genes que participan en las vías de autofagia y estrés del retículo endoplásmico: IRGM, AGR2 y XBP1 en pacientes con CUCI.

Los pacientes con CUCI en remisión tenían una expresión génica de IRGM significativamente mayor en la mucosa colónica en comparación con los pacientes activos y los controles. Se encontró asociación con una alta expresión génica de IRGM con una respuesta adecuada al tratamiento médico a los aminosalicilatos, siendo que el gen IRGM pudiera ser considerado como un futuro blanco terapéutico y un marcador de respuesta al tratamiento convencional en pacientes con EII.<sup>5</sup> Los polimorfismos identificados en el gen ATG16L1 (Thr300A, rs2241880) y Ala300 se han asociado con la susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad de Crohn.<sup>8</sup>

En células epiteliales de pacientes con EC la variante ATG16L1/ Ala300 exhibe una eficiente autofagia y depuración intracelular del patógeno entérico *Salmo-*

*nella typhimurium*.<sup>8</sup> Sin embargo, se desconoce la posible conexión entre el genotipo y la presencia de estrés del RE en las células de Paneth.<sup>9</sup>

## Alteración en el transporte de solutos y micronutrientes

La inflamación crónica del intestino afecta la absorción normal de líquidos y electrolitos y provoca diarrea, el síntoma característico de la EII. En las células inmunitarias los cationes divalentes como el calcio, el magnesio y el zinc tienen funciones importantes como segundos mensajeros para regular las vías de señalización intracelular. Por el contrario, los cationes monovalentes como el sodio y el potasio regulan principalmente el potencial de membrana, que controla indirectamente la entrada de calcio y la señalización de las células inmunitarias. Existen algunos estudios sobre mutaciones en canales iónicos que han revelado funciones importantes de las señales iónicas en el desarrollo de linfocitos y respuestas inmunitarias adaptativas.<sup>10</sup>

A continuación se describen algunas alteraciones en transportadores de solutos y micronutrientes en tejido intestinal de pacientes con CUCI.

El cloro es un mineral involucrado en diversos procesos fisiológicos, como la regulación del equilibrio ácido-base en el cuerpo y la presión osmótica.<sup>11</sup> El gen SLC26A3 codifica una glicoproteína transmembrana que transporta iones cloruro a través de la membrana celular a cambio de iones bicarbonato.<sup>12</sup> Se localiza en la mucosa intestinal y participa en la homeostasis entre iones. En pacientes con CUCI activa se encontró una disminución en la expresión de SLC26A3 en comparación con los pacientes en remisión y con grupo de control normal. Además, la expresión aumentada del gen SLC26A3 se asoció con un curso clínico benigno caracterizado por la actividad inicial y luego la remisión a largo plazo ( $p = 0.001$ ,  $OR = 0.05$ ; IC 95% de 0.006 a 0.363), sugiriendo que este gen puede ser utilizado como un posible marcador de curso clínico benigno y su inducción a través de un agonista representa un posible blanco terapéutico.<sup>5</sup> Por otro lado, el zinc es un nutriente esencial que participa en diversas funciones metabólicas del organismo, como la regulación de la función inmunitaria. El zinc se absorbe a nivel intestinal y ahí es donde se produce la homeostasis del zinc por una adecuada unión al transportador Zip4, que es codificado por el gen SLC39A4.<sup>11</sup>

En pacientes con CUCI activa se encontró disminuida su expresión en comparación con los pacientes en remisión y controles. Se encontró que la expresión disminuida del gen SLC39A4 estaba asociada con una larga duración de la enfermedad entre 10 y 15 años ( $p = 0.0007$ ,  $OR = 0.041$ , IC 95% de 0.005 a 0.299); estos hallazgos sugieren la posible relación de la inflamación *in situ* en el tejido intestinal y la función disminuida en la absorción de minerales y nutrientes, por lo que SLC39A4 podría usarse como diana terapéutica nutricional en pacientes con CUCI activa.<sup>5</sup>

El gen SLC11A1 es el miembro 11 de la familia de transportadores de solutos y codifica para un transportador de iones metálicos divalentes con varios efectos pleiotrópicos en macrófagos.

Este transportador regula los niveles de hierro intracelular y se ha relacionado con enfermedades infecciosas y autoinmunitarias.<sup>13</sup> En pacientes con CUCI activa se han reportado niveles disminuidos de este transportador de hierro en la mucosa intestinal, lo cual se ha implicado con la susceptibilidad a las alteraciones en los niveles de hierro en pacientes con EII y con la activación temprana de los macrófagos.<sup>5,14</sup>

## **Estrés oxidativo**

El estrés oxidativo es causado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno. El gen SOD2 codifica para la enzima superóxido dismutasa 2 mitocondrial.

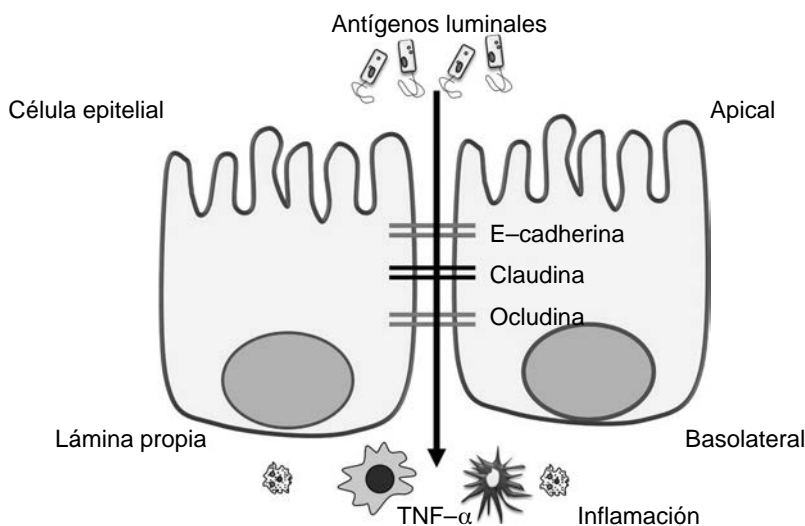
Esta proteína se une a los subproductos superóxido desfosforilación oxidativa y los convierte en peróxido de hidrógeno y oxígeno diatómico, lo que permite que SOD2 elimine las especies reactivas de oxígeno mitocondriales y, como resultado, confiera protección contra la muerte celular, el estrés oxidativo y las citocinas inflamatorias.<sup>15</sup>

En un estudio reciente se ha demostrado que la alta expresión del gen SOD2 está incrementada en pacientes con CUCI activa en comparación con los pacientes en remisión y controles. Además, los niveles altos de expresión de SOD2 se asociaron con una actividad histológica severa y con un curso clínico caracterizado por la presencia de actividad inicial y luego una remisión prolongada más de cinco años.<sup>5</sup>

## **Alteración de la función de barrera intestinal**

Se sabe que en pacientes con EII existe un compromiso de la función de barrera intestinal con una disminución o ausencia de la expresión de las proteínas de uniones estrechas en el espacio paracelular, como claudinas, zonulinas y cadherinas, que mantienen la integridad de la barrera epitelial, favoreciendo la translocación de antígenos lumenales hacia la lámina propia intestinal, lo cual activa la respuesta proinflamatoria de células inmunitarias e induce la síntesis de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, TNF e IFN (figura 1-2).

Por estudios de asociación del genoma GWAS se han identificado diversos genes implicados en la regulación de la barrera epitelial que se encuentran asociados con el desarrollo y la susceptibilidad de EC y CUCI. Son los genes HNF4A



**Figura 1–2.** Imagen representativa de la integridad epitelial intestinal. Interacción de antígenos luminales (microorganismos) con las células epiteliales intestinales. Alteración de la integridad epitelial por ausencia o disminución de proteínas de uniones estrechas que favorece la translocación de antígenos hacia la lámina propia y activación de la respuesta inflamatoria.

y GNA12, en los cuales se encuentra alterada su expresión en pacientes con EII. Mediante un análisis de expresión se observó que varios genes de barrera epitelial estaban desregulados significativamente en pacientes con EC y CUCI activas, con sobrerepresentación en genes de la capa mucosa. En el íleon de pacientes con EC y el colon de pacientes con EII sin inflamación los genes de barrera se restablecieron a la normalidad, excepto MUC1 y MUC4, que permanecieron aumentados de manera persistente en comparación con los controles.<sup>16</sup>

## RESPUESTA INMUNITARIA

Recientemente se han identificado alteraciones en la transcripción de genes que se asocian con diferentes vías fisiopatológicas relacionadas con la exacerbación de la respuesta inmunitaria en la mucosa intestinal de pacientes con EII; entre estas vías destacan alteraciones en la activación de linfocitos T y tolerancia inmunitaria periférica, modulación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, mecanismos de reparación y reclutamiento de células inmunitarias y detección microbiana.<sup>5</sup>

A continuación se describirán algunas de estas vías fisiopatológicas.

## **Activación linfocitaria y tolerancia inmunitaria periférica**

La EII es causada por una respuesta inmunitaria aberrante en combinación con la exposición a agentes ambientales en individuos genéticamente susceptibles. No se ha dilucidado la contribución exacta del sistema inmunitario adaptativo en la respuesta inmunitaria de la EII. Sin embargo, avances recientes en el descubrimiento de mediadores inflamatorios, como las moléculas FCGR2A, TNFRSF14, DOK3, SNX20, LAMP3, LSP1, CTLA4 y HSP90B1, destacan el papel crucial de la autofagia dependiente de la vía de ubiquitinación dirigida a patógenos intracelulares que tiene implicaciones para el crecimiento de patógenos y la regulación de respuestas específicas contra estos antígenos. Se ha identificado que este conjunto de genes desempeña un papel importante en las enfermedades inflamatorias mediadas por el sistema inmunitario y la inflamación crónica del tracto gastrointestinal.<sup>17</sup>

## **Respuesta inmunitaria innata y adaptativa**

Estudios recientes han demostrado que la interconexión entre el sistema inmunitario innato y el adaptativo es fundamental en la fisiopatología de la EII.<sup>18</sup>

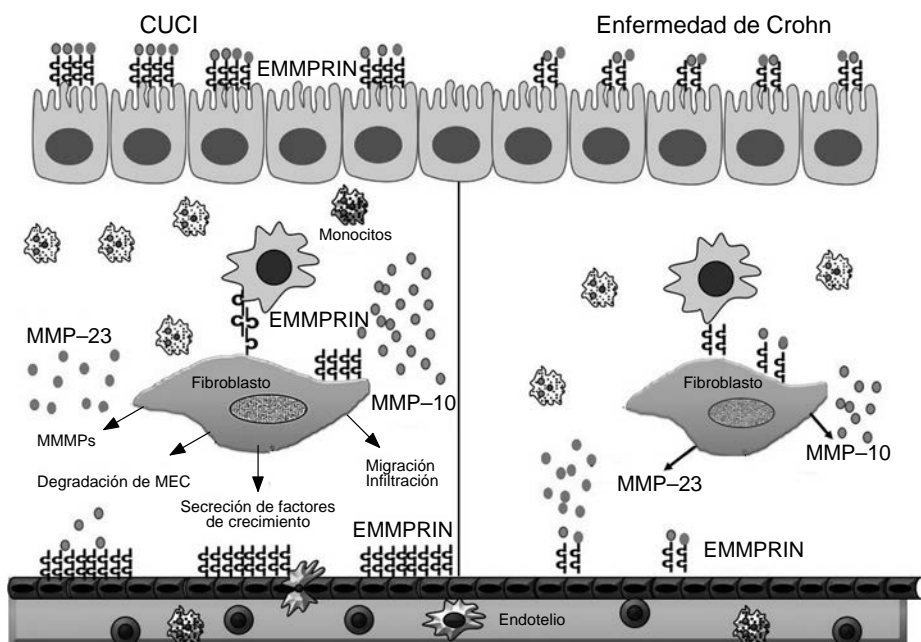
Los avances en el descubrimiento de nuevos reguladores de la inflamación intestinal destacan el papel de los genes FOXO4, FOXC2 y CYLD en los trastornos inflamatorios crónicos.<sup>5</sup> En pacientes con CUCI en remisión se ha reportado el incremento de la expresión del gen FOXO4 y su asociación con la remisión histológica, por lo que podría considerarse como un posible marcador de remisión histológica, y su sobreexpresión en CUCI en remisión podría sugerir un mecanismo antiinflamatorio como inhibidor de la producción de NF $\kappa$ B<sup>5</sup> (figura 1–1).

## **Mecanismos de reparación tisular y reclutamiento de células inmunitarias**

En la mucosa intestinal de pacientes con EII existe una reducción en los mecanismos de reparación tisular de las células epiteliales colónicas, lo que favorece una inadecuada remodelación del epitelio por degradación de componentes de matriz extracelular, incremento de la síntesis de metaloproteinasas y citocinas inflamatorias.<sup>19</sup>

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) pueden escindir y remodelar componentes de la matriz extracelular en respuesta a estímulos inflamatorios y por su capacidad de inmunomoduladores.<sup>20</sup>

El inductor de metaloproteinasas de matriz extracelular (EMMPRIN) es una glicoproteína transmembranal que se expresa principalmente en fibroblastos y



**Figura 1–3.** Participación de metaloproteinasas 10, 23 y EMMPRIN en los procesos de remodelación y reparación tisular en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

células endoteliales; participa en los procesos de remodelación y reparación tisular, así como en la inducción de la secreción de metaloproteinasas 10 y 23.<sup>21,22</sup>

En un estudio reciente se demostró la participación de EMMPRIN, MMP–10 y 23 en pacientes con CUCI y enfermedad de Crohn, donde se observó una expresión diferencial de EMMPRIN y MMP–10 en las capas de la mucosa, muscular y adventicia de pacientes con CUCI activa en comparación con los pacientes con EC activa y controles, y una correlación de la expresión de MMP1–0 con la actividad histológica en pacientes con CUCI activa, lo cual sugiere que estas moléculas participan en la fisiopatología de estos pacientes, favoreciendo el reclutamiento de células inmunitarias desde la periferia hacia los sitios de inflamación (figura 1–3).

## Reclutamiento de células inmunitarias

En los pacientes con EII se han reportado defectos o alteraciones en los mecanismos de tráfico linfocitario, o *homing*, que involucra un proceso mediante el cual las células inmunitarias son atraídas por el endotelio vascular en el sitio de inflamación. Cuando se activa la respuesta inflamatoria se reclutan células inmunita-

rias como linfocitos, neutrófilos y macrófagos desde la periferia e ingresan al sistema circulatorio, adhiriéndose a la pared endotelial en respuesta a una señal quimiotáctica que inicia el proceso de migración transendotelial. Este proceso de adhesión y migración leucocitaria ha sido objetivo de diversas terapias en EII, mediante el bloqueo de las proteínas selectinas e integrinas que son las principales dirigidas de estos procesos.

Recientemente se ha publicado el uso de la terapia anti- $\alpha 4\beta 7$  en la EII, donde los autores sugieren que esta terapia no sólo tiene efecto sobre los linfocitos, sino que también se dirige a los monocitos no clásicos, y la alteración en la localización intestinal de estos monocitos podría dar lugar a una reducción de los macrófagos reguladores que participan en el proceso de cicatrización y reparación epitelial, lo que podría estar relacionado con el aumento de las tasas de complicaciones posoperatorias en pacientes tratados con vedolizumab.<sup>23</sup>

## FACTORES AMBIENTALES

Se ha asociado la importancia de los factores ambientales con el desarrollo de EII; sin embargo, no se conocen los mecanismos fisiopatogénicos de cada uno de ellos. Existe evidencia científica sobre los diferentes factores ambientales en la aparición de las EII, así como en la evolución posterior en su historia natural.<sup>24,25</sup>

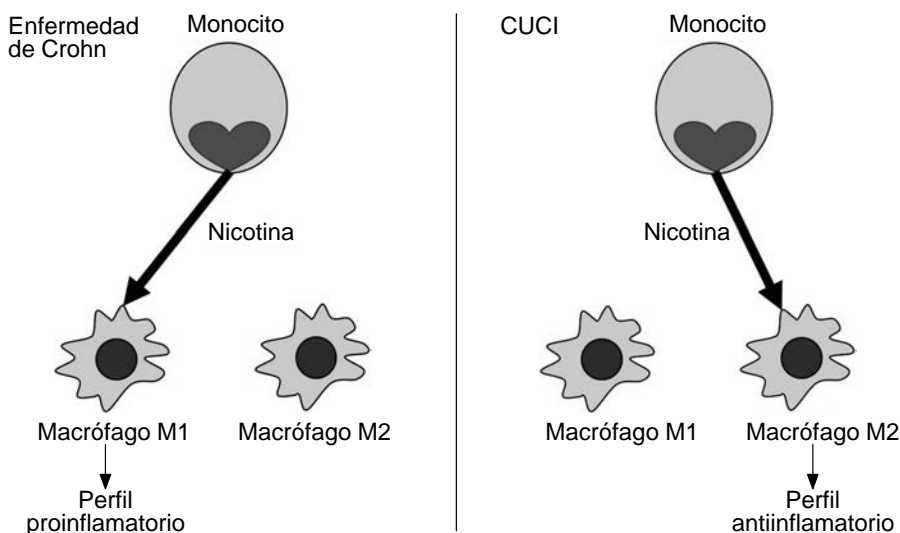
Los factores ambientales que se han asociado son el tabaquismo, apendicectomía, el uso de anticonceptivos orales, alteraciones en la microbiota intestinal y la dieta.

### Tabaquismo

Con los conocimientos actuales es difícil explicar el papel que desempeña el tabaco en la fisiopatología de la EII. Varios estudios epidemiológicos han demostrado una menor incidencia de CUCI entre los fumadores.<sup>26</sup>

En un estudio de casos y controles se confirma el efecto protector del hecho de fumar en los pacientes con CUCI, así como el elevado riesgo en la EC para los fumadores.<sup>27</sup>

En un estudio con gemelos con EII se observa que el hecho de ser fumador al diagnóstico se asocia a un mayor riesgo de desarrollar EC en todos los familiares, a diferencia de los pacientes fumadores con CUCI; es más, en parejas de gemelos con diferente comportamiento para el hábito de fumar casi siempre el diagnóstico es EC en el fumador y CUCI en el no fumador, traduciendo una potente influencia del tabaco en una predisposición genética existente.<sup>28</sup>



**Figura 1–4.** Efecto de la nicotina en la diferenciación de perfiles de macrófagos activados M1 y M2 en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica idiopática.

Se podría explicar estos datos no con un efecto etiológico del tabaco, sino como un efecto modulador de la respuesta inflamatoria anormal de los pacientes con CUCI. En modelos animales de CUCI se observó que la nicotina disminuye la producción de moléculas inflamatorias como las  $IL-8$ .<sup>28</sup>

Se ha propuesto un modelo hipotético sobre el efecto de la nicotina en las células inmunitarias de pacientes con EII, como el que se muestra en la figura 1–4, donde la nicotina exacerba la infección por MAP (*Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*) en macrófagos de pacientes con EC, lo que induce un cambio hacia la polarización M1 y una producción excesiva de citocinas proinflamatorias.<sup>29</sup>

Por el contrario, se podría proponer un escenario en la CUCI en el que la nicotina activa una vía colinérgica produciendo efectos antiinflamatorios,<sup>30</sup> que proporciona una opción de tratamiento para muchos de los pacientes con esta enfermedad (figura 1–4).

Sin embargo, este complejo efecto de la nicotina en la inflamación no está bien comprendido, pero se especula que la presencia de ciertos patógenos modificaría el efecto inmunosupresor de la nicotina hacia un efecto proinflamatorio.

## Apendicectomía

Existe una relación protectora entre la apendicectomía y la CUCI, tanto en la evolución de la enfermedad como en el retraso de su presentación clínica y la necesi-



dad de colectomía. El apéndice, antiguamente considerado como un vestigio, es un órgano linfoide inmunitariamente activo y con alta densidad de vasos linfáticos. La mayoría de los linfocitos del apéndice son células B, con una pequeña población de células T de predominio CD4+. Algunos autores han propuesto que, una vez desarrollada la CUCI, la ausencia de una fuente de activación de linfocitos B podría ser una de las causas de un curso menos agresivo de la enfermedad. El epitelio apendicular de los pacientes con CUCI muestra una intensa regulación de HLA clase II, además de un incremento en la activación de macrófagos. El apéndice contiene los elementos necesarios para procesar antígenos, para su presentación y la generación de una respuesta inmunitaria adquirida en forma de epitelio especializado, células dendríticas, linfocitos T y B. Su localización anatómica también juega un papel relevante en las enfermedades inflamatorias intestinales, lo que se relaciona con las especies de bacterias que colonizan el apéndice neonatal, su estabilidad en el ambiente del ciego y su proximidad con el íleon distal. Se ha observado que la apendicectomía tiene un efecto benéfico en el curso de la CUCI. Pacientes que son sometidos a apendicectomía tienen menor actividad de la enfermedad y menor riesgo de colectomía.<sup>31</sup>

## **Anticonceptivos orales**

El uso de anticonceptivos orales (AO) como factor relacionado con la susceptibilidad de padecer EC es más controvertido. Un metaanálisis que incluye nueve estudios, dos de ellos de cohortes y siete estudios casos–control, obtuvo un riesgo relativo conjunto asociado al consumo de AO de 1.4 (IC 95% de 1.12 a 1.86) para la EC, lo que sugiere una asociación discreta entre el uso de AO y el riesgo de desarrollar EC.<sup>32</sup>

El mecanismo de cómo los AO aumentan el riesgo de EII no está aclarado, aunque parece relacionarse con un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos, produciendo un cuadro de isquemia vascular.

## **Antiinflamatorios no esteroideos**

En diferentes publicaciones se ha sugerido que el consumo de antiinflamatorios no esteroideos tiene un papel inductor en la EII, así como su asociación con la recidiva y con un aumento de las complicaciones de la EII.<sup>33–35</sup>

## **Alteraciones de la microbiota intestinal**

Son muchos los agentes infecciosos involucrados en la etiología de la EII, como la flora endógena, los virus, especialmente el del sarampión, *Listeria*, *Mycobacterium paratuberculosis* y *Escherichia coli*.<sup>36–41</sup>

Sin embargo, no se ha podido aislar un único agente infeccioso que presente una clara relación con el desarrollo de la EII. De acuerdo con Thayer y Chitnavis,<sup>42</sup> “la evidencia de un agente infeccioso es tentadora, pero todavía no convincente”. Ellos especulan con que múltiples microorganismos pueden estar involucrados o que varios organismos, que no son individualmente patógenos, pueden interactuar, así podría explicarse el fracaso en la identificación de un agente específico.

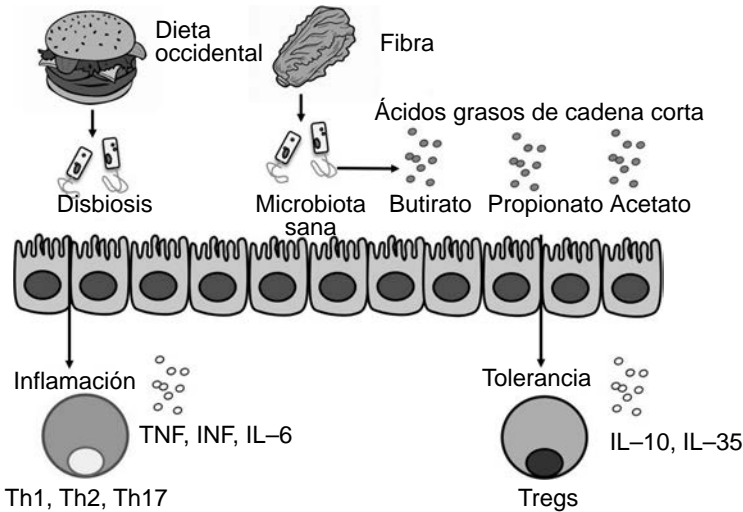
Actualmente hay muchos estudios en relación con *Mycobacterium avium* subespecie *paratuberculosis*, causante de la enfermedad de Johne, una enteritis crónica que afecta principalmente a rumiantes. Dichos estudios sugieren que la infección en humanos por este microorganismo puede ser el causante en parte o totalmente de la EC. Si la asociación de esta bacteria y la EC es causal o coincidente se desconoce por el momento.<sup>36,42</sup>

En pacientes con CUCI se ha documentado la presencia de cepas de *Escherichia coli* que expresan moléculas de adhesión que les confiere mayor patogenicidad debido al aumento de su capacidad de adherencia y en consecuencia mayor daño a la mucosa colónica, a diferencia de otros agentes microbianos involucrados en la patogenia de la enfermedad de Crohn, tales como *Mycobacterium paratuberculosis*, paramixovirus y *Listeria monocytogenes*, que no participan en la fisiopatología de la CUCI.<sup>43</sup>

## Dieta

En individuos genéticamente predispuestos la interacción de componentes dietéticos específicos con la microbiota residente y otros factores ambientales induce modificaciones epigenéticas que afectan la respuesta inmunitaria, comprometiéndolo aún más la barrera epitelial y los mecanismos de defensa, lo que lleva a inflamación crónica, como se observa en la EII<sup>44</sup> (figura 1–5).

Los posibles mecanismos relacionados con la dieta incluyen un efecto antigénico particular, la alteración de la expresión génica y modulación de mediadores inflamatorios. El papel de los hábitos alimentarios ha sido ampliamente investigado en estudios retrospectivos de casos y controles sujetos a diferentes sesgos. Mientras que el alto consumo de fibra, vegetales y frutas disminuye el riesgo de estas enfermedades, debido a que favorecen que exista un equilibrio en la microbiota intestinal comensal con la población de cepas benéficas de bacterias, como que favorecen la presencia de ácidos grasos de cadena corta como el acetato, el propionato y el butirato que se encuentran en parte apical del epitelio intestinal e inducen un estado de tolerancia inmunitaria por un microambiente antiinflamatorio con presencia de linfocitos T reguladores secretores de IL–10 e IL–35. Existen estudios en los que se ha reportado que la dieta occidental que presenta un



**Figura 1–5.** Interacción de componentes dietéticos con la microbiota intestinal residente y su efecto en la modulación de la respuesta inmunitaria.

patrón dietético moderno que se caracteriza por la alta ingesta de grasas saturadas, ácidos grasos omega 6, procesados y carne roja, se asocia a mayor riesgo de desarrollar EII, por la alteración de la microbiota intestinal, donde van a residir especies patógenas que favorecen el establecimiento de un ambiente proinflamatorio. Se ha sugerido que el alto consumo de azúcares refinados puede facilitar el desarrollo de EC y CUCI (figura 1–5). Es necesario realizar más estudios para confirmar el papel de los factores de la dieta sobre el desarrollo de la EII.

Existen reportes originales, que van desde modelos *in vitro* hasta modelos animales e investigación clínica en humanos, que exploran varios temas centrados en el papel de la nutrición en la EII; incluyen probióticos, simbióticos, vitamina D, ingesta y composición dietéticas, dosis de proteínas, obesidad, miopenia y nutrición enteral exclusiva en diversas EII. Estos valiosos manuscritos contribuyen a mejorar el conocimiento sobre la ingesta y la composición dietética actual en pacientes con EII, en donde se describen las deficiencias nutricionales existentes, incluida la miopenia, y proporcionan una plataforma de suplementos nutricionales con plausibilidad biológica para ser sometidos a ensayos clínicos adicionales.<sup>44,45</sup>

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto FJK:** Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Méx* 2011;Supl 1 (76):75–79.

2. **Roda G, Chien NS, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R et al.:** Crohn's disease. *Nature Rev Dis Primers* 2020;6(1).
3. **Argollo M, Kotze PG, Kakkadasam P, D'Haens G:** Optimizing biologic therapy in IBD: how essential is therapeutic drug monitoring? *Natur Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(11):702–710.
4. **Graham DB, Xavier RJ:** Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature* 2020;578(7796):527–539.
5. **Camarillo GF, Goyon EI, Zúñiga RB, Salas LAS, Escárcega AEP et al.:** Gene expression profiling of mediators associated with the inflammatory pathways in the intestinal tissue from patients with ulcerative colitis. *Mediators Inflamm* 2020:1–11.
6. **Larabi A, Barnich N, Nguyen H:** New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy* 2020;16(1):38–51.
7. **Kasera A et al.:** Endoplasmic reticulum stress: implications for inflammatory bowel disease pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26(4):318–326.
8. **Nguyen HT, Lapaquette P, Bringer MA, Darfeuille MA:** Autophagy and Crohn's disease. *J Innate Immun* 2013;5(5):434–443.
9. **Kuballa P, Huett A, Rioux JD, Daly MJ, Xavier RJ:** Impaired autophagy of an intracellular pathogen induced by a Crohn's disease associated ATG16L1 variant. *PLoS One* 2008;3(10):e3391.
10. **Feske S, Wulff H, Skolnik EY:** Ion channels in innate and adaptive immunity. *Ann Rev Immunol* 2015;33:291–353.
11. **Hall C, Lee JS, Murphy EM, Gerich ME, Dran R et al.:** Creatine transporter, reduced in colon tissues from patients with inflammatory bowel diseases, regulates energy balance in intestinal epithelial cells, epithelial integrity, and barrier function. *Gastroenterology* 2020;159(3):984–998.e1.
12. **Ding X, Li D, Li M, Tian D, Yu H et al.:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  acts reciprocally with solute carrier family 26, member 3 (downregulated-in-adenoma) and reduces its expression, leading to intestinal inflammation. *Int J Mol Med* 2017;41(3):1224–1232.
13. **Zaahl MG, Winter TA, Warnich L, Kotze MJ:** The -237C $\rightarrow$ T promoter polymorphism of the SLC11A1 gene is associated with a protective effect in relation to inflammatory bowel disease in the South African population. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(5):402–408.
14. **Blackwell JM, Searle S, Mohamed H, White JK:** Divalent cation transport and susceptibility to infectious and autoimmune disease: continuation of the Ity/Lsh/Bcg/Nramp1/Slc11a1 gene story. *Immunol Lett* 2003;85(2):197–203.
15. **Becuwe P, Ennen M, Klotz R, Barbieux C, Grandemange S:** Manganese superoxide dismutase in breast cancer: from molecular mechanisms of gene regulation to biological and clinical significance. *Free Radical Biol Med* 2014;77:139–151.
16. **Vancamelbeke M, Vanuytsel T, Farré R, Verstockt S, Ferrante M et al.:** Genetic and transcriptomic bases of intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(10):1718–1729.
17. **Fonseca CG, Iturriaga GE, Yamamoto FJK:** P762 gene expression profiling of immune adaptive response in the colonic mucosa from patients with ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2017;1(11):S470–S471.
18. **Cleynen I, Vazeille E, Artieda M, Verspaget HW, Szczypiorska M et al.:** Genetic and microbial factors modulating the ubiquitin proteasome system in inflammatory bowel disease. *Gut* 2014;63(8):1265–1274.
19. **Subramanian S, Geng H, Tan XD:** Cell death of intestinal epithelial cells in intestinal diseases. Sheng Li Xue Bao. *Acta Physiologica Sinica* 2020;72(3):308–324.

20. **Stamenkovic I:** Extracellular matrix remodelling: the role of matrix metalloproteinases. *J Pathol* 2003;200(4):448–464.
21. **Arora M, Mane DR:** Immunohistochemical expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018;22(2):279–280.
22. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Martínez BB, Barreto ZR, Yamamoto FJK:** Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and MMP10, MMP23 in inflammatory bowel disease: cross-sectional study. *Scand J Immunol* 2020: e12962.
23. **Schleier L, Wiendl M, Heidebreder K, Binder MT, Atreya R et al.:** Non-classical monocyte homing to the gut via  $\alpha 4\beta 7$  integrin mediates macrophage-dependent intestinal wound healing. *Gut* 2020;69(2):252–263.
24. **Danese S, Fiocchi C:** Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4807–4812.
25. **Xavier RJ, Podolsky DK:** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448(7152):427–434.
26. **Sopori M:** Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2: 372–377.
27. **Sykes AP, Brampton C, Klee S, Chander CL, Whelan C et al.:** An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000;49(7):311–319.
28. **Yadav P, Ellinghaus D, Rémy G et al.:** Genetic factors interact with tobacco smoke to modify risk for inflammatory bowel disease in humans and mice. *Gastroenterol* 2017;153 (2):550–565.
29. **Bai X, Stitzel JA, Bai A, Zambrano CA, Phillips M et al.:** Nicotine impairs macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;57:324–333.
30. **Nizri E, Irony TSM, Lory O, Orr UA, Lavi E et al.:** Activation of the cholinergic anti-inflammatory system by nicotine attenuates neuroinflammation via suppression of Th1 and Th17 responses. *J Immunol* 2009;183:6681–6688.
31. **Picazo FK, Bustamante QY, Santiago HJ, Yamamoto FJK:** Papel de la apendicectomía en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en México. *Rev Gastroenterol Méx* 2011;76 (4):316–321.
32. **Godet PG, May GR, Sutherland LR:** Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668–673.
33. **Davies NM:** Toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the large intestine. *Dis Colon Rectum* 1995;38(12):1311–1321.
34. **Fang WF, Broughton A, Jacobson ED:** Indomethacin-induced intestinal inflammation. *Am J Dig Dis* 1977;22(9):749–760.
35. **Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P et al.:** Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. *Gastroenterology* 1987;93(3):480–489.
36. **Pounder RE:** The pathogenesis of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1994;29(Suppl 7):11–15.
37. **Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS:** Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10):1145–1150.
38. **Schwartz D, Shafran I, Romero C, Piromalli C, Biggerstaff J et al.:** Use of short-term culture for identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in tissue from

- Crohn's disease patients. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(6):303–307.
39. **Darfeuille MA, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL et al.:** High prevalence of adherent–invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;127(2):412–421.
  40. **Uzoigwe JC, Khaita ML, Gibbs PS:** Epidemiological evidence for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* as a cause of Crohn's disease. *Epidemiol Infect* 2007; 135(7):1057–1068.
  41. **Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, El-Zimaity HM, Schwartz MR et al.:** *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(3):337–346.
  42. **Thayer WR Jr, Chitnavis V:** Inflammatory bowel disease. The case for an infectious etiology. *Med Clin N Am* 1994;78(6):1233–1247.
  43. **Wurzelmann JL, Lyles CM, Sandler RS:** Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1994;39(3):555–560.
  44. **Sugihara K, Morhardt TL, Kamada N:** The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2019;9:3183.
  45. **Raman M, Ghosh S:** Diet and nutrition in IBD—progress and gaps. *Nutrients* 2019;11(8): 1740.



---

## Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Azucena Isabel Casanova Lara*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica y progresiva a lo largo de la vida que se manifiesta con periodos de enfermedad activa o recaídas, alternando con periodos de enfermedad inactiva o remisión, los cuales tienen intervalos de tiempo diferentes en cada paciente. Esta afección continúa siendo incurable hasta el momento.

Se considera multifactorial por la interacción de los factores genéticos, inmunitarios y ambientales, que provocan una regulación diferente de la respuesta inmunitaria a la microbiota intestinal del hospedero.

Los principales subtipos de la enfermedad inflamatoria intestinal son la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada o inclasificable.<sup>1</sup>

Actualmente no existe un criterio único o absoluto que sea exclusivo para su definición, por lo que el diagnóstico de EII es un conjunto de hallazgos clínicos, de laboratorio, endoscópicos, de imagen e histológicos.<sup>2-4</sup>

El diagnóstico diferencial es muy amplio e incluye patologías de origen funcional e infeccioso, neoplasias, isquemia intestinal, diverticulitis, enteritis, tuberculosis y otras múltiples patologías intestinales con un cuadro clínico muy similar, intermitente, de larga evolución y modificado por tratamientos previos.

Un adecuado interrogatorio y una completa exploración física brindan elementos básicos para sospechar EII; la presencia de síntomas extraintestinales,



**Cuadro 2-1. Principales diagnósticos diferenciales de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Endometriosis	<b>Enfermedades vasculares o vasculitis:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Behçet</li> <li>• Esquema intestinal</li> <li>• Púrpura de Henoch–Schönlein</li> <li>• Poliarteritis nodosa</li> <li>• Granulomatosis con poliangeítis</li> <li>• Lupus eritematoso sistémico</li> <li>• Arteritis de Takayasu</li> <li>• Granulomatosis linfocítica</li> <li>• Tromboangeítis obliterante</li> <li>• Vasculitis por artritis reumatoide</li> <li>• Colitis isquémica crónica</li> </ul>
Ileítis asociada a espondiloartropatías	
<b>Infecciones:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Yersinia enterocolitica</i></li> <li>• <i>Yersinia pseudotuberculosis</i></li> <li>• <i>Salmonella</i> spp.</li> <li>• Enterocolitis neutropénica</li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i></li> <li>• <i>Mycobacterium avium</i></li> <li>• <i>Histoplasma capsulatum</i></li> <li>• Citomegalovirus</li> <li>• <i>Cryptococcus neoformans</i></li> <li>• <i>Anisakis simplex</i></li> <li>• <i>Actinomyces israelii</i></li> <li>• <i>Aeromonas</i> spp.</li> <li>• <i>Campylobacter</i> spp.</li> <li>• <i>Chlamydia</i> spp.</li> <li>• <i>Clostridioides</i></li> <li>• <i>Entamoeba histolytica</i></li> <li>• <i>Escherichia coli</i></li> <li>• Herpes simple</li> <li>• <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>• <i>Neisseria gonorrhoeae</i></li> <li>• <i>Schistosoma mansoni</i></li> <li>• <i>Shigella</i> sp.</li> <li>• <i>Strongyloides stercoralis</i></li> </ul>	<b>Neoplasias:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor carcinoide</li> <li>• Adenocarcinoma ileocecal</li> <li>• Linfoma</li> <li>• Metástasis de otro origen</li> </ul>
	Enfermedad granulomatosa crónica
	Enteritis por radiación
	Enteropatía por antiinflamatorios no esteroideos
	Hiperplasia nodular linfoide
	Gastroenteritis eosinofílica
	Amiloidosis
	Colitis microscópica, colagenosa y linfocítica
	Sarcoidosis

incluso antes del comienzo de los síntomas digestivos, confirma el diagnóstico de EII (cuadro 2-1).<sup>5</sup>

En este capítulo se desarrolla el abordaje diagnóstico de la EII y se identifica la utilidad de los diferentes estudios para confirmar la enfermedad, conocer el subtipo y determinar la extensión y la gravedad.

No es suficiente tener el diagnóstico de CUCI o EC para iniciar el tratamiento, sino que es indispensable, para modificar el pronóstico y la vigilancia de los pacientes, conocer la actividad y la extensión de la enfermedad.

Hay muchos médicos apasionados de la enfermedad inflamatoria intestinal, en especial de los grandes avances en el descubrimiento de nuevas moléculas para el tratamiento o la identificación de nuevas vías que participan en el origen de la enfermedad; en lo particular, a mí me enamora el arte del diagnóstico de esta enfermedad.

## DIAGNÓSTICO DE COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La CUCI se caracteriza por la inflamación crónica de la mucosa del colon a partir del recto; se extiende de forma continua en dirección distal a proximal, puede involucrar toda la mucosa del colon hasta la región del ciego y en algunos casos afectar el íleon terminal. El diagnóstico se comienza a integrar a partir de una historia clínica con un interrogatorio completo, que es fundamental para documentar el inicio o la forma de aparición de los síntomas. Se debe identificar el primer síntoma que refleje la primera manifestación de la enfermedad, intestinal o extraintestinal, para entender la evolución y la modificación de la enfermedad, y advertir acerca de los tratamientos recibidos, como antibióticos, antiparasitarios y antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos.

Después de un primer tratamiento sintomático algunos pacientes con síntomas leves experimentan una mejoría del cuadro clínico; sin embargo, la reaparición de los síntomas de la CUCI se ha documentado en más de 90% de los casos y puede tratarse de los mismos síntomas o incluso más graves, por lo que el paciente suele referir que se siente peor a pesar de haber recibido medicamento. La presencia de síntomas o enfermedad activa en los primeros dos años se relaciona con un peor curso de la enfermedad a futuro.<sup>6</sup>

Los antecedentes familiares son muy importantes por el factor genético que participa en esta enfermedad o la relación con otras enfermedades de origen oncológico o autoinmunitario, como cáncer colorrectal, lupus, enfermedad celiaca, artritis reumatoide, etc. Hay que investigar diversos datos, como viajes recientes a lugares con una alta incidencia de gastroenteritis infecciosa, tabaquismo, esquema de vacunación, enfermedades por vectores, apendicectomía, factores de riesgo de tuberculosis, hepatitis, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la actual infección por coronavirus (SARS-CoV-2) o la enfermedad COVID-19, que se puede manifestar con síntomas digestivos.<sup>7</sup>

Los síntomas más comunes son dolor abdominal de tipo cólico —que puede o no modificarse con las evacuaciones—, sangrado rectal, cambios en la consistencia de las evacuaciones a diarrea o estreñimiento, heces con moco, dificultad para evacuar, urgencia, pujo, tenesmo (cuando hay afectación del recto), incontinencia, síntomas de predominio nocturno, fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia, amenorrea en las mujeres y modificación de la actividad laboral o la vida social. Se ha considerado desde hace tiempo que el dolor abdominal referido de predominio en la fosa iliaca izquierda puede corresponder a CUCI y el dolor de predominio periumbilical y de la fosa iliaca derecha a la EC.

Durante la exploración física es importante la inspección general en busca de pérdida de peso, ataque al estado general, palidez, estado nutricional, frecuencia

cardiaca, presión arterial sistémica y temperatura. En el abdomen hay que buscar cicatrices de cirugías previas, hepatomegalia, tumores, distensión, dolor a la palpación intencionadamente a la descompresión, peristalsis aumentada o disminuida y otros signos de obstrucción intestinal o de complicaciones, como datos de abdomen agudo por megacolon tóxico o perforación intestinal, que son las complicaciones más graves de la CUCI.<sup>8</sup> El tacto rectal en la primera consulta es la única forma de descartar patología anal, como fisuras, fístulas, estenosis, tumores, abscesos u otras causas de los síntomas, por lo que siempre se deberá realizar.

Hasta 20% de los pacientes con EII tienen manifestaciones extraintestinales e incluso en 10% pueden estar presentes antes de que se inicien los síntomas digestivos, por lo que ante la sospecha de CUCI hay que buscar aftas orales en la cavidad oral, artropatía, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, uveítis, epiescleritis, osteoporosis, eventos de trombosis a cualquier nivel, colangitis esclerosante, etc., que ayuden a complementar el diagnóstico de EII.<sup>9,10</sup> Ante la presencia de disnea, palpitations, palidez, taquicardia o fiebre se deberá ofrecer la atención hospitalaria oportuna. La manifestación grave de la enfermedad se puede presentar hasta en 15% de los pacientes que debutan con la enfermedad.

## **Estudios de laboratorio y de gabinete**

Los pacientes con sospecha de EII por dolor abdominal, diarrea de tipo inflamatorio de más de cuatro semanas y otros síntomas digestivos deben tener un protocolo completo de exámenes de laboratorio, que incluyan muestras de sangre, heces fecales, cultivos y estudios radiológicos, endoscópicos, tomográficos o de resonancia magnética. Los estudios complementarios deben incluir los marcadores de actividad de la enfermedad, el estado nutricional, las inmunizaciones del paciente e incluso la búsqueda de tuberculosis latente.

En caso de sospecha de CUCI los estudios de laboratorio incluyen la biometría hemática, la cual puede demostrar la elevación de leucocitos como respuesta a la inflamación; los niveles de hemoglobina disminuidos, asociados a deficiencia de hierro o enfermedad crónica; otras deficiencias, como la de vitamina B<sub>12</sub> o folatos, además de trombocitosis asociada a la respuesta inflamatoria.<sup>11,12</sup> Asimismo, se requiere una química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático (por enfermedad hepática asociada), albúmina, hierro —que en presencia de inflamación muestra niveles > 100 µg/L y la saturación de transferrina < 20% indica anemia por enfermedad crónica—, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, niveles de vitamina B<sub>12</sub>, determinación de VIH, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, virus de Epstein–Barr, etc.

Los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), continúan siendo los marcadores de inflama-

ción no específicos para la EII. Los niveles de PCR y la velocidad de sedimentación globular elevados no ayudan a diferenciar a la EII de otras patologías infecciosas, incluso su elevación puede ser de otro origen, como artritis reumatoide, lupus, pancreatitis, infarto agudo del miocardio etc.,<sup>13-15</sup> sin embargo, se consideran herramientas complementarias relacionadas con la actividad de la EII. En caso de CUCI la PCR ha demostrado una mejor correlación con la actividad grave de la enfermedad y una baja correlación en los pacientes con enfermedad limitada al recto. Uno de cada tres pacientes con actividad clínica y endoscópica tiene niveles normales de PCR.<sup>2</sup>

Son necesarios los estudios en heces, como el coprológico con conteo de leucocitos, la búsqueda de sangre oculta en heces, la presencia de moco y las determinaciones que permitan identificar el comportamiento inflamatorio de la diarrea, así como cultivo de heces fecales en búsqueda de infecciones parasitarias, bacterianas o virales, o ambas, como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica*, etc., además de descartar infección por *Clostridioides*.<sup>16</sup> Es de gran utilidad la detección de tuberculosis con los recursos disponibles, como radiografía de tórax, prueba cutánea del derivado proteico purificado, QuantiFERON-TB, PCR y otros.

Los marcadores serológicos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) con patrón perinuclear (p-ANCA) se encuentran en más de 65% de los pacientes con CUCI, y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* clases IgA e IgG en menos de 10%; son útiles para diferenciar la CUCI y la EC, pero no se sugiere realizar estos marcadores de manera rutinaria en el abordaje diagnóstico, debido a su baja sensibilidad para EII.<sup>17,18</sup> La calprotectina fecal es el marcador ideal de inflamación intestinal, ya que es una proteína vinculada al calcio, principalmente derivada de los neutrófilos, excretada en las heces y estable hasta una semana;<sup>19</sup> se correlaciona con los hallazgos endoscópicos de la enfermedad de acuerdo con los índices de gravedad (índice de la Clínica Mayo) y se utiliza en el diagnóstico, el seguimiento y la vigilancia de la respuesta al tratamiento de la EII.<sup>20,21</sup> Un nivel de corte mayor de 150 a 200  $\mu\text{g/g}$  de heces ayuda a diferenciar de las patologías de origen funcional, aunque no entre patologías inflamatorias de otro origen, como las infecciosas, la isquemia o el uso de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>22,23</sup> Otros marcadores que han demostrado diferentes correlaciones con la EII son la lactoferrina, el anti-OmpC y el CBir1.<sup>24</sup>

## Estudios de imagen

Estos estudios, como la radiografía o la tomografía de abdomen, se utilizan en los pacientes con síntomas graves durante la hospitalización para la búsqueda de complicaciones, como obstrucción, perforación intestinal y megacolon tóxico.

## Endoscopia

Ante un paciente con sintomatología de EII, marcadores de inflamación elevados y ausencia de datos de enfermedad grave o complicada, la ileocolonoscopía con luz blanca, de alta definición y cromoendoscopia es el estudio ideal para evaluar la inflamación y su extensión, y los datos de enfermedad crónica en la mucosa del colon; requiere una adecuada preparación intestinal previa al estudio para que sea de utilidad. Los cambios en la mucosa del colon son eritema, congestión vascular, pérdida del patrón vascular, mucosa granular o nódulos finos, erosiones, úlceras, friabilidad y hemorragia espontánea; estos últimos predicen el curso grave de la enfermedad. Durante la ileocolonoscopía se deben tomar al menos dos biopsias de los seis diferentes segmentos: íleon terminal, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, colon sigmoidees y recto, además de biopsias de las lesiones encontradas, como pólipos, úlceras, estenosis, etc.<sup>25</sup> Los hallazgos suelen iniciarse en el recto de forma continua y confluyente en sentido distal a proximal; sin embargo, se ha reportado que hasta 3% de los pacientes pueden tener el recto intacto o sin cambios por la enfermedad. Los hallazgos en el recto y el colon sigmoidees que respetan el colon proximal hacia el ángulo esplénico pueden tener también una afección en parche en la región del ciego; otros hallazgos característicos pueden ser inflamación del orificio apendicular, inflamación de la válvula ileocecal e ileítis por reflujo en hasta 20% de los pacientes con colitis extensa.<sup>26,27</sup>

En los pacientes hospitalizados por EII con síntomas de gravedad se indica la rectosigmoidoscopia diagnóstica con toma de biopsias para confirmar el diagnóstico y excluir otras entidades, como citomegalovirus y clostridioides. En estos casos la ileocolonoscopía completa se deberá realizar cuando mejoren las condiciones del paciente en el primer año después del diagnóstico, con el objetivo de ofrecer el mejor tratamiento, conocer el riesgo de desarrollo de displasia y modificar el pronóstico de la enfermedad.<sup>28</sup>

## Histología

Los hallazgos histológicos se correlacionan con la duración de la enfermedad, la edad del paciente y el tratamiento recibido. Las biopsias deben ser adecuadamente etiquetadas, enviadas por separado de acuerdo con el sitio, fijadas en formol a 10% y tener inclusión en parafina. Se evalúan principalmente cuatro categorías: arquitectura de la mucosa, celularidad de la lámina propia, infiltración celular y anomalía del epitelio. La CUCI se caracteriza por distorsión de la cripta, criptitis y abscesos crípticos, infiltrado inflamatorio de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, plasmocitosis basal difusa, erosiones de epitelio superficial,

metaplasia de células de Paneth, disminución de mucina, hipertrofia de la muscular de la mucosa y la submucosa, atrofia de la mucosa y mucosa irregular o vellosa en la enfermedad más avanzada. La plasmocitosis basal focal o difusa se considera el hallazgo más característico de la CUCI, porque está presente en más de 38% de los pacientes a las dos semanas de inicio de los síntomas. El diagnóstico por hallazgos histológicos característicos se realiza en 75% de los pacientes.<sup>29,30</sup> Actualmente existen puntajes histológicos que ayudan a evaluar el pronóstico de la enfermedad y a predecir la remisión, la realización de cirugía y la malignidad. Algunos de ellos son el índice de Riley, el índice de Riley modificado, la escala de K. Geboes y el índice de Robarts y Nancy, con mayor nivel de validación.<sup>31-33</sup>

## Clasificación de la actividad

Los índices de actividad clínica más utilizados y confiables en la CUCI son el índice de Truelove y Witts y la puntuación de la Clínica Mayo total. La presencia de criterios de gravedad requiere tratamiento y vigilancia hospitalaria.<sup>34</sup>

Ante un paciente con cuadro clínico de CUCI, marcadores de inflamación elevados, endoscopia con reporte de hallazgos característicos y criterios histológicos descritos se puede iniciar el tratamiento de acuerdo con la actividad de la enfermedad y ofrecerle al paciente de forma temprana la oportunidad de modificar la historia natural de la enfermedad.

Los factores de predicción de un curso agresivo de la enfermedad y de colectomía son la edad temprana en el momento del diagnóstico (< 40 años), la enfermedad extensa, la actividad endoscópica severa por la presencia de úlceras grandes y profundas, la presencia de manifestaciones extraintestinales, la necesidad temprana de corticosteroides y los marcadores inflamatorios elevados.<sup>35</sup>

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn se caracteriza por la presencia de cronicidad, inflamación de la mucosa a cualquier nivel del tracto digestivo —desde la boca hasta el ano—, extensión que puede ser discontinua o en parches, y mucosa sana que alterna con mucosa inflamada, que afecta las capas más profundas hasta llegar a dañar toda la pared intestinal, provocando estenosis o perforación.<sup>36</sup> La afectación ileocecal es la más frecuente.

Ante la sospecha de EC son fundamentales el interrogatorio completo, la exploración física y la exclusión de otras entidades de origen granulomatoso. Los síntomas que pueden sugerir EC son acordes al sitio afectado; en el esófago y el

estómago se presenta con síntomas como disfagia, náusea y vómito; en el intestino delgado se aprecian diarrea, dolor abdominal, obstrucción o pseudoobstrucción intestinal por estenosis; en el caso de involucro de la mucosa colónica se puede manifestar como rectorragia, oclusión intestinal, absceso abdominal, perforación intestinal, fístulas o enfermedad perianal.<sup>37</sup> En la mayoría de los pacientes se presentan síntomas generales, como fiebre, pérdida de peso, fatiga, astenia y adinamia.<sup>2</sup>

Las estenosis en la EC pueden ocurrir por inflamación de la mucosa como parte de la actividad de la enfermedad, que responden al tratamiento médico, o por fibrosis en una evolución crónica, que de acuerdo con sus características pueden ser tratadas por vía endoscópica o quirúrgica.

En la exploración física se debe buscar de manera intencionada el estado nutricional deteriorado por malabsorción, secundario al daño de la mucosa intestinal ocasionado por la enfermedad, así como realizar la toma de signos vitales y buscar indicios de taquicardia, hipotensión, disnea, etc., como datos de compromiso hemodinámico.

Durante la exploración del abdomen hay que investigar los datos de oclusión intestinal, tumores o fístulas —en ocasiones enterocutáneas— que guíen hacia el diagnóstico.<sup>38,39</sup>

Durante el tacto rectal es indispensable buscar datos de actividad perianal, como fisuras, fístulas o abscesos, que suelen ser cónicos y de localización maligna y complicada.<sup>40</sup> Se ha encontrado enfermedad perianal en 21 a 54% de los pacientes con EC.

Las fístulas pueden ser simples o complejas, definidas como intraesfinteriana o supraesfinteriana, con múltiples aberturas externas y asociadas a abscesos, fístulas rectovaginales o estenosis anorrectales.

Las manifestaciones extraintestinales son más comunes en la EC que en la CUCI; las más comunes son las que afectan el sistema musculoesquelético y las aftas orales, por lo que la exploración general podrá ayudar ante la sospecha de la enfermedad.<sup>41</sup>

En el momento de sospechar la presencia de EC se deben realizar exámenes de laboratorio, como la biometría hemática, para analizar los datos de trombocitosis secundaria a inflamación crónica y anemia,<sup>42</sup> los electrolitos séricos, las pruebas de función hepática, los marcadores de inflamación —como PCR, que se correlaciona con la actividad de la enfermedad—, los biomarcadores —como calprotectina fecal con buena correlación siempre y cuando la enfermedad afecte el colon—, los estudios en heces, los cultivos, el panel viral y la búsqueda de infecciones, como tuberculosis, citomegalovirus, VIH, etc.<sup>12</sup> Los anti-*Saccharomyces cerevisiae* positivos y los p-ANCA negativos suelen sugerir EC; sin embargo, no se recomienda realizar su detección de manera rutinaria en el abordaje diagnóstico.<sup>2</sup>

## Endoscopia

La ileocolonoscopia con biopsias de todas las regiones del colon, incluidos el íleon y el recto, es el estudio indicado. Las características endoscópicas de la EC incluyen inflamación de la mucosa en parches desiguales o lesiones discontinuas, úlceras longitudinales, erosiones aftoides, aspecto de la mucosa del íleon o colon en empedrado, la presencia de estenosis, fístulas o lesiones en la región perianal, y con frecuencia la mucosa del recto sin lesiones o respetada. Igual que en la CUCI, si el paciente presenta síntomas graves o de complicaciones de la enfermedad se debe optar por la rectosigmoidoscopia flexible.<sup>43,44</sup>

Existen múltiples índices para determinar la actividad endoscópica de la EC, El índice endoscópico de gravedad de la EC y la puntuación endoscópica simplificada para la EC son puntajes validados, utilizados en los ensayos clínicos.<sup>45,46</sup>

En todos los pacientes con sospecha de EC después de la ileocolonoscopia se deben realizar estudios complementarios para confirmar la extensión de la enfermedad.

## Endoscopia digestiva alta

El compromiso del sistema digestivo superior se ha reportado en 13 a 16% de los casos; se manifiesta con dispepsia, vómito y náuseas, y obliga a realizar una endoscopia digestiva alta en busca de hallazgos endoscópicos de EC, como gastritis focal. La endoscopia digestiva alta se debe realizar siempre en caso de enfermedad celiaca concomitante.<sup>47</sup>

## Estudios de imagen

Todos los pacientes con diagnóstico reciente de EC deben ser sometidos a una evaluación de intestino delgado, sea por tomografía de abdomen, resonancia magnética o ultrasonido, o todos ellos. Se ha reportado que 15% de los pacientes pueden tener complicaciones, como fístulas, flegmones o abscesos; los estudios de imagen ayudan a detectar el comportamiento de la enfermedad de tipo inflamatorio, obstructivo o fistulizante.<sup>48</sup> La enterografía por tomografía y la resonancia magnética son la regla de oro para evaluar la actividad y la extensión de la enfermedad en el intestino delgado.<sup>52</sup> Antes del estudio hay que distender el intestino con medio de contraste intraluminal por enteroclisia para la enterografía y administrar medio de contraste intravenoso.

La precisión diagnóstica de las alteraciones intraluminales y extraluminales tiene una sensibilidad y una especificidad de 85 a 95% para la enterografía por



tomografía, por resonancia magnética y por ultrasonido del intestino delgado.<sup>49,50</sup> Los pacientes con EC se exponen más del doble a la radiación ionizante que los pacientes con CUCI; los de mayor riesgo son los niños y los jóvenes, por lo que en esta población habrá que realizar estudios de imagen por resonancia magnética o ultrasonido.<sup>51</sup>

Los hallazgos radiológicos que se relacionan con la actividad de la enfermedad incluyen aumento del espesor de la pared intestinal o engrosamiento, edema de la pared, realce de la pared intestinal después de la administración del medio de contraste y de los vasos mesentéricos, signo del peine, úlceras, nódulos linfáticos, estenosis, fístula o perforación.<sup>52</sup>

## **Endoscopia con cápsula endoscópica de intestino delgado**

La cápsula endoscópica (CE) evalúa el intestino con previa preparación de una forma menos invasiva que los estudios endoscópicos y tiene una adecuada tolerancia.<sup>53</sup> En algunos estudios se ha reportado que tiene un mejor rendimiento diagnóstico que la enterografía por tomografía (68 vs. 21%) y la ileocolonoscopía (47 vs. 25%) ante la sospecha de EC.<sup>54</sup> El riesgo de retención de la cápsula es bajo, de aproximadamente 1.5% en los pacientes con sospecha de EC sin datos de estenosis. Las contraindicaciones son estenosis, obstrucción intestinal y trastornos de la deglución. Se indica en caso de sospecha de EC, marcadores de inflamación elevados, ausencia de consumo de analgésicos no esteroideos durante un mes y estudios de imagen normales.<sup>55</sup> La probabilidad de un diagnóstico positivo disminuye en los pacientes con sospecha de EC con calprotectina fecal < 50 µg/g. Actualmente hay dos índices validados: el índice de actividad de la EC en cápsula endoscópica y el puntaje de Lewis, que evalúan la actividad de la enfermedad y el involucro del intestino delgado. La utilidad de la cápsula endoscópica en los pacientes con EII indeterminada se aprecia en el hallazgo de datos de EC en hasta 25% de ellos; 37% de los casos continúan como EII no clasificada.<sup>56,57</sup>

## **Enteroscopia**

La enteroscopia asistida por balón permite la evaluación y la toma de biopsia del intestino delgado. Tiene un rendimiento diagnóstico de 63.4% ante la sospecha de EC, pero probablemente es más elevada que la enterografía por resonancia magnética, aunque su costo es alto y es un método invasivo y de alto riesgo. Está indicada ante la sospecha de EC con estenosis que requieran abordaje endoscópico terapéutico, para el tratamiento de la hemorragia, la presencia de tumores, la extracción de cápsula, etc.<sup>58,59</sup> Las estenosis con mayor éxito al tratamiento en-

doscópico son las cortas (< 4 cm) y las estenosis posquirúrgicas después de haber excluido la presencia de cáncer.<sup>60</sup>

## Ultrasonido

Es un estudio no invasivo y sin radiación que ayuda a evaluar el intestino delgado y el colon, y tiene una alta sensibilidad en manos expertas. La sensibilidad y la especificidad reportadas para el diagnóstico de EC son de 79 y 96%, respectivamente, las cuales mejoran al utilizar medio de contraste oral.<sup>61,62</sup> Para la evaluación de enfermedad anal o perianal los estudios recomendados son la resonancia magnética y el ultrasonido endoanal.

## Histología

Los hallazgos más característicos se encuentran en los pacientes adultos que aún no han recibido tratamiento; el hallazgo de una característica no es suficiente para realizar el diagnóstico de EC.<sup>63</sup> Los más comunes son alteración de la arquitectura de las criptas focal, inflamación crónica focal o irregular (aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia), que se puede extender a la submucosa, y granulomas sarcoideos no caseosos sin lesión en criptas, hiperplasia de plexos nerviosos y ganglionitis. El hallazgo de un granuloma acompañado de al menos otra característica sugiere EC. Las características de la EC en las piezas quirúrgicas son hiperplasia linfoide transmural, alteración segmentaria de la arquitectura de las criptas, disminución de la mucina, inflamación crónica focal o granulomas no relacionados con las alteraciones en las criptas. La presencia de tres características sin granulomas o granulomas más una característica son criterios para EC.<sup>30,31</sup> Las biopsias de esófago, estómago y duodeno pueden mostrar granulomas o inflamación focal. En el estómago sin *Helicobacter pylori* se encuentra infiltrado celular perifoveolar o periglandular de las células mononucleares y los granulocitos. Los hallazgos histológicos en la enfermedad de Crohn no se consideran patognomónicos de la enfermedad, sino que se deben acompañar de los criterios endoscópicos, imagenológicos, bioquímicos y de evolución clínica.

Se han diseñado puntajes que sólo tienen una utilidad pronóstica, como el de Geboes. No es posible valorar mediante histología la actividad de la enfermedad; dado que se cuenta con un patrón discontinuo en la inflamación del colon, el error de muestreo se debe considerar.<sup>64,65</sup>

El diagnóstico de EC es el conjunto de múltiples criterios clínicos, de imagen, endoscópicos e histológicos, cuyo hallazgo de forma temprana brinda la oportunidad de modificar el curso de la enfermedad.

## **Clasificación de la actividad clínica de la enfermedad de Crohn**

Es difícil calcular con exactitud la actividad de la EC, aunque existen diferentes herramientas, como el índice de la actividad de la EC (CAI), que se utiliza en los ensayos clínicos o sólo con fines de investigación. Un CAI en remisión implica un puntaje < 150, la actividad leve equivale de 150 a 220 puntos, la actividad moderada implica de 220 a 450 y la actividad grave > 450 puntos.<sup>66</sup>

Otra herramienta para calcular la actividad de la enfermedad de forma más sencilla es el índice de Harvey Bradshaw, el cual es utilizado con más frecuencia en la práctica clínica. Consta de un rango de 0 a 19, con actividad leve  $\geq 5$  puntos, equivalente a un CAI > 150. La actividad severa tiene un puntaje  $\geq 7$ , equivalente a un CAI  $\geq 220$ . La actividad clínica de la enfermedad se determina de acuerdo con el puntaje de Harvey Bradshaw con criterios clínicos; un puntaje  $\leq 4$  indica remisión de la enfermedad y es complementario a los hallazgos objetivos de la actividad de la enfermedad endoscópica, por imagen o niveles de calprotectina fecal.<sup>67</sup>

El plan de estudios complementarios ante la sospecha de EC debe ser guiado con base en la sintomatología del paciente, si tiene predominio de diarrea o rectorragia el estudio a seguir es la ileocolonoscopia; sin embargo, cuando predominan el dolor abdominal y náusea los estudios de imagen deben ser prioritarios (cuadro 2-1).

## **CONCLUSIÓN**

El diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal se basa en un abordaje guiado de acuerdo con el cuadro clínico, la exploración física, las manifestaciones extraintestinales y la evolución. Existen múltiples herramientas para realizar el diagnóstico; sin embargo, el mal uso o el abuso pueden aumentar el costo de la enfermedad y elevar los riesgos del paciente y de un diagnóstico erróneo. Es indispensable conocer la utilidad de los diferentes instrumentos disponibles para la adecuada interpretación y conclusión diagnóstica. Hacer un diagnóstico temprano, ofrecer un tratamiento óptimo y monitorear adecuadamente la enfermedad son las armas para mejorar el pronóstico de los pacientes a largo plazo.

## **REFERENCIAS**

1. Dignass A, Eliakim R, Magro F *et al.*: Second European evidence-based Consensus on

- the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: definitions and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79(4):263–228.
2. **Yamamoto JK, Bosques de Paula J et al.:** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(1):46–84.
  3. **Gomollón F, García S, Sicilia B:** Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology–based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol* 2012;36(8):e1–e47.
  4. **Sands BE:** From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518–1532.
  5. **Mowat C, Cole A, Windsor A et al.:** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
  6. **Höie O, Wolters F, Riis L et al.:** Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10–yr disease recurrence in a European–wide population–based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1692–1701.
  7. **Marín JI, Zabana Y, Rodríguez LI et al.:** COVID–19 y enfermedad inflamatoria intestinal: preguntas surgidas de la atención y seguimiento de los pacientes durante la fase inicial de la pandemia (febrero–abril 2020). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43(7):408–413.
  8. **Nikolaus S, Schreiber S:** Diagnostics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007;133:1670–1689.
  9. **Bernstein CH, Eliakim A et al.:** *Inflammatory bowel disease, World Gastroenterology Organization global guidelines*, 2015.
  10. **Danese S, Semeraro S, Papa A et al.:** Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227–7236.
  11. **Testa A, Rispo A, Romano M et al.:** The burden of anaemia in patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2016;48:267–270.
  12. **Martin J, Radeke HH, Dignass A, Stein J:** Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11: 19–32.
  13. **Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P:** The role of C–reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:580–586.
  14. **Rodgers AD, Cummins AG:** CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2063–2068.
  15. **Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P et al.:** Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:32–39.
  16. **Issa M, Vijayapal A, Graham MB et al.:** Impact of *Clostridium difficile* on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:345–351.
  17. **Riis L, Vind I, Vermeire S et al.,** European collaborative study group on inflammatory bowel disease: the prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population–based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24–32.
  18. **Sachar DB,** Biomarkers Task Force of the IOIBD: Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: a “nonsystematic” review. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2511–2518.
  19. **Lin JF, Chen JM, Zuo JH et al.:** Meta–analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1407–1415.
  20. **Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD:** A meta–analysis of the utility of C–reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* 2015;110:

- 444–454.
21. **D’Haens G, Ferrante M, Vermeire S et al.:** Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2218–2224.
  22. **Lozoya ME, de Las Heras I, Martínez M, Noguera VJA, Avilés PF:** Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:125–131.
  23. **Sipponen T, Björkstén CG, Färkkilä M et al.:** Faecal calprotectin and lactoferrin are reliable surrogate markers of endoscopic response during Crohn’s disease treatment. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:325–331.
  24. **Kopylov U, Rosenfeld G, Bressler B et al.:** Clinical utility of fecal biomarkers for the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:742–756.
  25. **Yamamoto JK, Gutiérrez Y, López JG et al.:** Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Méx* 2018;83:144–167.
  26. **Park SH, Yang SK, Park SK et al.:** Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:125–130.
  27. **Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL et al.:** Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum* 2005;48:2038–2046.
  28. **Leighton JA, Shen B, Baron TH et al.:** ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63:558–565.
  29. **Langner C, Magro F, Driessen A et al.,** European society of pathology, European Crohn’s and Colitis Foundation: The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch* 2014;464:511–527.
  30. **Magro F, Langner C, Driessen AJ et al.,** European Society of Pathology, European Crohn’s and Colitis Organization: European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2013;7:827–851.
  31. **Villanacci V, Antonelli E, Geboes K, Casella G, Bassotti G:** Histological healing in inflammatory bowel disease: a still unfulfilled promise. *World J Gastroenterol* 2013;19:968–978.
  32. **Mosli MH, Feagan BG, Zou G et al.:** Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50–58.
  33. **Mosli MH, Parker CE, Nelson SA et al.:** Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Sys Rev* 2017;5:CD011256.
  34. **D’Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG et al.:** A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763–786.
  35. **Feuerstein JD, Isaac KL et al.:** AGA Clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450–1461.
  36. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T et al.:** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–s106.
  37. **Harbord M, Annesse V, Vavricka SR et al.,** European Crohn’s and Colitis Organization: The first European evidence–based consensus on extra–intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239–254.
  38. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.,** for the European Crohn’s and Colitis Organization: Third European evidence–based consensus on diagnosis and management of ulcer-

- ative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–670.
39. **Pimentel M, Chang M, Chow EJ et al.:** Identification of a prodromal period in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3458–3462.
  40. **Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D et al.:** European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9:211–222.
  41. **Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB et al.:** A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512–530.
  42. **Gomollón F, Dignass A, Annese V et al.,** on behalf of ECCO: 3<sup>rd</sup> European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1. Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
  43. **Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ:** Measuring what counts—endoscopic assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:9–10.
  44. **Buchner AM, Lichtenstein GR:** Endoscopic scoring systems in Crohn's disease for evaluation of responsiveness to treatment: are we ready for the prime time of endoscopic assessment? *Am J Gastroenterol* 2017;112:1593–1595.
  45. **Khanna R, Bouguen G, Feagan BG et al.:** A systematic review of measurement of endoscopic disease activity and mucosal healing in Crohn's disease: recommendations for clinical trial design. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1850–1861.
  46. **Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG et al.:** Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–1623.
  47. **Qiu Y, Mao R, Chen BL et al.:** Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:134–146.
  48. **Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G:** Medical imaging in small bowel Crohn's disease—computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: “Which one is the best for what?” *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1246–1261.
  49. **Taylor SA, Avni F, Cronin CG et al.:** The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol* 2017;27:2570–2582.
  50. **Liu W, Liu J, Xiao W et al.:** A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol* 2017;24:1216–1225.
  51. **Zakeri N, Pollok RC:** Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:2165–2178.
  52. **Bousorra H, Labidi A, Fekih M et al.:** Radiation exposure in Crohn's disease patients. *Tunis Med* 2016;94:385–389.
  53. **Huprich JE, Fletcher JG:** CT enterography: principles, technique and utility in Crohn's disease. *Eur J Radiol* 2009;69:393–397.
  54. **Rondonotti E, Spada C, Adler S et al.:** Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018;50:423–446.
  55. **Kopylov U et al.:** Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2017;49:854–863.
  56. **Enns RA, Hookey L, Armstrong D et al.:** Clinical practice guidelines for the use of video capsule endoscopy. *Gastroenterology* 2017;152:497–514.

57. **Choi M, Lim S, Choi MG et al.:** Effectiveness of capsule endoscopy compared with other diagnostic modalities in patients with small bowel Crohn's disease: a meta-analysis. *Gut Liver* 2017;11:62–72.
58. **Monteiro S, Dias de Castro F, Boal Carvalho P et al.:** Essential role of small bowel capsule endoscopy in reclassification of colonic inflammatory bowel disease type unclassified. *World J Gastrointest Endosc* 2017;9:34–40.
59. **Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y et al.:** Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;147:334–342.
60. **Arulanandan A, Dulai PS, Singh S et al.:** Systematic review: safety of balloon-assisted enteroscopy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:8999–9011.
61. **Despott EJ, Gupta A, Burling D et al.:** Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1030–1036.
62. **Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G et al., METRIC study investigators:** Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn's disease [METRIC]: a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:548–558.
63. **Dong J, Wang H, Zhao J et al.:** Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn's disease: a meta-analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26–33.
64. **Maaser C, Sturm A, Vavricka SR et al.:** ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD. Part I. Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019:144–164.
65. **Geboes K:** Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis* 2001;3:2–12.
66. **Tanaka M, Saito H, Fukuda S et al.:** Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281–286.
67. **Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ et al.:** Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357–363.
68. **Annese V, Daperno M, Rutter MD et al.:** European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982–1018.

---

## Metas actuales de tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal. Cuándo y cómo elegir las

---

Guillermo Otoya Moreno

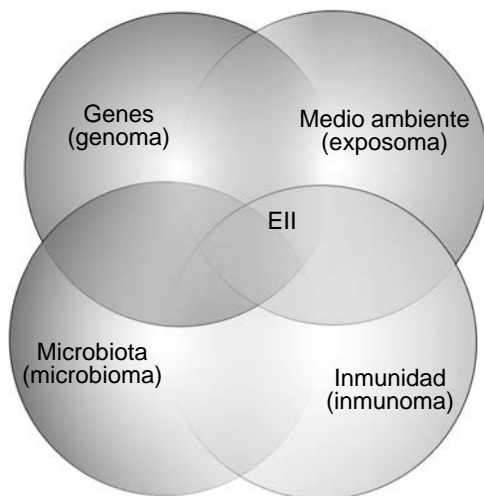
### ASPECTOS GENERALES

En América Latina, según los datos del grupo de la *Panamerican Crohn's and Colitis Organization*, la terapia biológica para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está presente en 18.9% de los pacientes. Es importante recordar los productos biológicos con los que se cuenta y las posibilidades de los nuevos biológicos en investigación. Esto permitirá elegir el biológico “ideal” para cada uno de los pacientes, de acuerdo con las características propias de la enfermedad, ya sea que se trate de colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o de enfermedad de Crohn (EC), pero siempre considerando las metas que se busca lograr en el tratamiento de esta compleja enfermedad.

### Prevalencia y factores etiopatogénicos

En los llamados países industrializados la prevalencia de la EII excede 0.3% de la población y es innegable que existe un aumento de ella en Latinoamérica.<sup>1</sup> Las razones de ello se vinculan quizá a una mayor acuciosidad diagnóstica y a los factores etiopatogénicos vinculados (figura 3–1) que permiten la expresión de la EII. Los cambios en el medio ambiente se reflejan en la microbiota intestinal. En ambos casos la alteración estructural y funcional de la función de barrera del epitelio intestinal despiertan una respuesta inmunitaria caracterizada por una pérdida de la tolerancia inmunitaria, la cual tiene un sustrato genético.<sup>2</sup>





**Figura 3–1.** Factores etiopatogénicos de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

## METAS Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

### Metas

Las metas actuales del tratamiento con productos biológicos de la EII se ubican dentro de los estándares del tratamiento de la misma, es decir, lograr una remisión profunda y sostenida. Hay que recordar que por remisión profunda se entiende la remisión de los síntomas y de la actividad inflamatoria con criterios endoscópicos, complementada por los resultados de análisis de proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y calprotectina fecal. De igual forma, se busca el objetivo de una remisión sostenida y el mantenimiento de esa remisión en el tiempo.<sup>3</sup>

### Objetivos

Los objetivos del tratamiento incluyen el logro de la remisión de la enfermedad, que consiste en un paciente sin síntomas y una mucosa cicatrizada. Hay que unificar los objetivos médicos con los del paciente, los cuales son más simples:

- Permanecer asintomático.
- Tener una calidad de vida normal.
- Trabajar/estudiar sin interrupciones.

- Vida social/sexual normal.
- No tener cicatrices/estomas.

Al conversar con el paciente se logra unificar criterios y asumir objetivos reales.

## CONSIDERACIONES DE LA REMISIÓN

Sólo manteniendo la remisión es posible modificar el curso de la enfermedad y evitar las complicaciones. Esto se enmarca en el concepto terapéutico del tratamiento por objetivos (*treat to target*).<sup>4</sup>

Actualmente, al menos para la CUCI —que no es una enfermedad transmural, como la EC—, cada vez se cuenta con consideraciones más profundas de remisión y se habla de una remisión histológica, la cual se relaciona mucho con la puntuación endoscópica de Mayo 0. Más que la remisión histológica, hay que tener en cuenta los criterios de la actividad histológica, que no es lo mismo.<sup>5</sup>

Los tres mejores índices histológicos con validez de criterio (basados en las revisiones de la literatura y las recomendaciones de los expertos) son el índice de Geobes simplificado, el índice de Nancy y el índice histopatológico de Robarts.

Los índices de Nancy y Robarts han sido los más validados en cuanto a fiabilidad, validez de contenido, validez de constructor y validez de criterio.<sup>6</sup>

El índice más simple es el de Nancy, en el que un valor  $\geq 2$  representa actividad histológica. Tiene mayor aplicabilidad, ya que se basa en conceptos histopatológicos generales (infiltrado inflamatorio crónico, infiltrado inflamatorio agudo y la presencia de úlceras).

En estos índices la presencia de neutrófilos en la lámina propia/epitelio o la distorsión de la arquitectura celular representan una mayor actividad endoscópica.<sup>7</sup>

El concepto de actividad endoscópica en la CUCI, por lo tanto, en forma simplificada, está vinculado a la presencia de leucocitos de fase aguda, como son los neutrófilos, y al daño en la arquitectura del epitelio intestinal. A pesar de evidenciar una remisión endoscópica (Mayo 0), los pacientes deben tener un seguimiento más cercano, porque tienen una mayor posibilidad de reactivación de la enfermedad.

Hay evidencias endoscópicas de que en la CUCI con la mucosa en remisión la actividad histológica persiste hasta en 40% de los pacientes.<sup>8</sup>

La actividad microscópica aguda tiene un riesgo mayor de recaída (de dos a tres veces) en los 12 meses siguientes, según la gravedad de la inflamación.<sup>9</sup>

En el momento actual es poco probable que se cambie el tratamiento en un paciente con EII con respuesta/remisión clínica y una puntuación endoscópica de Mayo 0 o 1.

La importancia de la histología está más clara a futuro, debido al concepto de “desescalada terapéutica”, teniendo en cuenta la analítica, como la calprotectina fecal.<sup>10</sup>

En esta situación será crucial evaluar el grado de actividad histológica para la toma de decisiones.<sup>11</sup>

## **TRATAMIENTO BIOLÓGICO “IDEAL”**

Una pregunta que suele surgir es si se puede elegir el tratamiento biológico ideal. Esto es difícil de responder, puesto que es necesario considerar si la terapia biológica a elegir es la primera prescrita para el paciente y si se usa tratamiento ante la primera recidiva o después de varias recidivas.<sup>12-14</sup> Se enfrenta el problema de que pocos estudios comparan directamente los fármacos biológicos, aunque la mayoría de los datos indirectos sugieren que todos los fármacos disponibles son eficaces.<sup>15</sup> Específicamente, la selección del tratamiento depende del perfil del paciente.<sup>16</sup> Dicho perfil se puede resumir de la siguiente manera:

- Objetivo del tratamiento.
- Características del paciente y de la enfermedad.
- Preferencias del paciente.

La EII debe ser enfocada de múltiples maneras, considerando los factores del paciente y de la propia enfermedad, y los aspectos vinculados a la terapia, con el fin de garantizar el control de la enfermedad. Algunos de ellos cambian con el tiempo (figura 3-2).

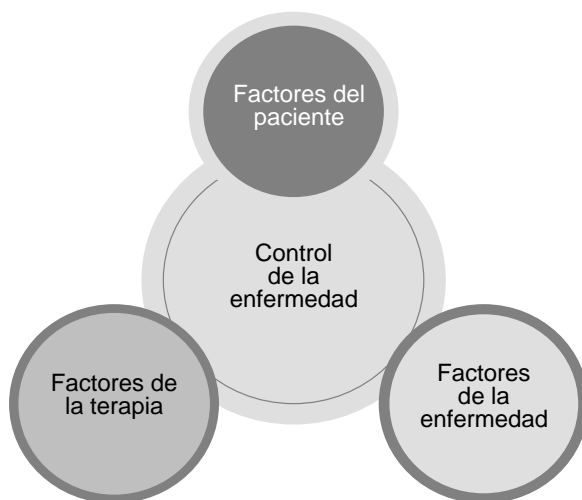
## **Factores en la enfermedad inflamatoria intestinal**

### **Factores del paciente**

En el contexto del equipo multidisciplinario es fundamental la asesoría nutricional, con el fin de que los pacientes mantengan un índice de masa corporal ideal, así como lograr la fidelidad del paciente al tratamiento; para ello es vital que un miembro del equipo de salud mantenga una comunicación permanente con el paciente para recordarle sus controles médicos y exámenes pendientes.

### **Factores de la enfermedad**

Existen fenotipos más agresivos con un sustrato relacionado con la inmunopatología de la EII.<sup>17</sup> Para su identificación, en la práctica se dispone de evidencias



**Figura 3–2.** Factores del paciente y control de la enfermedad inflamatoria intestinal.

de la evolución clínica del paciente y del inicio de la enfermedad en edad temprana, además de considerar las comorbilidades que deben ser tratadas. En lo concerniente a las manifestaciones extraintestinales de la EII, su control también se consigue con una terapia biológica bien planificada.

### Factores de la terapia

Se vinculan sobre todo al historial de medicamentos recibidos por el paciente, teniendo presente el conocimiento de los diversos productos biológicos.

El tratamiento oportuno de la EII con fármacos biológicos debe ocurrir dentro de la “ventana de oportunidades”, tanto para EC como para CUCI.

En el caso de la CUCI sin un tratamiento adecuado, se estima que en un tiempo promedio de nueve años 15.6% de los casos derivarán en pancolitis y 29.1% en colitis izquierda. De los casos de CUCI izquierda, 16.6% derivan en pancolitis.

De las colitis extensas/pancolitis, 71.4% de los casos se mantienen como pancolitis durante el seguimiento promedio de nueve años.<sup>18,19</sup>

Lo anterior trae consigo daño estructural y funcional (estenosis, dismotilidad, disfunción anorrectal), además de un incremento de los efectos adversos, como cirugía y malignidad.

Cada episodio de exacerbación en la EC implica inflamación y, como secuela, cicatrización; aun en etapas tempranas evolutivas de la enfermedad se presenta estenosis y en la evolución tórpida se afrontan fístulas, abscesos, requerimiento de cirugía y nuevas estenosis, sean posquirúrgicas o debidas a nuevos episodios de exacerbación de la enfermedad.<sup>20</sup>

En este contexto hay que recordar que brindar calidad de vida también es un objetivo fundamental del tratamiento.

## USO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN LATINOAMÉRICA

A partir de la introducción de los fármacos biológicos en Latinoamérica, durante el periodo de entre 1995 y 2000 a la fecha, se ha reducido significativamente la necesidad de cirugía en la EC, con porcentajes que llegaban a 70% hasta promedios drásticamente menores de 50%.<sup>1</sup>

Sin embargo, no sucede lo mismo en la colitis ulcerosa. Si bien la necesidad de cirugía en la CUCI es menor, existe la percepción de que la CUCI tiene un curso más “benigno”, lo cual no es necesariamente cierto.<sup>1</sup>

En una publicación de Latinoamérica se ve claramente una mayor prescripción de fármacos biológicos para la EC: de 15 a 30% en países como México y Brasil, y de 30 a 47% en países como Venezuela (46.9%), Perú (33.3%) y Chile (34%).<sup>21</sup>

En contraste, el uso de terapia biológica para la CUCI está en porcentajes de uso menores de 15%.<sup>21</sup>

La divulgación del conocimiento de la EII permitirá una prescripción adecuada, con indicaciones precisas para el uso de biológicos.<sup>22</sup>

## TIPOS DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS

Los tipos de biológicos empleados en la EII se incluyen en el cuadro 3–1.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales significó un cambio en el tratamiento de la EII. Se denominan así porque su desarrollo proviene de tejidos vivos, inicialmente en las células del bazo de modelos murinos; la fusión de éstas con células de crecimiento indefinido, como las células del mieloma, permite la obtención de hibridomas.

**Cuadro 3–1. Tipos de fármacos biológicos utilizados para la enfermedad inflamatoria intestinal**

Tratamiento	Inducción	Mantenimiento
Antiintegrinas (vedolizumab)	EC, CUCI	EC, CUCI
Anti-p40 (ustekinumab)	EC, CUCI	EC, CUCI
Anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab*)	EC, CUCI	EC, CUCI

\* Mayor evidencia de uso en la colitis ulcerosa. EC: enfermedad de Crohn; CUCI: colitislcerosa u crónica idiopática; TNF: factor de necrosis tumoral.

Los derivados de esta fusión celular (hibridomas) cultivados en un medio de hipoxantina, aminopterina y timidina permiten la obtención de los anticuerpos monoclonales terapéuticos.

Mucho se ha evolucionado desde los primeros anticuerpos (Ac) obtenidos con esta tecnología, lo cual ha generado diversos y complejos nombres. Para ordenar ello, la nomenclatura actual de los mismos involucra un sufijo:

- **Omab:** para los Ac 100% murinos, los cuales no tienen lugar en el tratamiento de la EII.
- **Ximab:** representa a las denominadas quimeras, que tienen un porcentaje de 30 a 40% de elemento murino en la porción FAB del Ac, que entra en contacto con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).
- **Zumab:** también denominados Ac humanizados, con un porcentaje de elemento murino menor de 5 a 10%. Un ejemplo es el vedolizumab (bloqueador de integrinas).
- **Umab:** para los Ac 100% humanos, como el anti-TNF- $\alpha$  adalimumab o golimumab, o antiinterleucinas, citocinas 12 y 23, ustekinumab.

Los fármacos de esta clase son proteínas complejas, con una distribución secuencial y espacial (plegamiento) de sus aminoácidos, vinculado a una serie de modificaciones, como la glucosilación O (vinculada a mecanismos de señalización), la glucosilación N (aumento de actividad o semivida sérica), la fosforilación (activación o inhibición), la fijación de lípidos (localización de la membrana) y el clivaje (activación).<sup>23-25</sup>

## Antifactor de necrosis tumoral

Los anti-TNF incluyen el infliximab, el golimumab, el adalimumab y el certolizumab; de este último se puede agregar que sólo tiene una fracción del anticuerpo, la cual se vincula directamente con el TNF- $\alpha$  (fracción FAB).

Un estudio retrospectivo (tres centros, 213 pacientes) y un metaanálisis (siete trabajos, incluido el presente estudio) muestran un esquema acelerado de inducción (menos tiempo de aplicación entre dosis o incluso  $> 5$  mg/kg de infliximab en intervalos cortos no tienen ventajas), en comparación con el esquema estándar de inducción (5 mg/kg en día 0, semana 2 y semana 6 con respecto al primer día), usando como parámetro la necesidad de colectomía en el seguimiento de los pacientes a 12 y 24 meses.<sup>26</sup>

Una de las situaciones cuando se usa terapia biológica es la posibilidad de reutilizar un biológico suspendido previamente. La respuesta estará relacionada con la presencia de anticuerpos al fármaco, por lo que en esta situación no será posible

la reutilización. El retorno al fármaco biológico previo se debe considerar si se reactiva la inflamación en un paciente con CUCI al cual se le suspendió el tratamiento por una remisión sostenida de la enfermedad (más de un año). Esta decisión es controversial, ya que un porcentaje importante de pacientes pueden presentar una reactivación de la enfermedad en el transcurso del tiempo. En esta situación será importante un seguimiento cercano del paciente.

El infliximab, que es una quimera, tiene más posibilidad de generar Ac al fármaco, por lo que usualmente se asocia un inmunomodulador, como la azatioprina.

Con las nuevas terapias biológicas existe menos riesgo de inmunogenicidad, por lo que el desarrollo de los nuevos fármacos biológicos se vincula a Ac humanizados o humanos, con una tendencia a pasar de la terapia endovenosa a la subcutánea, debido a la mayor facilidad de uso; sin embargo, conlleva la posibilidad de una mayor respuesta inmunomediada al fármaco, por lo que en este contexto toma vital importancia el uso de fármacos humanos/humanizados. Debemos recordar que estas proteínas, por su gran tamaño ( $> 50$  kDa) y compleja estructura, no pueden ser administradas por vía oral.

A continuación se documentarán los aspectos vinculados al ustekinumab (antiinterleucinas 12/23) y el vedolizumab (antiintegrina  $\alpha 4\beta 7$ ), además de los comentarios acerca de los nuevos fármacos en desarrollo.<sup>22,27</sup>

## **Vedolizumab**

El vedolizumab, un bloqueador de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , es un heterodímero (molécula formada por dos componentes diferentes — $\alpha 4\beta 7$ — unidos por un enlace químico) ubicado en la superficie de los linfocitos T cooperadores (Th, por sus siglas en inglés) que circulan por el torrente sanguíneo. Éstos se adhieren fuertemente a sus ligandos —los receptores MadCam-1 (adhesinas) de las células del endotelio vascular del intestino—, los cuales se expresan en mayor medida en el intestino inflamado, produciéndose así el ingreso de los linfocitos, por trans migración, que puede ser transcelular o paracelular. El mecanismo de acción del vedolizumab al unirse a la integrina consiste en impedir la unión a su ligando natural (MadCam-1), evitando así el ingreso de los linfocitos a la matriz extracelular, con lo que disminuye la progresión de la inflamación.

Las integrinas son fundamentalmente tres heterodímeros:  $\alpha 4\beta 1$ ,  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ . El bloqueo de estas integrinas por parte de los biológicos antiintegrinas le confiere propiedades específicas a la modulación de la respuesta inmunitaria. La  $\alpha 4\beta 1$  es específica del sistema nervioso central (SNC) y su ligando en el endotelio vascular del SNC es el VCAM-1. El natalizumab bloquea esta integrina, además de la  $\alpha 4\beta 7$  (fundamentalmente selectiva del epitelio intestinal, aunque también se

la encuentra en menor medida en el epitelio respiratorio), y causa una brecha inmunitaria en el SNC, favoreciendo la infección por virus oportunistas, como el causante de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (el virus John Cunningham o virus JC, también denominado poliomavirus humano 2), lo cual ha limitado el uso del natalizumab.<sup>28</sup>

Ya se mencionó que la acción del vedolizumab tiene una gran selectividad por el intestino, debido al bloqueo de la integrina  $\alpha4\beta7$ .

En los estudios fase tres se encuentra un nuevo fármaco antiintegrina: el etrolizumab, que tiene una acción selectiva sobre un elemento del heterodímero denominado integrina, la subunidad  $\beta7$ , lo cual le confiere una acción dual, bloqueando la integrina  $\alpha E\beta7$ , que está presente en los linfocitos intraepiteliales intestinales.<sup>28</sup>

## Ustekinumab

### Las citocinas y su rol proinflamatorio/antiinflamatorio

Los mecanismos inmunopatológicos fundamentales involucrados en la EII son la alteración funcional/estructural del epitelio y la pérdida de tolerancia inmunitaria.

En el microambiente en el que están los diversos tipos de células inmunitarias se encuentran unos polipéptidos o glucoproteínas, denominados citocinas, producidos por diversas células, sobre todos las vinculadas al sistema inmunitario, que permiten la comunicación entre las células del sistema inmunitario. Estas citocinas tienen diversas propiedades, entre las que destacan cuatro fundamentales:<sup>29</sup>

- **Pleiotropia:** capacidad para actuar sobre diversos tipos celulares.
- **Redundancia:** situación en la que varias citocinas tienen efectos similares.
- **Sinergismo:** cooperación entre varias citocinas para lograr un mismo efecto.
- **Antagonismo:** acción como la que se encuentra en las citocinas con un perfil predominante proinflamatorio o antiinflamatorio.

De esta manera surge en concepto de actuar sobre citocinas (interleucinas) con acción proinflamatoria.

### Mecanismo de acción del ustekinumab

El ustekinumab, un fármaco biológico inhibidor de citocinas proinflamatorias, como las interleucinas (IL) pertenecientes a la familia de las IL-12, las cuales es-



tán formadas por heterodímeros que comparten una subunidad en común: la subunidad p40. Las otras subunidades que conforman estas IL son la subunidad p35 en la IL-12 y la p19 en la IL-23. El ustekinumab, al unirse a la subunidad p40, presente en estas IL, logra bloquear la cascada inflamatoria, denominada vía de señalización Janus-cinasas-transductores de la señal/activadores de la transcripción (JAK-STAT, por sus siglas en inglés).<sup>30</sup>

### Vía de señalización JAK-STAT

La acción de una citocina proinflamatoria en el receptor transmembrana de un determinado linfocito permite que este receptor sufra dimerización y provoque la activación (fosforilación) de las proteínas JAK (Janus cinasa), las cuales son enzimas localizadas en la cara interna de la membrana celular. Éstas, al activarse, también se dimerizan y permiten el reclutamiento de las denominadas proteínas de transcripción, *signal transducer and activator of transcription* (STAT, por sus siglas en inglés). Existen cuatro tipos de proteínas JAK (1, 2, 3 y TYK2) y varios tipos de proteínas STAT.

La familia de proteínas STAT es un grupo de proteínas que actúan principalmente como transductoras de señales y activadoras de la transcripción. Participan en los procesos de proliferación, inmunidad, apoptosis y diferenciación celular. Las proteínas STAT activadas (dimerizadas, fosforiladas) migran al núcleo y fomentan la transcripción de los genes que participan en la proliferación, la maduración, la diferenciación y la supervivencia celulares, además de respuestas inflamatorias e inmunitarias. Mediante la activación de JAK2 y TYK2, la IL-12 activa el STAT 4 y la IL-23 activa el STAT3 y el STAT4.<sup>31</sup>

Al bloquear las citocinas proinflamatorias, como las denominadas IL-12 y 23, mediante el ustekinumab, se bloquea este mecanismo.

Además, la célula dendrítica en su forma madura como célula presentadora de antígeno (Ag) expresa en los ganglios linfáticos IL-12 y 23, las cuales actúan como tercera señal (la primera señal es el complejo mayor de histocompatibilidad que presenta el Ag; la segunda señal es el CD80). Esta tercera señal produce diferenciación de la célula T inexperta a Th1 (donde interviene la IL-12) o Th17 (por intervención de la IL-23). Estos Th producen nuevas citocinas proinflamatorias, manteniendo y exacerbando la inflamación.<sup>32</sup>

El bloqueo por parte del ustekinumab de estas IL, que actúan como ligandos al receptor de las células T inexpertas, impide la diferenciación de células Th.

Se considera que la IL-23 está más vinculada al efecto proinflamatorio de esta familia de IL, por lo que se desarrollan nuevas moléculas con una acción más específica, a través de la unión y el bloqueo de la subunidad p19. Los fármacos biológicos en fase III de investigación, como en el mirikizumab y el risankizumab, van por este derrotero.<sup>33</sup>

## CONSIDERACIONES AL PRESCRIBIR UN FÁRMACO BIOLÓGICO

Situándonos y conceptualizando la EII como una carrera de largo aliento y como una maratón en términos deportivos, así como escogemos la ropa que nos acompañará en esta competencia según las condiciones del clima, las características de la ruta y nuestra propia comodidad, es necesario elegir el fármaco biológico, considerando en general que todos son efectivos, según los estudios pivotaes que los respaldan; la diferencia está dada por particularidades como el mecanismo preciso de acción y su perfil de seguridad.<sup>34,35</sup>

### Consideraciones generales al prescribir terapia biológica (ideales)

Se debe empezar con el mejor fármaco disponible para un paciente en particular, lo cual depende de muchos factores: la edad, el perfil de seguridad y la presencia de una EII con manifestaciones extraintestinales, algunas relacionadas con la actividad de la EII y con mejoría cuando se controla la inflamación del intestino (p. ej., eritema nodoso); en estos casos se puede prescribir un fármaco que actúa casi exclusivamente en el intestino (vedolizumab); otras manifestaciones de inflamación sistémica (p. ej., espondilitis anquilosante, artropatía tipo 2) requieren un fármaco que actúe en ello (anti-TNF, ustekinumab) y en pro de la comodidad del paciente (vía de administración endovenosa *vs.* vía subcutánea). La malignidad es una contraindicación.

Hay que recordar que lo más importante es el control sostenido de la enfermedad. La meta es progresar de la respuesta a la remisión hasta alcanzar la remisión profunda. Los parámetros clínicos van desde la mejoría inicial de los síntomas hasta lograr que el paciente se encuentre asintomático, con base en una analítica normal, para finalmente valorar objetivamente esta remisión con la evidencia endoscópica de una mucosa sana.

### Desenlaces

Los desenlaces buscados son:

- Mejorar la calidad de vida.
- Disminuir la necesidad de hospitalización.
- Evitar las cirugías.
- Evitar que el paciente sufra discapacidad y que en caso de presentarla sea mínima.

## CONSIDERACIONES PARA LA PRESCRIPCIÓN

Para trazar la mejor ruta terapéutica se cuenta con tres elementos:

- Los estudios aleatorizados controlados.
- Las evidencias del mundo real.
- Los estudios cabeza a cabeza (*head to head*).

Todos ellos deben ser sopesados en función del paciente en particular.

### Estudios aleatorizados

En los estudios aleatorizados son excluidos en promedio 31% de los pacientes, porque no reúnen los criterios de “elegibilidad”. Brindan información acerca de la eficacia del fármaco.<sup>36</sup>

### Estudios del mundo real

Como complemento están los estudios de mundo real (*real-world*), que reúnen datos de diversos pacientes con un criterio más amplio y menos restrictivo. Abarcan los estudios de diversas poblaciones y brindan información de la efectividad del fármaco en la práctica, por lo que generan datos más generalizables que los estudios fase III, y evidencias de su seguridad; asimismo, ayudan a tomar decisiones clínicas y en la elaboración de algoritmos de tratamiento.<sup>34-38</sup>

Sus desventajas son un nivel de evidencia menor, por lo que las conclusiones no son categóricas (sesgo, variables de confusión, poca sensibilidad del desenlace primario, condiciones de tratamiento sin grupo control, entre otros).<sup>39</sup> En el cuadro 3-2 se aprecian las diferencias y la complementariedad de los estudios aleatorizados, y la información del mundo real.<sup>40,41</sup>

**Cuadro 3-2. Comparación y complementariedad entre los ensayos clínicos y la práctica clínica (mundo real)**

Ensayos clínicos	Práctica clínica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Población definida</li> <li>• Precisión del régimen terapéutico</li> <li>• Seguimiento preciso</li> <li>• Clara definición de metas primarias del tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Población heterogénea</li> <li>• Tratamiento variable con posibilidad de optimización terapéutica</li> <li>• Seguimiento variable</li> <li>• Desenlaces variables</li> </ul>
<b>Eficacia</b>	<b>Efectividad</b>

## Estudios cabeza a cabeza

Muchos ya están encaminados, por lo que sus resultados se esperan en los siguientes meses y años.<sup>42</sup>

Actualmente se cuenta con dos estudios cabeza a cabeza publicados. El primero de ellos es un estudio de no inferioridad entre el infliximab biosimilar y el infliximab original, que agrupa estudios de diversas enfermedades inmunomediadas (artritis reumatoide, psoriasis, CUCI, EC).<sup>42</sup>

El otro estudio cabeza a cabeza publicado es un estudio de superioridad entre el adalimumab (vía subcutánea) y el vedolizumab (vía endovenosa) en la colitis ulcerosa.<sup>42</sup>

## FUTURO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA

Quizá en un futuro la decisión de optar por un tratamiento biológico específico estará definida por el perfil del paciente en cuanto a la expresión de citocinas, receptores de citocinas y proteínas de transcripción inducidas por esas citocinas.<sup>43</sup>

Considerar el uso simultáneo de más de un fármaco biológico a la vez en los pacientes con EC refractaria (incluido el uso de varios biológicos previos) es una situación a tomar en cuenta en el paciente con fenotipos muy agresivos de la EII. Un trabajo retrospectivo al respecto evalúa esta posibilidad e indica que la combinación de fármacos biológicos más utilizada es la de vedolizumab y ustekinumab.<sup>44</sup>

## REFERENCIAS

1. **Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad HR et al.:** Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(2):304–312.
2. **Chudy OKO, Christian KE, Farraye FA, Cross RK:** A state-of-the-art review of new and emerging therapies for the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(5):820–830.
3. **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.
4. **Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin BL et al.:** Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(6):1042–1050.e2.
5. **Rogler G, Vavricka S, Schoepfer A, Lakatos PL:** Mucosal healing and deep remission: what does it mean? *World J Gastroenterol* 2013;19(43):7552–7560.
6. **Mosli MH, Parker CE, Nelson SA et al.:** Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017.
7. **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):1692–1701.
8. **Boal Carvalho P, Cotter J:** Mucosal healing in ulcerative colitis: a comprehensive review. *Drugs* 2017;77(2):159–173.
  9. **Mosli MH, Feagan BG, Zou G et al.:** Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66(1):50–58.
  10. **Buisson A, Mak WY, Andersen MJ, Lei D, Kahn SA et al.:** Faecal calprotectin is a very reliable tool to predict and monitor the risk of relapse after therapeutic de-escalation in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2019;13(8):1012–1024.
  11. **Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L 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;111(5):685–690.
  12. **Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin BL, 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(10):1291–1302.
  13. **Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin BL, 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.
  14. **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(2):162–175.
  15. **Danese S, Fiorino G, Peyrin BL, Lucenteforte E, Virgili G et al.:** Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(10):704–711.
  16. **Trigo VC, Gimeno BV, García LS, López VA:** Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm* 2018;40(6):1411–1419.
  17. **Manichanh C, Borrueal N, Casellas F et al.:** The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:599–608.
  18. **Safroneeva E, Vavricka S, Fournier N, Seibold F, Mottet C et al.,** Swiss IBD Cohort Study Group: Systematic analysis of factors associated with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(5):540–548.
  19. **Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin BL, Colombel JF:** Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389(10080):1756–1770.
  20. **Colombel JF, Narula N, Peyrin BL:** Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152(2):351–361.
  21. **Kotze PG, Steinwurz F et al.:** Review of the epidemiology and burden of ulcerative colitis in Latin America. *Arq Gastroenterol* 2019;56:318–322.
  22. **Duijvestein M, Battat R, Vande Casteele N, D'Haens GR, Sandborn WJ et al.:** Novel therapies and treatment strategies for patients with inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2018;16(1):129–146.
  23. **Schellekens H:** Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1(6):457–462.
  24. **Schellekens H:** Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clin Ther* 2002;24(11):1720–1740.
  25. **Kuhlmann M, Covic A:** The protein science of biosimilars. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(Suppl 5):v4–v8.

26. **Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Ávalos D et al.:** Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3): 502–509.
27. **Alric H, Amiot A, Kirchgessner J et al.:** The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:948–957.
28. **Ordás I, Eckmann L, Sandborn WJ et al.:** Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380(380): 1606–1619.
29. **Abbas et al.:** *Cellular and molecular immunology*. 6ª ed. Elsevier, 2009.
30. **Kotze PG, Ma C, Almutairdi A, Panaccione R:** Clinical utility of ustekinumab in Crohn's disease. *J Inflamm Res* 2018;11:35–47.
31. **Shuai K, Liu B:** Regulation of JAK–STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003;3(11):900–911.
32. **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(3):G155–G162.
33. **Moschen AR, Tilg H, Raine T:** IL–12, IL–23 and IL–17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(3):185–196.
34. **Orlando A, Guglielmi FW, Cottone M, Orlando E, Romano C et al.:** Clinical implications of mucosal healing in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2013;45:986–991.
35. **Sandborn WJ, Hanauer S, van Assche G, Panés J, Wilson S et al.:** Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2014;8(9):927–935.
36. **Ha C, Ullman TA, Siegel CA, Kornbluth A:** Patients enrolled in randomized controlled trials do not represent the inflammatory bowel disease patient population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(9):1002–1007.
37. **Katkade VB, Sanders KN, Zou KH:** Real world data: an opportunity to supplement existing evidence for the use of long-established medicines in health care decision making. *J Multidiscip Healthc* 2018;11:295–304.
38. **Kim HS, Lee S, Kim JH:** Real-world evidence versus randomized controlled trial: clinical research based on electronic medical records. *J Korean Med Sci* 2018;33(34):e213.
39. **Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T et al.:** Real-world evidence —what is it and what can it tell us? *N Engl J Med* 2016;375(23):2293–2297.
40. **Corrigan CJ, Sacks L, Woodcock J:** Real-world evidence and real-world data for evaluating drug safety and effectiveness. *JAMA* 2018;320(9):867–868.
41. **Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS:** Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. *Adv Ther* 2018;35(11):1763–1774.
42. **Pouillon L, Travis S, Bossuyt P et al.:** Head-to-head trials in inflammatory bowel disease: past, present and future. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:365–376.
43. **Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W et al.:** Expansion of IL–23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut* 2019;68(5):814–828.
44. **Yang E, Panaccione N, Whitmire N, Dulai PS, Vande CN et al.:** Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(11):1031–1038.



---

## Tratamiento por objetivos (*treat to target*)

---

Rocío Ferreiro Iglesias, Iago Rodríguez Lago,  
Manuel Barreiro de Acosta

### INTRODUCCIÓN

Con la llegada de las terapias biológicas en las últimas décadas se ha observado un cambio sustancial en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo que ha permitido intervenir en la progresión de la enfermedad y el daño intestinal, con la consecuente mejoría de la calidad de vida de estos pacientes. El concepto de tratamiento por objetivos, o *treat to target* (T2T), surgió a raíz de la observación de que las estrategias terapéuticas utilizadas inicialmente en los ensayos clínicos y los estudios de poscomercialización, basadas principalmente en alcanzar la respuesta clínica, demostraron que en una proporción importante de los pacientes no se alcanzaba un control completo de la enfermedad ni se evitaba su progresión, debido quizá a que muchos casos, a pesar de haber alcanzado la remisión clínica, tenían datos objetivos de una actividad inflamatoria intestinal persistente, manifestada como lesiones endoscópicas o una elevación de biomarcadores, como la proteína C reactiva (PCR) o la calprotectina fecal (CF).<sup>1,2</sup> Con base en estos hallazgos, la estrategia T2T persigue un control de la EII que va más allá de los síntomas, con el objetivo de reducir el número de brotes y complicaciones, lo que conlleva a una mejora de la calidad de vida de los pacientes.<sup>3</sup>

### DEFINICIÓN DE DIANAS TERAPÉUTICAS

La estrategia T2T implica tratar de alcanzar un objetivo predefinido que se asocia a resultados óptimos a largo plazo. Esto requiere, por tanto, un monitoreo objeti-



vo y realizado de manera regular, de modo que el tratamiento se optimiza en función de estos hallazgos para garantizar que el objetivo se logre y se cumpla a largo plazo.<sup>3,4</sup> En el cuadro 4–1 se definen los principales objetivos y estrategias que componen el T2T.

En este contexto, un grupo de expertos de la *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease* (IOIBD) elaboró en 2015 las recomendaciones *Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease* (STRIDE) y definió en ellas los posibles objetivos a alcanzar con el tratamiento y las diferentes estrategias para monitorear la actividad de los pacientes con EII.<sup>3</sup> De este modo se definieron las dianas terapéuticas, como remisión clínica, los resultados percibidos por el paciente y la remisión endoscópica tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), usando para ello biomarcadores, como la PCR y la CF, y la histología como herramientas adicionales para ayudar a alcanzar los objetivos. Por tanto, los biomarcadores y la histología, a pesar de su uso rutinario, no se consideraron como objetivos en sí mismos. La remisión radiológica sólo se consideró en los pacientes con EC, en los que la actividad de la enfermedad no se pudo evaluar adecuadamente mediante endoscopia, debido a su localización. En el cuadro 4–2 se resumen las principales dianas terapéuticas vigentes hasta el momento. A pesar de esto, debido a la evolución del manejo de estos pacientes en los últimos años, ya se plantea una revisión de las recomendaciones de 2015 y se espera que sean modificadas próximamente.<sup>5</sup>

## Remisión clínica/resultados percibidos por el paciente para reducir las complicaciones en cada situación

En las recomendaciones STRIDE la remisión clínica en los pacientes con EC se definió como ausencia de dolor abdominal y normalización del hábito intestinal, y en los pacientes con CUCI se estableció como la ausencia de rectorragia y normalización del hábito intestinal.

## Remisión endoscópica

En las recomendaciones STRIDE, en los pacientes con EC la remisión endoscó-

**Cuadro 4–1. Esquema fundamental de la estrategia de tratamiento por objetivo**

Objetivo	Forma de alcanzarlo	Estrategia
Evitar el desarrollo de complicaciones graves en los pacientes con enfermedades crónicas	Predefinir una diana terapéutica asociada a resultados óptimos a largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorear regularmente el objetivo y optimizar el tratamiento si no ha sido alcanzado</li> <li>• Individualizar cada caso</li> </ul>

**Cuadro 4–2. Resumen actualizado de las principales dianas terapéuticas**

	Remisión clínica/RPP	Remisión endoscópica	Remisión radiológica	Remisión histológica
Colitis ulcerosa	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de rectorragia</li> <li>Normalización del hábito deposicional</li> </ul>	Índice de Mayo endoscópico 0–1	No se recomienda como diana	Ausencia de inflamación en la mucosa colónica
Enfermedad de Crohn	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de dolor abdominal</li> <li>Normalización del hábito deposicional</li> </ul>	Ausencia de úlceras en la ileo-colonoscopia (SES–CD < 3 o CDEIS < 3)	Entero–RM (M-RIA o Nancy), ecografía o tomografía axial	No se recomienda como diana

CDEIS: índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn; RM: resonancia magnética; SES–CD: escala endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn.

pica se definió como la ausencia de úlceras en la ileocolonoscopia, lo que equivaldría a una escala endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn (SES–CD, por sus siglas en inglés) < 3 o un índice de gravedad endoscópica de la enfermedad de Crohn (CDEIS, por sus siglas en inglés) < 3. En los pacientes con CUCI el objetivo endoscópico a alcanzar fue definido como un subíndice endoscópico de Mayo 0 o 1. Las evidencias disponibles han demostrado que un criterio más estricto (Mayo 0) se asocia a un riesgo menor de brotes a largo plazo, en comparación con una puntuación de Mayo equivalente a 1,<sup>6</sup> por lo que actualmente el objetivo tiende a cambiar para tratar de alcanzar la remisión (Mayo 0) cuando esto es posible. La importancia de conseguir la curación endoscópica de las lesiones en los pacientes con CUCI y con EC proviene de que se ha relacionado con un menor riesgo de progresión de la enfermedad y complicaciones a largo plazo.<sup>7–9</sup>

## Biomarcadores

En el consenso STRIDE se recomienda la utilización de la PCR o la CF como herramientas de ayuda para monitorear el grado de actividad inflamatoria intestinal, pero no como objetivos de por sí. La CF es el biomarcador más utilizado para monitorear la actividad de los pacientes con EII, ya que ha demostrado una buena correlación con la actividad endoscópica,<sup>10,11</sup> la enterorresonancia magnética,<sup>12</sup> la cápsula endoscópica<sup>13</sup> o la enteroscopia asistida con balón,<sup>14</sup> sin sufrir una interferencia con los procesos extraintestinales, como sucede con la PCR. El principal inconveniente de la CF es el establecimiento de un punto de corte,<sup>15</sup> lo que es debido a la heterogeneidad de los diferentes estudios, las múltiples técnicas utilizadas para su medición y las distintas indicaciones y escenarios clínicos. Las principales indicaciones con los puntos de corte sugeridos se recogen en el cuadro 4–3.

**Cuadro 4-3. Interpretación de los resultados de calprotectina fecal en diferentes situaciones clínicas<sup>15</sup>**

Indicación	Punto de corte ( $\mu\text{g/g}$ )	Interpretación
Factor predictor de actividad endoscópica en la CUCI	> 250	Índice de Mayo endoscópico > 1
	< 150	Ausencia de lesiones endoscópicas, índice de Mayo 0
Factor predictor de actividad endoscópica en la EC	> 250	Actividad endoscópica cólica o ileocólica
	> 150	Actividad endoscópica ileal
Factor predictor de recurrencia posquirúrgica en la EC	< 100	Baja probabilidad de recurrencia endoscópica
Factor predictor de recidiva	< 150	Poca probabilidad de recidiva en los tres meses siguientes
Respuesta al tratamiento tras la inducción	< 150	Tras la inducción (semanas 8 a 12) se asocia a remisión endoscópica

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn. Adaptada de la referencia 15.

## Remisión radiológica

En el documento con las recomendaciones STRIDE se sugiere que en los pacientes con EC se evalúe la remisión del proceso inflamatorio mediante técnicas de imagen cuando esto no es posible mediante endoscopia, mientras que no se contempla el uso de técnicas de imagen en CUCI.

La enterorresonancia magnética ha demostrado una alta rentabilidad diagnóstica en los pacientes con enfermedad ileal de moderada a grave, pero su sensibilidad y especificidad disminuyen en las lesiones leves.<sup>16,17</sup> A pesar de esta limitación, hay evidencias de que la enterorresonancia puede ser superior a la endoscopia para establecer el pronóstico a largo plazo de los pacientes con EC.<sup>18</sup> El índice de Nancy y el índice magnético de actividad de resonancia (MaRIA) ya han sido validados y son los más utilizados.<sup>19,20</sup>

La ecografía abdominal es una técnica más barata que no emite radiación ionizante, aunque es dependiente del explorador. La tomografía axial es una técnica que ha demostrado una sensibilidad y una especificidad similares a las de la resonancia, pero emite radiación ionizante. Las tres técnicas (ecografía abdominal, resonancia magnética y tomografía axial computarizada) tienen una precisión diagnóstica similar para la evaluación de un paciente con EC ileocolónica, según las guías de la *European Crohn and Colitis Organization*.<sup>21</sup>

## Remisión histológica

La actividad histológica se compila en las recomendaciones STRIDE como herramienta adicional para el monitoreo, especialmente en los pacientes con CUCI,

pero no como objetivo en sí. En la CUCI, la remisión histológica, definida como ausencia de inflamación aguda en la mucosa colónica, se ha relacionado con mayores tasas de remisión clínica, remisión clínica libre de esteroides, menor número de hospitalizaciones y menor riesgo de cirugía a largo plazo.<sup>22,23</sup> Los índices más utilizados para la evaluación de la CUCI son el índice histopatológico de Robarts<sup>24</sup> y el de Nancy,<sup>25</sup> ambos validados en fechas recientes.<sup>26</sup> En la EC la mejoría histológica parece asociarse a un mejor pronóstico pero, dada la afectación transmural propia de la patología, es más controvertida su utilización como objetivo de tratamiento.<sup>27</sup>

## EVIDENCIA DE LA ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO POR OBJETIVOS

A medida que se ha implantado el concepto de T2T se ha obtenido información de múltiples estudios que han evaluado cada uno de los aspectos de esta estrategia, pero es mucho más limitada la evidencia que lo ha evaluado dentro de ensayos clínicos o estudios prospectivos. Por tanto, la visión actual acerca de cada uno de los posibles objetivos que se han descrito previamente, así como el impacto que éstos pueden tener, es aún limitada, por lo que se requiere analizar estos datos con precaución antes de aplicarlos de manera rutinaria en la práctica clínica.

Es necesario que antes de plantear el establecimiento de los diferentes objetivos se reflexione acerca de las ventajas y de los posibles riesgos a la hora de intentar cada uno de ellos, así como de los inconvenientes y el esfuerzo adicional en todos los sentidos, incluido el aspecto económico, que esto implica en cada paciente. Este punto es relevante, ya que el paciente debe participar en la decisión de la estrategia terapéutica y la elección de las posibles opciones de tratamiento, lo que va a ayudar a reforzar la relación médico-paciente y a mejorar su adherencia. A pesar de esto, aún existe una importante variabilidad en el manejo y la aproximación a estas estrategias en cada región. Cerca de un tercio de los pacientes australianos se consideran en remisión clínica y endoscópica, además de que la implantación de la estrategia T2T en los médicos es limitada.<sup>28</sup> Esto contrasta al consultar a gastroenterólogos europeos, tanto de Holanda como de Portugal, de los cuales la mayoría reconocen que su objetivo es la remisión clínica y endoscópica.<sup>29,30</sup> A pesar de que cada vez parece más claro el beneficio que esta aproximación puede tener sobre la historia natural, los objetivos de los médicos y los pacientes acerca de la misma enfermedad pueden ser muy diferentes; asimismo, se debe reconocer que esto puede ser el motivo para que una proporción importante de pacientes no estén satisfechos con su tratamiento.<sup>31</sup>

En este contexto, las recomendaciones STRIDE contrastan con la práctica clínica diaria, en la que es posible que no se pueda aplicar esto de manera sistemá-

tica, al tiempo que el uso de biomarcadores, como la PCR o la CF, se encuentra muy extendido y constituyen indicadores fiables de la actividad de la enfermedad. Por este motivo, algunos estudios que han evaluado la aplicación de un monitoreo estrecho se han basado en estas determinaciones, lo que permite la aplicación de sus hallazgos más próxima a la práctica habitual. A continuación se revisan las evidencias más importantes acerca del tratamiento por objetivos en la EC y la CUCI.

## Curación de la mucosa

Como se indicó, la cicatrización de las lesiones mucosas constituye un aspecto de gran relevancia, ya que se ha relacionado con un mejor pronóstico tanto de la EC como de la CUCI.<sup>32</sup> A pesar de la complejidad de evaluar estos hallazgos, se han propuesto diferentes definiciones de curación mucosa, las cuales se resumen en el cuadro 4–4. Actualmente la más extendida es la resolución de ulceraciones en los pacientes que previamente mostraban estas lesiones, tal y como se ha habido definido en los ensayos SONIC,<sup>33</sup> ACCENT<sup>34</sup> y EXTEND.<sup>35</sup> Esta definición, a pesar de su fácil aplicación, no tiene en cuenta la posibilidad de lesiones residuales o una evaluación más objetiva, por lo que la *International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease* ha propuesto como alternativa la definición basada en una SES–CD de 0 a 2.<sup>36</sup>

El impacto de la curación de la mucosa en la evolución de la EC se observó inicialmente en un subanálisis del estudio ACCENT–1, en el que la curación de

**Cuadro 4–4. Definiciones propuestas para la curación de la mucosa**

Índice	Aspectos evaluados	Curación de la mucosa
<b>Enfermedad de Crohn</b>		
CDEIS <sup>68</sup>	Úlceras superficiales y profundas. Superficie afectada. Superficie ulcerada	Ausencia de ulceraciones, puntuación < 3
SES–CD <sup>69</sup>	Presencia y tamaño de las úlceras. Superficie afectada. Superficie ulcerada. Estenosis	Ausencia de ulceraciones, puntuación de 0 a 2
<b>Colitis ulcerosa crónica idiopática</b>		
Índice de Mayo <sup>70</sup>	Eritema, patrón vascular, friabilidad, sangrado, erosiones y úlceras	Puntuación de 0 y 1
UCEIS <sup>46</sup>	Patrón vascular, sangrado, erosiones y úlceras	No definido

CDEIS: índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn; SES–CD: escala endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn; UCEIS: índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa.

la mucosa mantenida a las 10 y a las 54 semanas se asociaba a una menor probabilidad de hospitalización, en comparación con la persistencia de la actividad endoscópica en algún momento.<sup>37</sup> En los estudios posteriores se confirmó el impacto que tiene la consecución de la cicatrización de las lesiones durante los primeros dos años de tratamiento con infliximab, ya que esto se ha asociado a una mayor tasa de remisión libre de corticoides y a una reducción del riesgo de cirugía.<sup>38,39</sup> De manera similar, en el estudio *top down–step up* se realizó un subanálisis que incluyó a ambos brazos del tratamiento para conocer la utilidad de la evaluación endoscópica tras dos años de tratamiento.<sup>38</sup> En esta cohorte, un SES–CD de 0 a 2 se asoció a una mayor tasa de remisión clínica sin corticoides en los dos años siguientes (68 vs. 35%).

Una revisión sistemática con metaanálisis reciente incluyó 12 estudios prospectivos en pacientes con EC activa. La resolución de las lesiones endoscópicas tras el inicio de tratamiento se ha asociado a una mayor probabilidad de remisión clínica (OR 2.80; IC 95% de 1.91 a 4.10) y a la curación de la mucosa mantenida (OR 14.30; IC 95% de 5.57 a 36.74), aunque no se ha observado una reducción del riesgo de cirugía (OR 2.22; IC 95% de 0.86 a 5.69).<sup>40</sup> Como se puede apreciar, las evidencias disponibles hasta ahora apoyan el concepto de que el control adecuado del proceso inflamatorio intestinal hasta alcanzar la curación de la mucosa consigue reducir el daño progresivo de la pared intestinal, mejorando el control de la enfermedad a largo plazo. La posibilidad de cuantificar en un momento puntual y realizar un seguimiento del daño intestinal permitiría la posibilidad de evaluar la progresión en el tiempo de la actividad transmural. La creación y la validación del índice de Lemann,<sup>41</sup> a pesar de que no se utiliza en la práctica diaria, ha permitido determinar el impacto de algunos tratamientos sobre el daño intestinal, como es el caso de las tiopurinas o los tratamientos antifactor de necrosis tumoral, y se ha observado que estos últimos son capaces de estabilizar y reducir el daño intestinal.<sup>42–44</sup> A pesar de estos avances, aún hay dudas acerca de cuál debe ser la definición de un objetivo tan importante en la EC —como la curación de la mucosa—, cómo evaluarlo y con qué frecuencia.

En los pacientes con CUCI la curación de mucosa se ha definido generalmente, por extensión de los criterios utilizados en los ensayos clínicos, como un índice de Mayo de 0–1. En los pacientes con una actividad de moderada a grave este objetivo se analizó en los estudios ACT–1 y ACT–2, y se observó que la presencia de una actividad endoscópica más leve (índice de Mayo 0–1) durante la inducción con infliximab se asocia a una actividad endoscópica más leve durante el primer año de tratamiento.<sup>7</sup> A pesar de que la definición de curación de la mucosa implica que no se observen erosiones o úlceras, los estudios recientes han cuestionado que los pacientes con una mucosa normal (índice de Mayo 0) tengan el mismo pronóstico que aquellos con actividad leve (índice de Mayo 1).<sup>6</sup> En los pacientes con CUCI en remisión clínica la actividad endoscópica de un índice de

Mayo 1 se asoció a un mayor riesgo de recidiva (41 vs. 19%; OR 6.27; IC 95% de 2.73 a 14.40) y a la necesidad de modificar el tratamiento; esto ocurre de manera independiente de los factores importantes, como la extensión de la enfermedad o el tabaquismo. La misma tendencia se ha observado en los estudios ACT-1 y ACT-2, en los que los pacientes que no mostraban actividad endoscópica (índice de Mayo 0) a las ocho semanas de tratamiento con infliximab tenían una mayor probabilidad de mantener la curación mucosa, lo cual se asocia a mayores tasas de remisión clínica libre de corticoides y de pacientes que evitan la colectomía.<sup>7</sup> De esta manera, se observa que la cicatrización de las lesiones en la CUCI tiene un importante impacto en los síntomas y en la historia natural de la enfermedad, además de que cuanto más estricto sea el criterio para definirla mayor será el impacto que tiene. En este sentido, una revisión sistemática y un metaanálisis reciente han estimado que la ausencia de lesiones endoscópicas (índice de Mayo 0) reduce hasta 52% el riesgo de recidiva clínica, en comparación con una puntuación de Mayo de 1, lo que sugiere que se debe perseguir una curación de la mucosa lo más completa posible.<sup>45</sup> Existen aspectos que dificultan su aplicación rutinaria y sistemática, ya que la valoración de la gravedad requiere índices validados que se apliquen fácilmente, con definiciones claras y con una baja variabilidad interobservador, motivo por el cual se han desarrollado nuevos índices, como el índice de gravedad endoscópica de la colitis ulcerosa.<sup>46,47</sup>

## Histología

Además del reto que supone la desaparición de las lesiones endoscópicas, se ha estudiado el impacto que puede tener la resolución del daño microscópico tisular en la historia natural de la enfermedad. Actualmente se dispone de poca información acerca del impacto que tendría este concepto en los pacientes con EC.<sup>48</sup> Existen diversos motivos para esto, pero se debe principalmente a la ausencia de una escala estandarizada y validada para su estudio, junto con la distribución difusa y parcheada de las lesiones, lo que complica en gran medida la aplicación de este objetivo en la práctica. En un análisis retrospectivo de 101 pacientes la remisión histológica se asoció a una reducción del riesgo de recidiva clínica mayor que la observada con la remisión endoscópica (HR 1.85; IC 95% de 1 a 3.44).<sup>49</sup> Las escasas evidencias disponibles, sumadas a las limitaciones descritas previamente, hacen que en este momento no se pueda considerar como un objetivo en el tratamiento de la EC.

Cada vez se dispone de más datos a favor de que, en los pacientes con CUCI en remisión clínica y endoscópica, la mejoría de las lesiones a nivel histológico se relaciona con un mejor pronóstico de la enfermedad de forma global.<sup>22,23,50-53</sup> De los diferentes aspectos histológicos que pueden ser estudiados, el infiltrado

agudo compuesto de neutrófilos,<sup>22,23,52,53</sup> la plasmocitosis basal<sup>22,54</sup> y el índice de Geboes son los factores que se han relacionado con un mayor riesgo de recidiva.<sup>55,56</sup> Aunque con diferentes criterios y en contextos heterogéneos, los diferentes estudios publicados en los últimos años han mostrado que la mejoría histológica se relaciona con una mayor tasa de remisión clínica libre de corticoides,<sup>22</sup> una reducción del número de brotes,<sup>23,52-54,57</sup> los cambios de tratamiento,<sup>52</sup> los episodios de CUCI aguda grave<sup>22</sup> y los ingresos.<sup>22</sup> El creciente interés en este objetivo se refleja en las recientes recomendaciones de la *European Crohn and Colitis Organization* acerca de la estandarización de los criterios para la evaluación histológica.<sup>26</sup> En este documento se considera que la definición más estricta de remisión histológica sería la resolución completa de las lesiones microscópicas, pero podría ser válido también definirla como un índice histológico de Roberts  $\leq 3$ , una escala de Nancy de 0 o un puntuación de Geboes  $\leq 2$ . Además, es posible que la variabilidad del grado de actividad histológica en los diferentes segmentos intestinales sea menor en la CUCI que en la EC, lo que facilitaría su aplicación práctica.<sup>58</sup>

## ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO

En la CUCI se ha estudiado el uso de una estrategia de ajuste del tratamiento basada en los cambios de los biomarcadores.<sup>59</sup> En un ensayo clínico realizado en una cohorte de pacientes con CUCI en remisión clínica se ajustó la mesalazina en función de los valores de CF. Tras realizar un aumento de la dosis de mesalazina en los valores mayores de 300 mg/g no se observaron diferencias en la tasa de brotes durante el seguimiento tras 18 meses de seguimiento. También se ha evaluado la posibilidad de realizar ajustes del tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento antifactor de necrosis tumoral intensificado tras una pérdida y en los que se realiza un seguimiento estrecho a través de una consulta virtual.<sup>60</sup> Gracias a esta aproximación, parece posible mejorar el control de estos pacientes e incluso desintensificar el tratamiento con mayor frecuencia, en comparación con el manejo convencional.

Entre los diferentes trabajos que han evaluado la estrategia por objetivos, el estudio CALM es probablemente el más relevante.<sup>61</sup> Este ensayo clínico abierto comparó una estrategia de control estricto con el manejo basado en síntomas en 244 pacientes con EC activa de moderada a grave, en los que se ajustó el tratamiento con adalimumab en función de los diferentes parámetros. En el grupo de monitoreo estrecho los ajustes del tratamiento se indicaban si había actividad clínica (índice de actividad de la enfermedad de Crohn  $\geq 150$  o uso de prednisona) o elevación de los biomarcadores (PCR  $\geq 5$  mg/L o CF  $\geq 250$   $\mu$ g/g). Los puntos



de corte para realizar ajustes en el tratamiento eran diferentes en el grupo de manejo en función de la actividad clínica, con un descenso del índice de actividad de la enfermedad  $> 70$  puntos respecto al valor basal o un valor mayor de 200, además del uso de prednisona, tras la pauta inicial de 160/80/40 mg de adalimumab, seguida de una dosis de mantenimiento a razón de 40 mg cada dos semanas, que se ajustada escalonadamente a una frecuencia semanal o a tratamiento combinado con azatioprina si se cumplían los criterios de falla del tratamiento. A la inversa, los pacientes que a las 24 o 26 semanas tenían un buen control de la enfermedad se desescalaban al escalón previo de tratamiento. A diferencia de la definición establecida por las recomendaciones STRIDE,<sup>3</sup> este estudio tenía como objetivo principal la curación de la mucosa, definida con un CDEIS  $< 4$  y sin úlceras a las 48 semanas, que se alcanzó en 46% de los pacientes con un control estrecho y en 30% con un control basado en la clínica (diferencia de 16.1%; IC 95% de 3.9 a 28.3;  $p = 0.010$ ). Esto se conseguía tras realizar un mayor número de escaladas del tratamiento en el grupo con un control estrecho, pero este grupo también realizó más desescaladas, lo que implica la presencia de un mejor control de la enfermedad, según los criterios predefinidos. Además de esto, a pesar de no haberse observado diferencias en el objetivo principal a favor del monitoreo estrecho, los resultados fueron numéricamente superiores en todos los objetivos, aunque sólo se alcanzó la significación estadística en la remisión clínica sin corticoides, la remisión profunda, la remisión biológica y la menor actividad endoscópica (CDEIS  $< 4$ ).<sup>62</sup>

Por otro lado, un elevado número de pacientes del grupo con un control sintomático necesitaron tratamiento considerado de rescate, en comparación con el grupo de control estrecho (20 vs. 2%). La continuación del seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio CALM ha planteado de nuevo la controversia acerca de las diferentes estrategias de tratamiento y los objetivos que es necesario plantear.<sup>9</sup> En un grupo de 122 pacientes se observó que la remisión profunda al año de tratamiento —definida como la remisión clínica libre de corticoides con curación de la mucosa— se asociaba a una reducción de 81% del riesgo de progresión de la enfermedad durante un periodo de tres años, entendido esto como la ausencia de aparición de complicaciones penetrantes o estenosantes, y nuevas lesiones perianales, así como la necesidad de ingreso o cirugía (HR 0.19; IC 95% de 0.07 a 0.31).

Quizá el aspecto más importante que se puede obtener como conclusión de este estudio es que la obtención de una remisión profunda de manera precoz tiene el potencial de modificar la historia natural de la enfermedad. Además, este objetivo tan importante no podía ser explicado únicamente por la estrategia adoptada durante la primera fase del estudio, a pesar de que el monitoreo estrecho se había relacionado con la tendencia a unos mejores resultados en la mayoría de los objetivos.

En la prevención de la recurrencia posquirúrgica también se han evaluado diferentes opciones de tratamiento basadas en un seguimiento estrecho *vs.* otro realizado de forma reactiva en función de los hallazgos clínicos o endoscópicos. El principal trabajo que ha analizado este aspecto es el REACT, un estudio aleatorizado y abierto en pacientes con EC tras una resección ileocólica, que comparó el inicio precoz de antifactor de necrosis tumoral en combinación en función de los síntomas *vs.* el tratamiento considerado convencional, basado en los hallazgos endoscópicos, con el objetivo de alcanzar la remisión clínica tras una resección ileocólica.<sup>63</sup> No se observaron diferencias durante el primer año en el objetivo principal, que era la remisión clínica libre de corticoides. En cambio, al cabo de dos años de tratamiento intensivo precoz se observó una menor proporción de eventos relevantes, como la cirugía, los ingresos y los efectos adversos graves (28 *vs.* 35%). Actualmente esto no puede ser tomado en cuenta lo suficiente para considerar que esta estrategia consigue modificar la historia natural de la enfermedad tras una intervención quirúrgica. El estudio REACT2 ya está en marcha (ClinicalTrials.gov, NCT01698307), y se basa en la curación de la mucosa en lugar de hacerlo en la mejoría de los síntomas, por lo que ofrecerá datos de interés sobre la estrategia de tratamiento por objetivos. Un aspecto de especial importancia cuando se comparan ambas estrategias de tratamiento es conocer si existe un mayor número de efectos adversos con alguna de ellas, ya que habitualmente el control estrecho se relaciona con un mayor uso de fármacos y realizaciones de exploraciones. Con base en los datos obtenidos de los pacientes tratados precozmente —estudio CALM— o como prevención de la recurrencia posquirúrgica —estudio REACT—, no existen diferencias en cuanto a la seguridad (cuadro 4-5).<sup>61,63</sup>

## IMPACTO ECONÓMICO

El costo-efectividad de las diferentes estrategias es un aspecto esencial de cara a su aplicación en la práctica clínica. En los pacientes con CUCI de leve a moderada en remisión que recibieron mesalazina se demostró —mediante un modelo de Markov— que el ajuste del tratamiento basado en la CF (indicando mesalazina en aquellos con elevación de este biomarcador) es más costo-eficaz que su uso sólo en los brotes o como mantenimiento en los pacientes en remisión.<sup>64</sup>

En los análisis realizados en EUA en pacientes con EC se ha observado que el tratamiento con infliximab en función de la mejoría de las lesiones endoscópicas (remisión endoscópica o curación mucosa) sería costo-efectivo al compararlo con los ajustes basados en la remisión clínica durante un periodo de dos años.<sup>65</sup>

Al analizar el impacto económico de los resultados del estudio CALM,<sup>61</sup> la estrategia de tratamiento basada en el monitoreo estrecho se ha relacionado con un

**Cuadro 4–5. Principales ensayos clínicos que han evaluado la estrategia del tratamiento por objetivos**

Estudio/ autor/año	Diseño	Número de pacientes	Tipo de EII	Objetivo	Intervención
Elkjaer, 2010 <sup>71</sup>	Ensayo clínico	333	CUCI	Calidad de vida, recidiva, visitas urgentes, ingreso, cirugía, seguridad y costos	Plataforma educativa y de monitoreo
Hueppe, 2014 <sup>72</sup>	Ensayo clínico	514	EC/CUCI	Calidad de vida y actividad social	Individualización de las recomendaciones
REACT Khanna, 2015 <sup>63</sup>	Ensayo clínico abierto	1 982	EC	Remisión clínica libre de corticoides y efectos adversos	Tratamiento combinado precoz en la profilaxis de la recurrencia posquirúrgica
Lasson, 2015 <sup>59</sup>	Ensayo clínico abierto	91	CUCI	Recidiva clínica	Ajuste del tratamiento basado en la calprotectina fecal
Steenholdt, 2015 <sup>73,74</sup>	Ensayo clínico ciego	69	EC	Respuesta clínica y costo–efectividad	Ajuste del infliximab basado en los niveles de fármaco
De Jong, 2017 <sup>75</sup>	Ensayo clínico pragmático	909	EC/CUCI	Número de visitas, calidad del cuidado, seguridad	Telemedicina
CALM Colombel, 2018 <sup>61</sup>					Ajuste del tratamiento con adalimumab basado en el monitoreo clínico y analítica estrecha
Panaccione, 2018 <sup>66</sup>	Ensayo clínico abierto	244	EC	Curación de la mucosa Hospitalización, productividad laboral y costo–efectividad	Ajuste del tratamiento con adalimumab basado en el monitoreo clínico y la analítica estrecha
D'Haens, 2018 <sup>76</sup>	Ensayo clínico doble ciego	122	EC	Remisión clínica sostenida sin corticoides	Ajuste del tratamiento con infliximab basado en los niveles de fármaco
Vande Casteele, 2015 <sup>77</sup>	Ensayo clínico	263	EC/CUCI	Remisión clínica y bioquímica	Ajuste del infliximab basado en los niveles de fármaco

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn.

aumento de los años de vida ajustados por calidad, en comparación con el manejo basado en síntomas.<sup>66</sup>

## VISIÓN PRESENTE Y FUTURA DE ESTA ESTRATEGIA

La estrategia T2T llegó para quedarse en el día a día del quehacer médico. Los médicos que tratan a pacientes con EC y CUCI cada vez piensan más en el futuro a largo plazo de los pacientes y han pasado de buscar la remisión clínica a buscar la remisión combinada clínica, endoscópica y biológica, así como a la normalización de la calidad de vida y a la evitación de las complicaciones de la enfermedad. Sin embargo, un problema es que los ensayos diseñados para determinar los objetivos son complejos y, como ha sucedido con el estudio CALM, algunos objetivos no se consiguen. Por lo tanto, existe la seguridad de que en los próximos años se publicarán nuevos ensayos que darán más luz sobre los objetivos a alcanzar y cómo aplicarlos en la vida cotidiana. Un claro ejemplo es el estudio STARDUST, que presentó sus primeros datos recientemente (sólo disponibles en forma de resumen de congresos internacionales). Se trata del primer estudio que explora la estrategia T2T en la EC usando endoscopia para guiar el ajuste de la posología, en concreto con ustekinumab. También es el primer estudio que evalúa el control por ecografía intestinal en un contexto intervencionista. Se espera pronto poder contar con sus resultados, los cuales aporten más evidencias a la estrategia T2T.

El futuro se está trabajando desde múltiples grupos de trabajo multidisciplinarios y se espera que próximamente se disponga de un nuevo documento actualizado —STRIDE 2—, que renueve y defina estos conceptos. Además, está en marcha una nueva iniciativa, *Selecting Endpoints for Disease Modification Trials in IBD* (SPIRIT), que tiene el objetivo de influir el curso clínico de la enfermedad.<sup>67</sup>

## CONCLUSIONES

El control precoz de la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn, con un seguimiento estrecho y unos objetivos claramente establecidos, puede ser la mejor manera de cambiar el rumbo y el pronóstico de las mismas. Es importante enfatizar que los objetivos terapéuticos han cambiado y continúan haciéndolo, ya que cada vez hay más información acerca de que un seguimiento estrecho de estos objetivos puede conseguir la modificación del curso de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. **Peyrin BL, Loftus EV Jr, Colombel JF, Sandborn WJ:** The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):289–297.
2. **Magro F, Rodrigues A, Vieira AI, Portela F, Cremers I et al.:** Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(3):573–583.
3. **Peyrin BL, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W et al.:** Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1324–1338.
4. **Pincus T, Gibofsky A, Weinblatt ME:** Urgent care and tight control of rheumatoid arthritis as in diabetes and hypertension: better treatments but a shortage of rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2002;46(4):851–854.
5. **Pouillon L, Peyrin BL:** It is time to revise the STRIDE guidelines determining therapeutic goals for treat-to-target in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(4):509.
6. **Barreiro de Acosta M, Vallejo N, de la Iglesia D, Uribarri L, Baston I 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):13–19.
7. **Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y et al.:** Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011;141(4):1194–1201.
8. **Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A et al.:** Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):414–422 e5.
9. **Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T et al.:** Deep remission at 1 year prevents progression of early Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;159(1):139–147.
10. **Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ et al.:** Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1407–1415.
11. **Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK et al.:** C-reactive protein, fecal calprotectin, and stool lactoferrin for detection of endoscopic activity in symptomatic inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802–819.
12. **Cerrillo E, Beltrán B, Pous S, Echarri A, Gallego JC et al.:** Fecal calprotectin in ileal Crohn's disease: relationship with magnetic resonance enterography and a pathology score. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(7):1572–1579.
13. **Kopylov U, Yablecovitch D, Lahat A, Neuman S, Levhar N et al.:** Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1316–1323.
14. **Arai T, Takeuchi K, Miyamura M, Ishikawa R, Yamada A et al.:** Level of fecal calprotectin correlates with severity of small bowel Crohn's disease, measured by balloon-assisted enteroscopy and computed tomography enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(1):56–62.
15. **Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro IR, Gisbert JP et al.:** Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(8):514–529.

16. **Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García BO, Aceituno M et al.**: Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(8):1759–1768.
17. **Fernandes SR, Rodrigues RV, Bernardo S, Cortez PJ, Rosa I et al.**: Transmural healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(8):1403–1409.
18. **Jáuregui AA, Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, Ramírez MA et al.**: Value of endoscopy and MRI for predicting intestinal surgery in patients with Crohn's disease in the era of biologics. *Gut* 2015;64(9):1397–1402.
19. **Ordas I, Rimola J, Alfaro I, Rodríguez S, Castro PJ et al.**: Development and validation of a simplified magnetic resonance index of activity for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;157(2):432–439 .
20. **Thierry ML, Rousseau H, Pouillon L, Girard GM, Baumann C et al.**: Accuracy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in detecting mucosal healing and treatment response, and in predicting surgery, in Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(10):1180–1190.
21. **Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA et al.**: Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013;7(7):556–585.
22. **Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S et al.**: Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalization over 6 years of follow-up. *Gut* 2016;65(3):408–414.
23. **Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR et al.**: Histologic normalization occurs in ulcerative colitis and is associated with improved clinical outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(10):1557–1564 .
24. **Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G et al.**: Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66(1):50–58.
25. **Marchal BA, Salleron J, Boulagnon RC, Bastien C, Cahn V et al.**: Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut* 2017;66(1):43–49.
26. **Magro F, Doherty G, Peyrin BL, Svrcek M, Borralho P et al.**: ECCO position paper: harmonization of the approach to ulcerative colitis histopathology. *J Crohns Colitis* 2020;14(11):1503–1511.
27. **Yoon H, Jangi S, Dulai PS, Boland BS, Jairath V et al.**: Histologic remission is associated with lower risk of treatment failure in patients with Crohn disease in endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2020.
28. **Bryant RV, Costello SP, Schoeman S, Sathananthan D, Knight E et al.**: Limited uptake of ulcerative colitis “treat-to-target” recommendations in real-world practice. *J Gastroenterol Hepatol* 2018;33(3):599–607.
29. **Romkens TE, Gijssbers K, Kievit W, Hoentjen F, Drenth JP**: Treatment targets in inflammatory bowel disease: current status in daily practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2016;25(4):465–471.
30. **Bernardo S, Fernandes SR, Araujo CL**: Treat to target in inflammatory bowel disease: a survey of treatment strategies amongst Portuguese doctors. *Rev Esp Enf Dig* 2019;111(8): 593–597.
31. **Peyrin BL, van Assche G, Sturm A, Gisbert JP, Gaya DR et al.**: Treatment satisfaction, preferences and perception gaps between patients and physicians in the ulcerative colitis CARES study: a real world-based study. *Dig Liver Dis* 2016;48(6):601–607.
32. **Pineton de Chambrun G, Blanc P, Peyrin BL**: Current evidence supporting mucosal heal-

- ing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(8):915–927.
33. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A et al.**: Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15): 1383–1395.
  34. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S et al.**: Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359(9317): 1541–1549.
  35. **Rutgeerts P, van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K et al.**: Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology* 2012;142(5):1102–1111.
  36. **Vuitton L, Peyrin BL, Colombel JF, Pariente B, Pineton de Chambrun G et al.**: Defining endoscopic response and remission in ulcerative colitis clinical trials: an international consensus. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(6):801–813.
  37. **Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M, Olson A, Lichtenstein GR et al.**: Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(3):433–442.
  38. **Baert F, Moortgat L, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P et al.**: Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):463–468.
  39. **Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I et al.**: Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492–500.
  40. **Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N**: Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(3):317–333.
  41. **Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P et al.**: Development of the Lemann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;148(1):52–63.
  42. **Bodini G, Giannini EG, De Maria C, Dulbecco P, Furnari M et al.**: Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Lemann index. *Dig Liver Dis* 2017;49(2):175–180.
  43. **Lauriot Dit Prevost C, Azahaf M, Nachury M, Branche J, Gerard R et al.**: Bowel damage and disability in Crohn's disease: a prospective study in a tertiary referral centre of the Lemann index and inflammatory bowel disease disability index. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):889–898.
  44. **Ribaldone DG, Caviglia GP, Pellicano R, Vernero M, Italia A et al.**: Adalimumab versus azathioprine to halt the progression of bowel damage in Crohn's disease: application of Lemann index. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(11):1339–1345.
  45. **Yoon H, Jangi S, Dulai PS, Boland BS, Prokop LJ et al.**: Incremental benefit of achieving endoscopic and histologic remission in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;159(4):1262–1275.
  46. **Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG et al.**: Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut* 2012;61(4):535–542.
  47. **Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG et al.**: Reliability and initial validation of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity. *Gastroenterology* 2013;145(5):987–995.

48. **Agrawal M, Colombel JF:** Treat-to-target in inflammatory bowel diseases, what is the target and how do we treat? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29(3):421–436.
49. **Christensen B, Erlich J, Gibson PR, Rubin DT:** 603–histological healing is associated with decreased clinical relapse in patients with ileal Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2018;154(6):S–128–S–129.
50. **Salem MS, Melmed GY:** The role of histology in determining disease activity, treatment, and prognosis: are we there yet? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29(3):437–446.
51. **Battat R, Duijvestein M, Guizzetti L, Choudhary D, Boland BS 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):733–745.
52. **Calafat M, Lobatón T, Hernández GA, Manosa M, Torres P et al.:** Acute histological inflammatory activity is associated with clinical relapse in patients with ulcerative colitis in clinical and endoscopic remission. *Dig Liver Dis* 2017;49(12):1327–1331.
53. **Narang V, Kaur R, Garg B, Mahajan R, Midha V et al.:** Association of endoscopic and histological remission with clinical course in patients of ulcerative colitis. *Intest Res* 2018; 16(1):55–61.
54. **Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S et al.:** Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120(1):13–20.
55. **Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, van Steen 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):1684–1692.
56. **Lobatón T, Bessissow T, Ruiz CA, de Hertogh G, Bisschops R 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):765–772.
57. **Azad S, Sood N, Sood A:** Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17(3):194–198.
58. **Bossuyt P, Bisschops R, Vermeire S, De Hertogh G:** Variability in the distribution of histological disease activity in the colon of patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2020.
59. **Lasson A, Ohman L, Stotzer PO, Isaksson S, Uberbacher O et al.:** Pharmacological intervention based on fecal calprotectin levels in patients with ulcerative colitis at high risk of a relapse: a prospective, randomized, controlled study. *United Eur Gastroenterol J* 2015; 3(1):72–79.
60. **Srinivasan A, van Langenberg DR, Little RD, Sparrow MP, de Cruz P et al.:** A virtual clinic increases anti-TNF dose intensification success via a treat-to-target approach compared with standard outpatient care in Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51 (12):1342–1352.
61. **Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F et al.:** Effect of tight control management on Crohn’s disease (CALM): a multicentre, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;390(10114):2779–2789.
62. **Kaplan GG, Windsor JW:** The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020.
63. **Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW et al.:** Early combined immunosuppression for the management of Crohn’s disease (REACT): a cluster randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825–1834.
64. **Saini SD, Waljee AK, Higgins PD:** Cost utility of inflammation-targeted therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(10):1143–1151.



65. **Ananthakrishnan AN, Korzenik JR, Hur C:** Can mucosal healing be a cost-effective endpoint for biologic therapy in Crohn's disease? A decision analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):37–44.
66. **Panaccione R, Colombel JF, Travis SPL, Bossuyt P, Baert F et al.:** Tight control for Crohn's disease with adalimumab-based treatment is cost-effective: an economic assessment of the CALM trial. *Gut* 2020;69(4):658–664.
67. **Le Berre C, Ananthakrishnan AN, Danese S, Singh S, Peyrin BL:** Ulcerative colitis and Crohn's disease have similar burden and goals for treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(1):14–23.
68. **Mary JY, Modigliani R:** Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30(7):983–989.
69. **Daperno M, D'Haens G, van Assche G, Baert F, Bulois P et al.:** Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):505–512.
70. **Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM:** Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317(26):1625–1629.
71. **Elkjaer M, Shuhaibar M, Burisch J, Bailey Y, Scherfig H et al.:** E-health empowers patients with ulcerative colitis: a randomized controlled trial of the web-guided "Constant-care" approach. *Gut* 2010;59(12):1652–1661.
72. **Hueppe A, Langbrandtner J, Raspe H:** Inviting patients with inflammatory bowel disease to active involvement in their own care: a randomized controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(6):1057–1069.
73. **Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J et al.:** Individualized therapy is a long-term cost-effective method compared to dose intensification in Crohn's disease patients failing infliximab. *Dig Dis Sci* 2015;60(9):2762–2770.
74. **Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OO, Munck LK, Fallingborg J et al.:** Individualized therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomized, controlled trial. *Gut* 2014;63(6):919–927.
75. **De Jong MJ, van der Meulen de Jong AE, Romberg CMJ, Bex MC, Maljaars JP et al.:** Telemedicine for management of inflammatory bowel disease (myIBDcoach): a pragmatic, multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2017;390(10098):959–968.
76. **D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P et al.:** Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, and corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154(5):1343–1351.
77. **Vande CN, Ferrante M, Van AG, Ballet V, Compennolle G et al.:** Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148(7):1320–1329.

---

# Objetivos y pautas principales para la vigilancia y el monitoreo de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Laura Ofelia Olivares Guzmán, Ana Karen Verdiales Lugo*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso crónico, incapacitante y progresivo que afecta el tracto gastrointestinal, y consiste en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), mediadas por el sistema inmunitario, con la característica de que es remitente y recidivante,<sup>1</sup> con un curso de gran variabilidad clínica entre un paciente y otro.

El principal objetivo del tratamiento es lograr la remisión clínica continua libre de esteroides. Se han desarrollado diversos métodos de vigilancia y estrategias para la optimización del tratamiento. El propósito de la vigilancia de la enfermedad es mantener una conducta predictiva y proactiva para la optimización de la terapia, mediante el monitoreo periódico a través de la evaluación clínica, el uso de biomarcadores, la realización de estudios de endoscopia y el análisis de los cambios histológicos. Es importante considerar las necesidades del paciente, como en el caso del uso de la colonoscopia, cuya realización frecuente no es factible por razones de costos y por ser un procedimiento invasivo. El monitoreo y la vigilancia en los pacientes diagnosticados con estas patologías ayudan a disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a la historia natural de esta enfermedad.

## EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

El primer paso en la vigilancia de los pacientes con enfermedad inflamatoria es la evaluación clínica. El objetivo clínico de la enfermedad de Crohn incluye las

remisiones clínica y endoscópica, y la restauración de la calidad de vida.<sup>1</sup> La disminución de la presentación periódica de dolor abdominal, diarrea y normalización del hábito intestinal es el principal componente que guiará al médico tratante en la toma de decisiones. Los síntomas leves deben ser considerados en el interrogatorio, ya que su presencia se asocia a disminución de la calidad de vida tanto en la CUCI como en la enfermedad de Crohn.<sup>2</sup>

De manera similar, los objetivos principales en la CUCI son las remisiones clínica y endoscópica con la próxima restauración de la calidad de vida. En la evaluación clínica de estos pacientes se busca el cese del sangrado rectal y la normalización de las deposiciones.

En ambas patologías los médicos y los pacientes deben discutir tales objetivos y trabajar para lograrlos mediante la adopción de cambios terapéuticos en distintos marcos de tiempo.<sup>2</sup> Para ambas enfermedades el uso de escalas facilita la identificación del éxito o la falla del tratamiento. La elección de la escala estará determinada por la situación clínica. El índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) es considerado como la regla de oro para cuantificar la actividad de la enfermedad de Crohn (cuadro 5-1). El índice de Harvey-Bradshaw se correlaciona con el índice de actividad de enfermedad de Crohn, pero se ha recomendado su uso durante la edad pediátrica; sin embargo, los sistemas de puntuación clínica son controversiales, en comparación con los marcadores de inflamación y los resultados de la endoscopia. La puntuación de Mayo ayuda a evaluar las deposiciones, el sangrado y el dolor abdominal en un paciente con CUCI, por lo que es una de las puntuaciones clínicas más utilizadas en la práctica clínica. El índice de actividad clínica simple de la CUCI ayuda a predecir la actividad de la enfermedad endoscópica.

Independientemente de la escala utilizada para la vigilancia de los pacientes, la periodicidad con la que se realiza deberá ser individualizada con base en un bajo o alto riesgo de recaída.

## **OBJETIVOS ENDOSCÓPICOS**

El tratamiento por objetivos, implementado en 2015, se basa en conocer primero el estatus de la actividad de la enfermedad para después generar un cambio o un ajuste en el tratamiento. El objetivo del tratamiento ha evolucionado hacia el logro y el mantenimiento de una remisión profunda, combinando las remisiones clínica y endoscópica.<sup>4</sup> La enfermedad de Crohn tiene como objetivo endoscópico la ausencia de alteraciones en el tejido intestinal sin la presencia de ulceraciones. Para valorar la actividad de la enfermedad se utiliza el índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn (CDEIS), basado en la identificación de

**Cuadro 5–1. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn**

Variable	Descripción	Amplificador
1	Número de disposiciones líquidas (cada día durante 7 días)	X2
2	Dolor abdominal, suma de 7 evacuaciones diarias (0 = bueno; 1, 2 y 3 = intermedio; 4 = malo)	X5
3	Estado general, suma de 7 diario (0 = bueno; 1, 2 y 3 = intermedio; 4 = malo)	X7
4	Número de las siguientes complicaciones (artritis, iritis o uveítis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa, fisura o fisura anal, fístula en otra localización, fiebre mayor de 37.8 °C en la semana previa)	X20
5	Uso de difenoxilato o loperamida para el control de la diarrea (0 = no; 1 = sí)	X30
6	Masa abdominal (0 = no; 2 = dudosa; 5 = presente)	X10
7	Diferencia de hematócrito con respecto al normal (47% en los hombres, 42% en las mujeres)	X6
8	Porcentaje de desviación del índice de masa corporal estándar	X1

Puntaje	Interpretación
CDAI < 150	Remisión
CDAI de 150 a 250	Crisis leve
CDAI de 250 a 350	Crisis moderada
CDAI > 350	Crisis grave

CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn. Recuperado de Gellona J, Zarraonandia A, Zúñiga A *et al.*: Infliximab en tratamiento de la enfermedad de Crohn. Estudio preliminar. *Rev Med Chile* 2006;134:320–32.

lesiones, como úlceras superficiales y profundas, la presencia de estenosis ulceradas y la evaluación de segmentos intestinales; una puntuación menor de 3 indica remisión endoscópica y una puntuación  $\geq 3$  indica enfermedad activa. La evaluación endoscópica se recomienda cada seis a nueve meses después de iniciar la terapia (cuadro 5–2).<sup>1</sup>

Para la valoración posoperatoria por complicaciones de la enfermedad de Crohn se recomienda la utilización de la puntuación de Rutgeert, cuyo propósito es encontrar recurrencias posoperatorias; sin embargo, esta puntuación no ha sido validada y se requiere más investigación de relevancia.<sup>2</sup> El uso de procedimientos endoscópicos es prometedor en esta situación, pues sus hallazgos son necesarios para definir la recurrencia posoperatoria en la puntuación de Lewis ( $\geq 135$ ) o la puntuación de Rutgeert ( $\geq 2$ )<sup>4</sup> (cuadro 5–3).

De manera similar en la CUCI, para la valoración de la actividad de la enfermedad por vía endoscópica se utiliza el índice de Mayo; este tipo de evaluación incorpora la extensión de la enfermedad con los resultados clínicos y endoscópicos. La recomendación emitida en la selección de objetivos terapéuticos en la enfermedad inflamatoria intestinal consideró que el índice de Mayo (o índice en-

**Cuadro 5–2. Índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn**

	Recto	Colon izquierdo	Colon transverso	Colon ascendente	Íleon	Total
Úlceras profundas (sí = 12; no = 0)						= total 1
Úlceras superficiales (sí = 12; no = 0)						= total 2
Superficie afectada (cm)						= total 3
Superficie ulcerada (cm)						= total 4
Total 1 + total 2 + total 3 + total 4						= total A

Número de segmentos totales o parcialmente explorados = n.

Total A dividido por n \_\_\_\_ = total B.

Estenosis ulceradas (sí = 3; no = 0) = total C.

Estenosis no ulceradas (sí = 3; no = 0) = total D.

Total B + total C + total D = Índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn.

Recuperado de Sambuelli A: Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Rev Acta* 2020.

oscópico de gravedad de la colitis ulcerosa) con una puntuación de 0 se asocia a un menor riesgo de recaída clínica, en comparación con una puntuación de 1 (5 vs. 9.4%, respectivamente).<sup>1</sup> En los estudios realizados en los pacientes con CUCI activa clasificada de moderada a grave con tratamiento a base de infliximab se encontró que 25% de ellos habían alcanzado un subpuntaje del índice de Mayo de 0 en la semana 8 y 61% lograron una puntuación de 0 o 1.<sup>2</sup>

El índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa utiliza tres parámetros para determinar los niveles de severidad. Diversos textos han demostrado que existe una similitud interobservador moderada al utilizar este índice, por lo que es una forma aceptable y confiable para determinar la gravedad de un paciente con CUCI (cuadro 5–4).

**Cuadro 5–3. Clasificación de la recurrencia de la enfermedad de Crohn luego de una resección quirúrgica. Puntaje endoscópico de Rutgeerts**

Puntaje	Resultados
0	Inflamación
1	Menos de cinco úlceras aftosas
2	Más de cinco úlceras aftosas, con mucosa normal entre ellas o grandes lesiones en parches o lesiones confinadas a la anastomosis
3	Ileítis aftosa difusa con inflamación difusa de la mucosa ileal
4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nodularidad, estenosis

Recuperado de Aguirre D: Consenso colombiano de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol* 2012;27(Supl 1).

**Cuadro 5–4. Índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa**

Descripción de las lesiones	Escalada de puntos	Definición
Patrón vascular	Normal (0)	Patrón normal con arborización capilar clara
Hemorragia	Pérdida focal (1)	Patrón vascular parcheado
	Ausencia completa (2)	Ausencia de patrón vascular
	No (0)	Sin sangre visible
	Mucosa (1)	Puntos o hilos de sangre coagulada superficial de lavado fácil
Erosiones y úlceras	Luminal mínima (2)	Alguna sangre líquida en la luz
	Luminal moderada o severa (3)	Sangre franca de la mucosa a pesar del lavado
	No (0)	Sin erosiones o úlceras visibles
	Erosiones (1)	Defectos de la mucosa < 5 mm blancos o amarillos, planos
	Úlceras superficiales (2)	Úlceras en la mucosa > 5 mm con fibrina, superficiales
	Úlceras profundas (3)	Úlceras profundas con bordes sobreelevados

Recuperado de Tripathi K, Feuerstein J: New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance. *Drugs Context* 2019;8:212572.

## BIOMARCADORES

En los últimos años las estrategias terapéuticas de los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn o CUCI han estado siguiendo patrones que suelen tener como objetivo limitar o suprimir la inflamación.<sup>5</sup> La ventaja principal del uso de biomarcadores para el monitoreo y el control de la actividad de la enfermedad es el costo reducido, en comparación con los procedimientos invasivos para la evaluación del daño estructural de la enfermedad de Crohn y la CUCI. Sin embargo, a pesar de disponer de biomarcadores, como proteína C reactiva (PCR) y calprotectina fecal (CF), no hay evidencias para recomendar su uso solos para la optimización del tratamiento.<sup>3</sup> La PCR es un reactante de fase aguda que se produce a nivel hepático y ha demostrado eficacia en la predicción de la respuesta en la vigilancia de la enfermedad de Crohn. Un aumento de los niveles séricos de PCR con alteraciones hematológicas constituye un factor predictor de ausencia de respuesta favorable al tratamiento. El estudio CALM es el primer ensayo aleatorizado que demostró que en los pacientes con enfermedad de Crohn temprana (n5 = 244) la terapia basada en el uso de objetivos bioquímicos (determinación de PCR y calprotectina) —además de los objetivos clínicos (control estricto)— se asocia a una mayor tasa de remisión endoscópica al año.<sup>1</sup>

El uso de biomarcadores en la CUCI no se recomienda como objetivo primario sin prueba endoscópica para la valoración de la respuesta al tratamiento.

## **Calprotectina fecal**

La CF tiene la ventaja de que predice las recaídas con una buena correlación endoscópica.<sup>3</sup> Varios estudios han demostrado que un aumento de los valores al doble de lo normal predice la recaída clínica.<sup>4</sup> Asimismo, un valor igual a o menor de 30 µg/dL de heces predice la curación de la mucosa o endoscópica.<sup>5</sup> La CF refleja inflamación en el tracto gastrointestinal y no se ve alterada por los cambios en el estilo de vida, excepto por el consumo de antiinflamatorios no esteroideos, el cual debe ser suspendido dos semanas antes de tomar la muestra de heces para su análisis.<sup>6</sup>

Otros biomarcadores utilizables para la predicción de la respuesta y la actividad al tratamiento en la EII son la lactoferrina fecal y la velocidad de sedimentación globular. En algunos estudios se ha encontrado una relación entre la elevación de estos dos biomarcadores con la actividad inflamatoria de la enfermedad, pero su uso aún es controvertido.

Para determinar la periodicidad de la vigilancia de los pacientes con enfermedad inflamatoria resulta más fácil estratificarlos en pacientes con alto o bajo riesgo de recaída.

Los pacientes con CUCI considerados de alto riesgo son los que presentaron una recaída en el último año, tuvieron cambios de tratamiento en los últimos 12 meses, dejaron de fumar recientemente, tienen mala adherencia al tratamiento o mostraron lesión endoscópica en su último estudio; en ellos se recomienda el monitoreo con valoración clínica y biomarcadores cada tres meses. En los pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn con factores de riesgo (edad temprana de diagnóstico, localización, extensión, fumador activo o patrón estenosante o penetrante) es necesaria la valoración clínica y la determinación de biomarcadores cada tres a seis meses.

## **Proteómica, obtención de nuevos marcadores para la enfermedad inflamatoria intestinal**

Otro método para obtener información acerca de los marcadores para el diagnóstico, la estadificación y el monitoreo de los pacientes es la proteómica. Su objetivo es identificar, mediante la comparación de tejido celular normal con tejido afectado, una forma anormal o aberrante que pueda representar un marcador de la enfermedad. La proteómica y la lipidómica se han aplicado en varios estudios

de identificación de biomarcadores de enfermedad inflamatoria intestinal. Un estudio de proteómica reciente se centró en las proteínas de la interfaz mucosa-luminal para identificar los biomarcadores candidatos para la colitis pediátrica asociada a la EII. Se observaron proteínas que pudieron diferenciar la EII activa de la no EII. La proteómica también se ha empleado para identificar biomarcadores de respuesta al tratamiento para la EII. Magnusson y col. investigaron la respuesta al tratamiento con infliximab en la sangre y biopsias de colon inflamado. La respuesta al tratamiento se asoció a niveles más bajos de marcadores de marcógrafos CD14 y CD86, y a la quimiocina CCL2.<sup>7</sup>

## MÉTODO HISTOLÓGICO

El objetivo primario en la EII es mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que usar el método histológico como herramienta para evaluar la remisión de la actividad en un paciente con EII es controvertido.

En un análisis retrospectivo de los datos de 101 pacientes la remisión histológica se asoció a un menor riesgo de recaída clínica, en comparación con la remisión endoscópica en los pacientes con remisiones clínica y endoscópica.<sup>1</sup> Actualmente existen índices para evaluar la actividad histológica y microscópica de la CUCI. El índice de Riley modificado evalúa los cambios morfológicos en la estructura intestinal; su propósito es poder predecir la recaída clínica en un mayor porcentaje que la evaluación endoscópica. Este índice aún no tiene validez en la práctica clínica, pero aumentó su uso en investigación.

El índice histológico para evaluar la actividad histológica en la enfermedad de Crohn es la escala de la actividad histológica global, que consiste en la evaluación de los cambios en la estructura epitelial, la presencia de erosiones y granulomas, y el número de biopsias afectadas. La utilización de este índice histológico para la enfermedad de Crohn se ha basado en ensayos clínicos para medir la respuesta terapéutica de un paciente. En la práctica clínica se utiliza la escala Naini y Cortina, por ser la más adecuada para la práctica quirúrgica y el diagnóstico de la enfermedad de Crohn.

## RESULTADOS REPORTADOS POR EL PACIENTE. UTILIZACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los resultados reportados por el paciente (*patient reported outcome*, PRO) son medidas capturadas por el paciente con el propósito de mejorar la calidad de vida



y el estado de salud. Se basa en aplicarle al paciente un cuestionario que evalúa los síntomas intestinales, los síntomas sistémicos, la afectación funcional y emocional y el impacto social de la enfermedad. En diversas literaturas se ha encontrado una relación entre los PRO y la actividad de la enfermedad, con la inestabilidad emocional que puede presentar el paciente. La actividad de la enfermedad parece tener un impacto más significativo en el nivel de angustia psicológica de los pacientes con CUCI, a diferencia de los pacientes con enfermedad de Crohn. Los niveles de angustia psicológica y deterioro laboral son significativos en los pacientes con CUCI.<sup>8</sup>

El empleo de los PRO en la práctica clínica ayudará al médico tratante a hacer una intervención oportuna antes de que se afecte la funcionalidad del paciente. Se ha identificado una relación positiva significativa entre la actividad de la enfermedad (utilizando índices clínicos) y la depresión en la colitis ulcerosa.

## **RELACIÓN MÉDICO–PACIENTE EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Una adecuada relación médico–paciente es uno de los pilares del diagnóstico y la terapia en la práctica clínica de cualquier enfermedad. La relación médico–paciente debe ser importante en el monitoreo de la enfermedad para poder tener mejores resultados terapéuticos y prevenir las complicaciones asociadas. En esta patología existen diferentes motivos de preocupación que puedan generarle confusión al paciente en el transcurso del tratamiento, como modificaciones o falta de respuesta y remisión clínica. Muchos médicos no pueden o se sienten incómodos al describir todos los riesgos y beneficios de los diferentes tratamientos para la enfermedad inflamatoria intestinal, o las consecuencias de la enfermedad no tratada o tratada de manera ineficaz.<sup>9</sup> La interacción entre el médico y el paciente tiene como propósito la toma de decisiones compartida y la información a ambas partes de las complicaciones y los beneficios de un tratamiento, así como evitar un rechazo del tratamiento por parte del paciente.

## **VIGILANCIA DEL CÁNCER COLORRECTAL. RELACIÓN ENTRE EL CÁNCER DE COLON Y RECTO Y LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La inflamación crónica encontrada en la enfermedad inflamatoria intestinal y los requerimientos de tratamiento inmunosupresor o biológico condicionan el medio

necesario para la formación de neoplasias. La incidencia de cáncer de colon y recto en los pacientes con CUCI y con enfermedad de Crohn es más alta que en la población general.<sup>10</sup>

Los pacientes con diagnóstico de EII deben contar con monitoreo y vigilancia especiales para el cáncer colorrectal, además de que deben realizarse estudios periódicos para la evaluación de las remisiones clínica y endoscópica.

En presencia de factores de alto riesgo asociados al desarrollo de displasia o cáncer de colon y recto (antecedentes familiares de cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad, colitis extensa, historia de estenosis en los últimos cinco años, colangitis esclerosante primaria) es necesaria la realización de una colonoscopia anual. En los pacientes considerados de riesgo intermedio o bajo la colonoscopia se puede extender a cada dos a tres años, o hasta cinco años.

## EVALUACIÓN DE CÁNCER EN OTROS SITIOS

En las pacientes con tratamiento inmunosupresor o combinado con fármacos biológicos que muestran síntomas de afección ginecológica se recomienda la evaluación por parte del médico especialista a la brevedad; en ausencia de sintomatología la evaluación tendrá que ser anual.<sup>11</sup>

## MÉTODOS AUXILIARES PARA EL MONITOREO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La ultrasonografía, la tomografía y las imágenes por resonancia magnética han obtenido un importante reconocimiento para la evaluación de la actividad, el comportamiento y la progresión del daño de la enfermedad. La resonancia magnética y el ultrasonido detectan cambios asociados a la EII activa.<sup>12</sup> En la enfermedad de Crohn es posible detectar engrosamiento de la pared intestinal, hipervascularidad mesentérica y edema. La evaluación con estos métodos brinda bajas cantidades de radiación y una mayor facilidad para el monitoreo de esta patología; si están disponibles, ambos métodos de imagen deben ser realizados e interpretados por radiólogos expertos en el tema.<sup>18</sup>

## REFERENCIAS

1. **Agrawal M, Colombel JF:** Treat-to-target in inflammatory bowel diseases, what is the target and how do we treat? *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2019;29(3):421–436.

2. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R:** ECCO Consensus Paper. 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-pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11(6):649–670.
3. **García SV, Iglesias FE, González R, Gisbert JP, Gallardo VJM et al.:** Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis? *J Crohns Colitis* 2010;4:144–152.
4. **Lee J:** Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Korean J Gastroenterol* 2016;67(5):233–237.
5. **Panes J, Bushmakín AG et al.:** Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol* 2015;15:14.
6. **Manceau H, Chicha CV, Puy H, Peoc'h K:** Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(4):474–483.
7. **Peyrin BL, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W et al.:** Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (stride): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1324–1338.
8. **Mañosa M, Cabrera E, Bernal I, Esteve M, García PE et al.:** Addition of metronidazole to azathioprine for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1889–1895.
9. **Domenech E, López SA, Nos P, Vera M, Chaparro M et al.:** Recomendaciones del grupo español de trabajo de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU) sobre la monitorización, prevención y tratamiento de la recurrencia en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:472–483.
10. **Berre CL, Trang PC, Bourreille A:** Small bowel capsule endoscopy and treat-to-target in Crohn's disease: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2019;25(31):4534–4554.
11. **Rogler G:** Resolution of inflammation in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(7):521–530.
12. **Haisma SM, Verkade HJ, Scheenstra R, van der Doef HPJ, Bodewes FAJ et al.:** Time-to-reach target calprotectin level in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(4):466–473.
13. **Titz B, Gadaleta R, Lo Sasso G, Elamin A, Ekroos K et al.:** Proteomics and lipidomics in inflammatory bowel disease research: from mechanistic insights to biomarker identification. *Int J Mol Sci* 2018;19(9):2775.
14. **Jackson B, Con D, Gorelik A et al.:** Examination of the relationship between disease activity, psychological distress and patient-reported outcome measures in an inflammatory bowel disease cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10(Suppl 1):S467.
15. **Rubin DT, Cleveland NK:** Using a treat-to-target management strategy to improve the doctor-patient relationship in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1252–1256.
16. **Dulai PS, Sandborn WJ, Gupta S:** Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: a review of disease epidemiology, pathophysiology, and management. *Cancer Prev Res* 2016;9(12):887–894.
17. **Vries JHM, Dijkhuizen M, Tap P, Witteman BJM:** Patient's dietary beliefs and behaviours in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2018;37(2):131–139.
18. **Panes J, Jairath V, Levesque BG:** Advances in use of endoscopy, radiology and biomarkers to monitor inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152:362–373.

---

# Medicina personalizada en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

## INTRODUCCIÓN

### ¿Qué es la medicina personalizada?

La medicina personalizada o de precisión se refiere a la adaptación del tratamiento médico de acuerdo con las características individuales de cada paciente, con base en la identificación de diversos marcadores biológicos a través de las ciencias llamadas “ómicas”, que permiten analizar e integrar los datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos, entre otras ciencias ómicas enfocadas en el entorno de cada paciente. Con todo esto se consigue la posibilidad de aplicar intervenciones terapéuticas con el fin de evitar posibles efectos secundarios y proporcionar el tratamiento más adecuado para la disminución de los costos y la mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

### ¿Qué son las ómicas?

“Ómicas” es un término que hace referencia a las diferentes ramas de la biología molecular que estudian, a través de diferentes técnicas de investigación, la totalidad de un sistema. Estas ómicas incluyen la genómica, la transcriptómica, la proteómica, la metabolómica, la localizómica y la fenómica.

A continuación se describen las aplicaciones de cada una de las ciencias ómicas enfocadas en la individualización de los diversos factores, con el fin de estra-

tificar a los pacientes y en el futuro poder dar un tratamiento específico acorde a las características de cada paciente.

## GENÓMICA

La genómica se encarga del estudio de las secuencias de genomas completos y la información que contienen. Los estudios genómicos han permitido identificar genes que confieren susceptibilidad para enfermedades con o sin un componente hereditario y al mismo tiempo entender su fisiopatología. Algunos proyectos, como el estudio de asociación del genoma completo, han ayudado a encontrar más de 220 *loci* asociados a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII),<sup>1</sup> tal como se ilustra en el cuadro 6–1.

Existen diversos polimorfismos, como el de la tiopurina metiltransferasa (TPMT), descritos a continuación como alelos comunes (TPMT \*1 y \*1S) y 20 alelos mutantes (TPMT \*2, \*3A, \*3B, \*3C, \*3D, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*10, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16, \*17, \*18), que son responsables de la nula actividad de la TPMT<sup>2,3</sup> y están asociados a la toxicidad hematológica. La distribución de los alelos mutantes de TPMT difiere significativamente entre las poblaciones étnicas. La TPMT \*3<sup>a</sup> (de 3.2 a 5.7%) es el alelo mutante más frecuente en las poblaciones caucásicas, seguido de la TPMT \*2 (0.2 a 0.5%) y la TPMT \*3C (de 0.2 a 0.8%), que representa la mayoría (> 95%) de los alelos mutantes.<sup>4,5</sup>

El haplotipo del HLA–DQA1 \*02: 01–HLA–DRB1 \*07: 01 se asoció a un incremento de 2.6 veces el desarrollo de pancreatitis en los pacientes con EII que toman tiopurinas.<sup>6</sup>

Por otro lado, se han descrito diversos polimorfismos que tienen que ver con la respuesta a la terapia biológica antifactor de necrosis tumoral alfa (anti–TNF– $\alpha$ ), con el fin de predecir la respuesta individual a la terapia anti–TNF– $\alpha$ .<sup>7</sup> En la enfermedad de Crohn (EC) luminal la tasa de respuesta a la terapia anti–TNF– $\alpha$  fue de 74.7% en los pacientes con el genotipo del ligando Fas (FASLG)–843 CC/CT, en comparación con una tasa de respuesta de 38.1% en los pacientes con el genotipo TT (razón de momios, o RM, de 0.11; intervalo de confianza (IC) 95% de 0.08 a 0.56;  $P < 0.01$ ).

Los pacientes con el genotipo caspasa–9 TT respondieron a la terapia anti–TNF– $\alpha$ , en contraste con 66.7% de los pacientes con los genotipos CC y CT (RM 1.50; IC 95% de 1.34 a 1.68;  $P = 0.04$ ). Otra variante del gen FASLG fue capaz de predecir la respuesta terapéutica al infliximab en los pacientes con EC fistulizante en la décima semana.<sup>8</sup> Otro estudio reportó que el genotipo GG de FCGR3A tuvo una mejor respuesta a la terapia anti–TNF– $\alpha$  a la octava semana en los pacientes con EC.<sup>9</sup>

**Cuadro 6–1. Genes asociados a la susceptibilidad genética en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Enfermedad de Crohn	CUCI	EII	Proceso fisiopatológico relacionado
LRRK2 ATG16L1 IRGM NOD2 CPB4	PARK7 DAP	CUL2	Autofagia
PRDX5 BACH2 ADO GPX4 GPX1 SLC22A4 LRRK2 NOD2	SERINC3 AGR2 ARPC2 LSP1 AAMP ITGAL CALM3	ORDML3 XBP1	Estrés del retículo endoplásmico
GCKR FASLG THADA VAMP3 FGFR10P ADAM30 LGALS9 MUC19 ITLN1	HSPA6 DLD PARK7	CARD9 UTS2 PEX13	Migración celular
STAT3 STAT6	ALDOB DAP	SLC2A4RG PUS10 MST1	Estrés oxidativo
SLC9A4 SLC22A5 SLC22A4	TLL8 CEP72 TPPP	KIF21B	Metabolismo de carbohidratos Apoptosis
ITLN1 NOD2 ATG16L1	GNA12 HNF4A CDH1 ECM1 MUC12 MUC20 ERRFI1	REL PTGER4 NKX2–3	Proceso intracelular
	ERRFI1 HNF4A PLA2G2A/E		Barrera epitelial
	AQP12A/B SLC9A3 SLC26A3 OCTN1 OCTN2		Restitución
		XBP1	Transporte de solutos
			Células de Paneth

**Cuadro 6–1 (continuación). Genes asociados a la susceptibilidad genética en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Enfermedad de Crohn	CUCI	EII	Proceso fisiopatológico relacionado
NOD2	SLC11A1	CARD9	Respuesta inmunitaria innata
ITLN1	FCGR2A/B	REL	
VDR	TLR1		
TLR1	TLR2		
	TLR6		
	CARD11		
CCL11	IL8RA	MST1	Reclutamiento de células inmunitarias
CCL2	IL8RB		
CCL7			
CLL8			
CCR6			
ERAP2			Presentación antigénica
LNPEP			
DENND18			
NDFIP1	IL–2	TNFSF8	Regulación de células T
TAGAP	TNFRSF9	IL–23	
IL2RA	PIM3	PRDM1	
PTPN22	IL7R	ICOSLG	
IL–31RA	TNFSF8	IL–12B	
RASGRP1	INF–G		
	IL–20		
IL–5	IL–7R		Regulación de células B
IKZF1	IRF5		
BACH2			
RASGRP1			
IL–3	IL–10	IL–3	Citocinas inmunorreguladoras
IL–4	IL–19	IL–4	
IL–5	IL–20	IL–5	
IL–13	IL–24	IL–10 IL–13	
CSF–2	IL–35	CSF–2 IL–19	
	IL–37		
	TGF–B		
IL–27	IDO	CREM IL–10	Tolerancia inmunitaria
SBN02			
NOD2			

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EII: enfermedad inflamatoria intestinal.

El gen relacionado con la autofagia (ATG16L1) se encarga de la eliminación de las bacterias intracelulares y es expresado en las líneas de células epiteliales intestinales. El genotipo TT del ATG16L1 (rs10210302) respondió mejor al tratamiento con adalimumab después de 12, 20 y 30 semanas de tratamiento, en comparación con el genotipo CC en los pacientes con EC.<sup>10</sup>

La interleucina (IL) 23 está involucrada en la patogénia de la EII. Diversas variantes genéticas del gen de IL–23R se han asociado a la respuesta al infliximab

en los pacientes con CUCI de moderada a grave en la decimocuarta semana, en la que el genotipo AA del polimorfismo rs1004819, rs10889677 y rs11209032, el genotipo GG para rs2201841 y el genotipo CC para rs1495965 del gen IL-23R aumentan la respuesta al infliximab.

Sin embargo, el genotipo GG para rs7517847 y rs11465804, el genotipo CC para rs10489629 y el genotipo AA para rs1343151 en IL-23R disminuyen la probabilidad de respuesta a este fármaco.<sup>11</sup>

En otro estudio se encontró que el genotipo TC/CC para rs10499563 en el gen de IL-6 y los genotipos GA/AA tuvieron una mejor respuesta a la terapia anti-TNF- $\alpha$ , pero el efecto del alelo C de IL-1RN (rs4251961) se asoció a una peor respuesta a la terapia anti-TNF- $\alpha$ .<sup>12</sup>

Los polimorfismos del gen TNFAIP3 (rs6927172), la IL-1 $\beta$  (rs3804099 y rs4848306), la IL-6 (rs3804099 y rs10499563), la IL-17 (rs2275913) y el interferón gamma (rs2430561) se asociaron con una respuesta beneficiosa entre los pacientes con EII.

Otros polimorfismos localizados a nivel del gen NOD2 estuvieron asociados a la localización a nivel ileal (P = 0.00001, RM 1.90), la estenosis (P = 0.003, RM 1.82), el comportamiento fistulizante (P = 0.0002, RM 1.25), la necesidad de cirugía (P = 0.002, RM 1.73) y el curso de enfermedad complicada (P = 0.006, RM 2.96).<sup>13</sup>

Los datos de un metaanálisis de siete estudios pequeños también demostraron un aumento no significativo del alelo común HLA-DRB1\*04 en la EC (RM 1.62; IC 95% de 0.73 a 3.61).<sup>14</sup> El alelo HLA-DRB1\*0103 se ha asociado a CUCI en relación con las manifestaciones graves, como la necesidad de colectomía y pancolitis (P = 0.003, RM 3.6; IC 95% de 1.46 a 8.9), pero el alelo HLA-DRB1\*15 se asoció a pancolitis en los pacientes mexicanos con CUCI (P = 0.001, RM 8.5).<sup>15</sup>

Un curso clínico benigno, caracterizado por una recaída inicial y luego una remisión prolongada, se asoció a los alelos HLA-DRB1\*14 (P = 0.03, RM 4.63; IC 95% de 1.08 a 21.23) y HLA-DRB1\*08 (P = 0.04, RM 4.34; IC 95% de 1.9 a 33.3). Sin embargo, el alelo HLA-DRB1\*07 (P = 0.001, RM 9.76) se asoció significativamente a la dependencia de esteroides en los pacientes mexicanos con CUCI.<sup>16</sup>

En otro estudio los pacientes mexicanos con CUCI positivos para p-ANCA tuvieron una mayor frecuencia de HLA-DR7, en comparación con los pacientes p-ANCA negativo (22 vs. 5.1%; pC = 0.02, RM 5.2; IC 95% de 1.06 a 37.82). El análisis por subgrupos mostró una frecuencia significativamente mayor del alelo HLA-DRB1\*07 con CUCI grave y positividad de p-ANCA (100 vs. 0%; pC = 0.0000001, RM 35).<sup>17</sup>

Se documentó un aumento significativo de las frecuencias de los polimorfismos de los genes de IL-1, como el IL-1RN6/1 TC (rs315952) y el RN6/2 CC



(rs315951), y la disminución de la frecuencia de los genotipos IL-1B-511 TC (rs16944) en los pacientes mexicanos con CUCI, en comparación con los controles sanos.

En el análisis de los subgrupos se encontró una asociación significativa entre el RN6/2 GG (rs315951) y el IL-1B-511 CC (rs16944) genotipos, así como la presencia de dependencia de esteroides en los pacientes con CUCI ( $pC = 0.0001$ , RM 15.6 y  $pC = 0.008$ , y RM 4.09, respectivamente). Los pacientes con CUCI mostraron un aumento de las frecuencias de los haplotipos IL-1RN CTC y TCG, en comparación con los pacientes control sanos ( $P = 0.019$ , RM 1.43 y  $P = 0.000001$ , y RM 2.63, respectivamente).

Dos haplotipos (TTG y CTG) presentaron una frecuencia disminuida en los pacientes, en comparación con los pacientes control sanos ( $P = 0.0000001$ , RM 0.11 y  $P = 0.000002$ , y RM 0.11, respectivamente).<sup>18</sup>

La asociación entre las puntuaciones genéticas mediante el uso de los polimorfismos genéticos significativos en el análisis univariado demostró que existen grandes diferencias en la probabilidad de desarrollar el fenotipo fistulizante en la EC cuando están presentes los polimorfismos genéticos IL23R, LOC441108, PRDM1 y NOD2 ( $P = 0.0009$  y RM 1.43); la necesidad de cirugía se asoció a los genes IRGM, TNFS F15, C13ORF31 y NOD2 ( $P = 0.000023$  y RM 1.35) y el desarrollo de estenosis a los genes NOD2, JAK2 y ATG16L1 ( $P = 0.0003$  y RM 1.29) entre los pacientes con EC con baja y alta puntuación genética.<sup>19</sup> En el cuadro 6-2 se resumen los marcadores genéticos asociados a desenlaces clínicos en los pacientes mexicanos con EII.

**Cuadro 6-2. Marcadores genéticos asociados a desenlaces clínicos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Marcador genético	Desenlace clínico
IL-15	Curso clínico y dependencia de los esteroides
TLR5, TLR8 y TLR9	Actividad histológica
IL-6	Actividad histológica
MDR1	Dependencia de los esteroides
RN6/2 GG (rs315951)	Dependencia de los esteroides
IL-1β-511 CC (rs16944)	
IL-18	Dependencia de los esteroides
HLA-DRB1*0103	Proctocolectomía
HLA-DRB1*15	Pancolitis
HLA-DRB1*14 y HLA-DRB1 *08	Curso clínico benigno
HLA-DRB1*07	Dependencia de los esteroides
CXLC8	Manifestaciones extraintestinales, actividad histológica y duración de la enfermedad

## TRANSCRIPTÓMICA

La transcriptómica es el área que brinda información sobre la presencia cualitativa y cuantitativa de RNA, reflejando de forma indirecta la dinámica de los componentes activos dentro de la célula en diferentes modelos y ambientes. Una de las desventajas de esta área es que no analiza los posibles reguladores genéticos postranscripcionales, por lo que se debe apoyar en otras ramas de la biológica molecular para ofrecer información reproducible.

Entre las técnicas más usadas en la transcriptómica se encuentran el *Serial Analysis of Gene Expression* (SAGE) y las micromatrices.<sup>20</sup> La primera técnica permite cuantificar la presencia de RNA a través del uso de una transcriptasa inversa que produce DNA y que posteriormente es amplificado mediante reacción en cadena de la polimerasa. Por otro lado, las micromatrices son una tecnología en la cual existe RNA mensajero unido sobre una superficie sólida, en la cual se colocan las muestras en estudio para detectar RNA a través de la medición de la hibridación entre una sonda específica y la molécula blanco, que se manifiesta mediante fluorescencia.

Se han realizado diversos estudios en la población mexicana, en la que se han evaluado diferentes marcadores genéticos expresados en la mucosa colónica de los pacientes con CUCI, los cuales se han asociado a diversos desenlaces clínicos de la enfermedad.

El receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR $\gamma$ ) es miembro de una familia de receptores nucleares que interactúa con las proteínas nucleares que actúan como coactivadores y correpresores. El PPAR $\gamma$  se expresa de manera principal en las células epiteliales del colon y en menor grado en los macrófagos y los linfocitos, en los que desempeña un papel en la regulación de la inflamación intestinal.

La expresión del gen PPAR $\alpha$  se encontró significativamente reducida en los pacientes con CUCI activa, en comparación con el grupo de CUCI en remisión ( $P = 0.001$ ) y los pacientes control sin inflamación ( $P = 0.001$ ). La expresión de PPAR $\alpha$  en la mucosa confiere un mayor riesgo de CUCI activo ( $P = 0.0001$ , RM 22.6). Además, se observó un aumento de la expresión de PPAR $\alpha$  en los pacientes con CUCI que fueron tratados con 5-aminosalicilatos, en comparación con los que recibieron cualquier otra terapia combinada ( $P = 0.03$ , RM 0.08). La expresión del gen PPAR $\gamma$  disminuyó en el grupo de CUCI activa, en comparación con el grupo de CUCI en remisión ( $P = 0.001$ ) y el grupo de control sin inflamación ( $P = 0.001$ ). Un aumento de la expresión del gen PPAR $\gamma$  se asoció a un curso clínico benigno, caracterizado por una remisión clínica prolongada mayor de cinco años ( $P = 0.001$ , RM 0.05).<sup>21,22</sup>

El gen MDR1 es un gen de multirresistencia a los fármacos, cuya expresión del gen MDR1 se encontró disminuida en los pacientes con CUCI activa, en com-

paración con la CUCI en remisión y el grupo control normal ( $P = 0.034$  y  $P = 0.002$ , respectivamente). Los niveles de MDR1 disminuyeron en la CUCI en remisión vs. el grupo control sin inflamación ( $P = 0.04$ ). La respuesta al tratamiento médico y la remisión a largo plazo se asociaron a una alta expresión génica de MDR1 ( $P = 0.009$  y  $P = 0.002$ , respectivamente).<sup>23</sup>

La expresión génica de IL-18 se encontró significativamente aumentada en la mucosa colónica de los pacientes con CUCI activa y en remisión, en comparación con el grupo control sano ( $P = 0.006$  y  $P = 0.007$ , respectivamente). No hubo una diferencia significativa encontrada entre los grupos de CUCI activa y remisión. La expresión elevada de IL-18 se asoció al uso de esteroides ( $P = 0.04$ ).<sup>24</sup>

La expresión de IL-6 se encontró aumentada en los pacientes con CUCI activa, en comparación con los controles sin inflamación ( $P = 0.004$ ) y CUCI en remisión ( $P = 0.014$ ). No se encontró una diferencia significativa entre los pacientes con CUCI en remisión y los controles sin inflamación ( $P = 0.446$ ). La expresión génica de TNF-alfa fue mayor en las biopsias de pacientes CUCI activa, en comparación con el grupo control ( $P = 0.004$ ) y aquellos con CUCI en remisión ( $P = 0.001$ ). La expresión génica de IL-6 se correlacionó de manera significativa con la actividad histológica ( $P = 0.02$ ), por lo que se concluyó que la IL-6 es el mejor marcador de inflamación colónica en los pacientes con CUCI.<sup>25</sup>

La expresión génica de diversos receptores tipo *toll* (TLR, por sus siglas en inglés), como TLR2, TLR4, TLR8 y TLR9, se encontró disminuida en los pacientes con CUCI en remisión, en comparación con aquellos con CUCI activa ( $P = 0.05$ ), pero el TLR5 mostró una tendencia ( $P = 0.06$ ). Sin embargo, TLR5, TLR8 y TLR9 se correlacionaron significativamente con la actividad histológica en los pacientes con CUCI ( $P = 0.0001$ ).<sup>26</sup>

## PROTEÓMICA

Esta rama de la biología se encarga de identificar y cuantificar los niveles de cada proteína codificada por el DNA.<sup>27</sup> Entre sus técnicas más utilizadas se encuentran la electroforesis bidimensional y la espectrografía de masa. La electroforesis bidimensional utiliza un gel para separar las proteínas con base en dos características biofísicas (tamaño, estado conformacional y punto isoeléctrico), que después es analizado por un *software*; por otro lado, la espectrografía de masa mide la cantidad de proteínas con base en su relación carga-masa. Otras técnicas tradicionales, como la de *Western blot*, son demasiado laboriosas y requieren múltiples recursos, por lo que su utilidad es limitada, en comparación con las nuevas tecnologías. Gracias a la proteómica, se sabe que existen cerca de 2 000 diferentes proteínas que forman la membrana celular, 141 proteínas dentro del retículo

endoplásmico y 750 proteínas que constituye la mitocondria, entre otros organelos, en los que las alteraciones específicas en su composición ayudan a establecer relaciones con patologías en particular.<sup>28,29</sup>

En un estudio publicado recientemente se identificaron tres marcadores proteómicos en el suero —IL-10, factor neurotrófico glial derivado de la línea celular y glucoproteína de la superficie de las células T CD8—, que se asociaron de manera significativa a la recaída de los pacientes con EII.<sup>30</sup>

En esta área también se han identificado múltiples anticuerpos a nivel serológico en los pacientes con EII, los cuales se han asociado a diversos desenlaces clínicos. En los pacientes con CUCI se han identificado los anticuerpos antineutrófilo con un patrón perinuclear (p-ANCA) o un patrón atípico, llamado x-ANCA, cuya positividad se asoció al desarrollo de pouchitis posterior a una proctocolectomía o bien al desarrollo de artralgias, respectivamente,<sup>31,32</sup> y los anticuerpos antinucleares asociados a la dependencia de esteroides en la CUCI.<sup>33</sup> Por otro lado, se han identificado múltiples anticuerpos contra diversos carbohidratos de hongos, como son los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), antiqutibiósido (ACCA), antilaminoribiósido (ALCA) y antimanósido (AMCA), además de anticuerpos dirigidos contra los antígenos bacterianos, como los anti-OmpC, anti-I2, anti-FlaX y anti-CBir, que se han asociado a un mayor riesgo de resección intestinal, así como al desarrollo de estenosis y fístulas en los pacientes con EC.<sup>34</sup> En el cuadro 6-3 se resumen los marcadores serológicos en la EII y su asociación a desenlaces clínicos.

Además, se han identificado múltiples marcadores proteómicos incrementados en los pacientes mexicanos con CUCI activa, como TLR9,<sup>35</sup> IL-17,<sup>36</sup> IL-24,<sup>37</sup> IL-10, IL-20,<sup>38</sup> centaurina beta 1,<sup>39</sup> IL-19,<sup>40</sup> IL-27,<sup>41</sup> IL-35,<sup>42</sup> CARD9, CARD10, CARD11, CARD14, CARD15,<sup>43</sup> IL-36, IL-38,<sup>44</sup> TRPV1,<sup>45</sup> TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, TRPV6<sup>46</sup> y metaloproteinasas 10 y 23.<sup>47</sup>

Finalmente se ha identificado a nivel proteico *in vivo* e *in situ* la presencia de factor de necrosis tumoral alfa mediante microscopia confocal por fluorescencia en las colonoscopias de pacientes con EC, con el fin de identificar a los respondedores a la terapia biológica anti-TNF- $\alpha$ , debido a su expresión proteica aumentada.<sup>48</sup>

## METABOLÓMICA

La metabolómica se encarga del estudio de los metabolitos producidos por un sistema biológico y su dinámica frente a los estímulos ambientales o las alteraciones genéticas. La información obtenida, conocida en su conjunto como metaboloma, representa el resultado de la interacción entre otras áreas de la biología molecular, como transcriptómica, proteómica e interactómica.

**Cuadro 6–3. Marcadores serológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Marcador serológico	Origen	Más frecuente		Desenlace clínico
		CUCI	EC	
VSG	Secretado en respuesta a la inflamación	+++	++	Marcador de actividad
PCR		+++	+++	Marcador de actividad Marcador de recaída
ANCA	Autoinmunitario	++++	+	Marcador pronóstico de pouchitis; pobre respuesta a la terapia biológica
ASCA	Microbiano	+	++++	Niveles elevados asociados a un inicio temprano, localización ileal, compromiso perianal y cirugía en EC
ANA	Autoinmunitario	++	+	Asociado a la dependencia de los esteroides. Manifestaciones extraintestinales (uveítis anterior y pioderma gangrenoso)
Anti–CBir	Microbiano	+	+++	Asociado a un curso clínico agresivo
Anti–OmpC	Microbiano	+	+++	Patrón estenosante y desarrollo de complicaciones (patrón estenosante, fistulizante y resección intestinal)
Anti–FLA–X	Microbiano	+	++	Fenotipo complicado (patrón estenosante y fistulizante) y resección intestinal
Anti–A4–FLA2	Microbiano	+	++	
Anti–I2	Microbiano	+	+++	Enfermedad complicada y riesgo de cirugía
Anti–L	Microbiano	–	+	Curso clínico grave, mayor riesgo de cirugía
Anti–C	Microbiano	–	+	
ACCA	Microbiano	–	+	
AMCA	Microbiano	–	+	
ALCA	Microbiano	–	+	

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn.

La metabolómica es la ómica desarrollada más recientemente, por lo que algunas de sus técnicas de experimentación aún siguen bajo perfeccionamiento. Entre estas técnicas se encuentran la espectrometría de masa, la espectrometría de resonancia magnética nuclear y la espectrometría vibracional, cada una usando diferentes medios para evaluar partículas con base en su relación carga–masa.

En los pacientes con EII se han propuesto modelos del metaboloma realizado en heces, con el fin de ayudar a diferenciar a los pacientes con CUCI en fase activa y en remisión. Esta alteración en el metaboloma se debe a que la inflamación de la mucosa provoca una malabsorción reflejada en la fase aguda por un aumento de los aminoácidos de cadena ramificada. Por otro lado, la disbiosis de la microbiota (disminución de *Faecalibacterium prausnitzii* y *Clostridium coccooides*) se manifiesta como incremento de los ácidos grasos de cadena corta y de lactato.<sup>49</sup>

En un estudio reciente, que evaluó los marcadores metabolómicos, se encontró que los niveles bajos de propionil–L–carnitina, sarcosina y carnitina, así como el nivel elevado de sorbitol, se asociaron a recaída en los pacientes con EII.<sup>30</sup>

En conclusión, el papel de las ómicas ha aportado grandes avances en el conocimiento del comportamiento de diversas moléculas de los sistemas biológicos en los pacientes con EII, lo cual permitirá en un futuro la personalización de cada uno de los tratamientos disponibles de acuerdo con la predicción de la respuesta de cada paciente con EII.

## REFERENCIAS

1. **Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP et al.:** Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature* 2012; 1:119–124.
2. **Schaeffeler E, Lang T, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M:** High through put genotyping of thiopurine S–methyltransferase by denaturing HPLC. *Clin Chem* 2001;47:548–555.
3. **Schaeffeler E, Fischer C, Brockmeier D et al.:** Comprehensive analysis of thiopurine S–methyltransferase phenotype–genotype correlation in a large population of German–Caucasians and identification of novel TPMT variants. *Pharmacogenetics* 2004;14:407–417.
4. **Ansari A, Hassan C, Duley J et al.:** Thiopurine methyltransferase activity and the use of azathioprine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1743–1750.
5. **Kurzwaski M, Gawronska SB, Drozdziak M:** Frequency distribution of thiopurine S–methyltransferase alleles in a Polish population. *Ther Drug Monit* 2004;26:541–545.
6. **Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM et al.:** HLA–DQA1–HLA–DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat Genet* 2014; 46:1131–1134.
7. **Prieto PR, Almoguera B, Cabaleiro T, Hakonarson H, Abad SF:** Association between genetic polymorphisms and response to anti–TNFs in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2016;17:225.
8. **Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L et al.:** Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:613–626.
9. **Moroi R, Endo K, Kinouchi Y et al.:** FCGR3A–158 polymorphism influences the biological response to infliximab in Crohn’s disease through affecting the ADCC activity. *Immunogenetics* 2013;65:265–271.
10. **Koder S, Repnik K, Ferkolj I et al.:** Genetic polymorphism in ATG1611 gene influences the response to adalimumab in Crohn’s disease patients. *Pharmacogenomics* 2015;16:191–204.
11. **Jürgens M, Laubender RP, Hartl F et al.:** Disease activity, ANCA, and IL–23R genotype status determine early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1811–1819.
12. **Bank S, Andersen PS, Burisch J et al.:** Associations between functional polymorphisms in the NFB signaling pathway and response to anti–TNF treatment in Danish patients with inflammatory bowel disease. *Pharmacogenom J* 2014;14:526–534.
13. **Helio T, Halme L, Lappalainen M et al.:** CARD15/NOD2 gene variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn’s disease. *Gut* 2003;52:558–562.
14. **Cassinotti A, Birindelli S, Clerici M et al.:** HLA and autoimmune digestive disease: a clinically–oriented review for gastroenterologists HLA and autoimmune digestive disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:195–217.

15. **Yamamoto FJK, Uscanga LF, Vargas AG et al.:** Clinical and genetic heterogeneity in Mexican patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol* 2003;64:119–123.
16. **Yamamoto FJK, Rodríguez BL, Granados J:** HLA–DRB1 alleles are associated with the clinical course of disease and steroid dependence in Mexican patients with ulcerative colitis. *Colorectal Dis* 2010;12:1231–1235.
17. **Yamamoto FJK, Uscanga DL, López MA, Granados J:** Association of the HLA–DRB1\*0701 allele with perinuclear anti–neutrophil cytoplasmic antibodies in Mexican patients with severe ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(10):1617–1620.
18. **Yamamoto FJK, Santiago HJJ, Pérez HN et al.:** Interleukin 1 b (IL–1B) and IL–1 antagonist receptor (IL–1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2011;45: 531–535.
19. **Herrlinger KR, Jewell DP:** Interactions between genotype and response to therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:1403–1412.
20. **Harbers, M, Carninci P:** Tag–based approaches for transcriptome research and genome annotation. *Nature Methods* 2005;2:495–502.
21. **Yamamoto FJK, Jacintez CM, Furuzawa CJ et al.:** Peroxisome proliferator–activated receptors family is involved in the response to treatment and mild clinical course in patients with ulcerative colitis. *Dis Markers* 2014;2014:932530.
22. **Yamamoto FJK, Peñaloza CA, Sánchez MF et al.:** Peroxisome proliferator–activated receptor–gamma (PPAR gamma) expression is down–regulated in patients with active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:680–681.
23. **Yamamoto FJK, Villeda RMA, Fonseca CG et al.:** High gene expression of MDR1 (ABCB1) is associated with medical treatment response and long–term remission in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:541–542.
24. **Villeda RMA, Mendivil REJ, Domínguez LA et al.:** Interleukin–18 up regulation is associated with the use of steroids in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:E50–E51.
25. **Fonseca CG, Villeda RMA, Sánchez MF et al.:** IL–6 and TNF– $\alpha$  gene expression in the rectal mucosal of patients with chronic idiopathic ulcerative colitis and controls. *Rev Gastroenterol Mex* 2009;74:334–340.
26. **Sánchez MF, Fonseca CG, Villeda RMA et al.:** Transcript levels of toll–like receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2011; 11:138.
27. **Ghaemmaghami S:** Global analysis of protein expression in yeast. *Nature* 2003;737–741.
28. **Yates JR 3rd, Gilchrist A, Howell KE, Bergeron JJ:** Proteomics of organelles and large cellular structures. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:702–714.
29. **Sun H, Wu X, Wu F, Li Y, Yu Z et al.:** Associations of genetic variants in the PSCA, MUC1 and PLCE1 genes with stomach cancer susceptibility in a Chinese population. *PLoS One* 2015;10:e0117576.
30. **Borren NZ, Plichta D, Joshi AD et al.:** Multi–Omics profiling in patients with quiescent inflammatory bowel disease identifies biomarkers predicting relapse. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:1524–1532.
31. **Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY et al.:** High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch–anal anastomosis. *Gut* 2001;49:671–677.
32. **Barahona GJ, Hernández CJ, Cabiedes J et al.:** Distinguishing between anti–neutrophil cytoplasmic antibody patterns in inflammatory bowel disease: is the “atypical pattern”

- adding more information? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1854–1855.
33. **Barahona GJ, Camacho EJ, García MCI et al.:** Antinuclear antibodies: a marker associated with steroid dependence in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1039–1043.
  34. **Ferrante M, Henckaerts L, Joossens M et al.:** New serological markers in inflammatory bowel disease are associated with complicated disease behaviour. *Gut* 2007;56:1394–1403.
  35. **Sánchez MF, Fonseca CGC, Villeda RMA et al.:** TLR9 mRNA expression is upregulated in patients with active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1267–1268.
  36. **Fonseca CG, Mendivil EJ, Furuzawa CJ, Yamamoto FJK:** Interleukin 17 gene and protein expression are increased in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17: E135–E136.
  37. **Camarillo GF, Furuzawa CJ, Martínez BB, Barreto ZR, Yamamoto FJK:** Role of the interleukin 24 in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2209–2210.
  38. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Llorente L, Yamamoto FJK:** IL–10 and IL–20 expressing epithelial and inflammatory cells are increased in patients with ulcerative colitis. *J Clin Immunol* 2013;33:640–648.
  39. **Yamamoto FJK, Furuzawa CJ, Fonseca CG:** Gene and protein expression of centaurin beta 1 (CENTB1) are up–regulated in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2013; 7:e238–239.
  40. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Granados J, Yamamoto FJK:** Expression of interleukin (IL)–19 and IL–24 in inflammatory bowel disease patients: a cross–sectional study. *Clin Exp Immunol* 2014;177:64–75.
  41. **Furuzawa CJ, Fonseca CG, Yamamoto FJK:** Interleukin 27 is up–regulated in patients with active inflammatory bowel disease. *Immunol Res* 2016;64:901–907.
  42. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Yamamoto FJK:** Interleukin 35 (IL–35) and IL–37: intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel disease. *Cytokine* 2015;75:389–402.
  43. **Yamamoto FJK, Fonseca CG, Furuzawa CJ et al.:** Caspase recruitment domain (CARD) family (CARD9, CARD10, CARD11, CARD14 and CARD15) are increased during active inflammation in patients with inflammatory bowel disease. *J Inflamm (Lond)* 2018;15:13.
  44. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Iturriaga GE, Yamamoto FJK:** Differential expression of IL–36 family members and IL–38 by immune and nonimmune cells in patients with active inflammatory bowel disease. *Biomed Res Int* 2018;8167.
  45. **Toledo MJJ, Furuzawa CJ, Villeda RMA et al.:** The transient receptor potential vanilloid 1 is associated with active inflammation in ulcerative colitis. *Mediators Inflamm* 2018; 2018:6570371.
  46. **Toledo MJJ, Fonseca CG, Furuzawa CJ et al.:** TRPV subfamily (TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5, and TRPV6) gene and protein expression in patients with ulcerative colitis. *J Immunol Res* 2020;2020:2906845.
  47. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Martínez BB, Barreto ZR, Yamamoto FJK:** Increased expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) and MMP10, MMP23 in inflammatory bowel disease: cross–sectional study. *Scand J Immunol* 2020;93 (1):e12962.
  48. **Atreya R, Neumann H, Neufert C et al.:** *In vivo* imaging using fluorescent antibodies to tumor necrosis factor predicts therapeutic response in Crohn’s disease. *Nat Med* 2014;20: 313–318.
  49. **Duboc H, Rajca S, Rainteau D et al.:** Connecting dysbiosis, bile–acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2013;62:531–539.





---

## Cuidados previos al inicio de la terapia biológica

---

*Melissa Villegas Albo, Luis Felipe Garrido Treviño, Mariana López Martínez, Francisco Bosques Padilla*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) continúa siendo un reto terapéutico, aunque se dispone de nuevas opciones dirigidas a aminorar las complicaciones y a aumentar la calidad de vida de los pacientes. Por sí sola la EII presenta una incidencia de infecciones serias de 10 a 100 eventos por cada 1 000 personas/año, lo que es 10 veces mayor que lo esperado para las infecciones oportunistas; aunado a esto, el uso de inmunomoduladores y agentes biológicos incrementa el riesgo de contraer patógenos oportunistas y la posibilidad de reactivar las infecciones latentes en el hospedador.<sup>1</sup>

Debido a lo anterior, es importante conocer cuáles son los cuidados previos a considerar en los pacientes candidatos a recibir terapia con biológicos, así como el seguimiento posterior, enfocado en prevenir la aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento, así como un mantenimiento general de salud dirigido al tamizaje de la osteoporosis y la depresión, la ansiedad y las intervenciones específicas para prevenir o disminuir el tabaquismo.<sup>2</sup>

Los objetivos del presente capítulo son:

- Señalar las características generales de los patógenos infecciosos asociados al uso de terapia biológica.
- Identificar los candidatos para recibir terapia biológica.
- Definir las complicaciones asociadas al uso de fármacos biológicos.

- Proveer estrategias para el cuidado previo y el mantenimiento de la salud en los pacientes con EII que reciben fármacos biológicos.

## **AGENTES INFECCIOSOS ASOCIADOS A LA TERAPIA BIOLÓGICA**

### **Varicela zoster–herpes zoster**

El virus de la varicela zoster (VVZ) es un virus con la capacidad para invadir y residir en el tejido neuronal. La infección primaria se manifiesta como varicela, una enfermedad contagiosa y benigna en la que el virus se replica en los ganglios linfáticos, el bazo y el hígado, y luego pasa a un estado de latencia en los ganglios raquídeos, y cuando se reactiva se manifiesta como herpes zoster. Los virus humanos del herpes miden aproximadamente 200 nm de diámetro, contienen DNA de doble cadena encerrado en una cápside proteica y cuentan con una cubierta de glucoproteínas. El VVZ corresponde al alfa–herpes virus 3, y es morfológicamente idéntico al virus del herpes simple; no tiene reservorio animal, de manera que para su supervivencia se propaga entre humanos.

El virus latente no se multiplica, aunque conserva la capacidad de reactivarse y producir un cuadro clínico diferente con una erupción cutánea localizada. En los individuos mayores se ha documentado una menor inmunidad celular específica frente al VVZ. Está probado que los pacientes con diabetes mal controlada, los que padecen tumores linfoproliferativos y los que reciben tratamientos inmunosupresores, como la terapia biológica, tienen una mayor incidencia del virus del herpes zoster. Dadas las características expuestas, cobra una mayor relevancia el establecimiento de una pauta de vacunación antes del inicio de la terapia biológica.<sup>3</sup>

### **Influenza**

Los virus de la gripe pertenecientes a la familia *Orthomyxoviridae* forman los géneros influenza A, B y C; sin embargo, solo los virus B y C son predominantemente patógenos humanos.

El virus de la gripe se fija a los receptores de las células del epitelio respiratorio, en las que se replica en las siguientes 48 a 72 h, llegando a la mucosa respiratoria por vía aérea, donde puede ser neutralizado por los anticuerpos locales de memoria de infecciones anteriores o por el efecto de la vacunación. Desde aquí, el virus es eliminado en forma inefectiva por las gotitas emitidas al exterior al

hablar, estornudar o toser. La resistencia del virus en el medio ambiente es favorecida por las condiciones de una elevada humedad relativa y una baja temperatura, así como por la concentración del virus en las secreciones respiratorias y el tamaño de los aerosoles formados. El virus, a partir de la mucosa respiratoria, se disemina por proximidad, ocasionando un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior; también puede afectar al tracto respiratorio inferior (bronquios, bronquiolos y alveolos), generando complicaciones broncopulmonares y neumonía viral. Afortunadamente, la vacunación anual de los pacientes elegibles a terapia biológica reduce de manera sustancial esta cadena de eventos.<sup>4</sup>

## **Virus de la inmunodeficiencia humana**

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, que ocurre después de años de agotar las reservas de linfocitos T del cuerpo del individuo afectado, es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo. La vía predominante de infección por VIH es a través del contacto sexual, ya que usualmente ingresa al sistema inmunitario a través de las superficies mucosas (orofaringe, recto, genitales). Las mucosas son ricas en células de Langerhans y células dendríticas, que “atrapan” a los antígenos y las partículas virales en el tejido linfoide, el cual se encuentra justamente por debajo de la superficie mucosa. La mayoría de los virus son producidos en el tejido linfoide y liberados rápidamente a la circulación. Por tanto, dada la corta vida media del virus en la sangre, la mayor proporción de los virus detectados en plasma son virus recién producidos. Más aún, las células donde se reproducen los virus tienen una vida media corta, de aproximadamente uno a dos días. Luego de esta primera fase de eliminación rápida vendría una segunda fase de eliminación del virus algo más lenta, representada por la pérdida gradual de células infectadas de mayor vida media, como son los macrófagos y los linfocitos infectados, pero en latencia y que serían activados para producir virus. Los resultados de los modelos matemáticos sugieren que esta fase de eliminación de células de mayor vida media, con un promedio de 14 días, es el factor determinante de la segunda fase. Si bien la coincidencia de una infección por el VIH y la enfermedad inflamatoria intestinal es relativamente baja; la manipulación del sistema inmunitario en este tipo de pacientes puede tener consecuencias, por lo que es necesario el realizar el tamizaje apropiado.<sup>5</sup>

## **Hepatitis B y hepatitis C**

Las hepatitis víricas forman un conjunto de patologías de origen infeccioso causadas por cinco virus que han coincidido en desarrollar un acusado tropismo

hacia los hepatocitos. Los virus de la hepatitis B y C han desarrollado estrategias de persistencia que les permiten establecer infecciones crónicas en un cierto porcentaje de los individuos a los que infectan. La hepatitis vírica crónica, la cirrosis hepática y el carcinoma hepatocelular primario son las principales consecuencias clínicas de esos fenómenos de persistencia viral, que responden a dos mecanismos principales: la inducción de inmunotolerancia y la emergencia y selección de mutantes de escape a la respuesta inmunitaria. El hecho de que la sangre de los pacientes que albergan estas infecciones crónicas sea un vehículo muy eficaz para la transmisión de los agentes involucrados añade, además, otros elementos que incrementan su importancia.

Las formas agudas suelen cursar en forma autolimitada y sanar sin secuelas, pero pueden ser causa de muerte por insuficiencia hepática aguda. Las formas crónicas son las más importantes, ya que se prolongan de por vida y evolucionan con moderada frecuencia hacia la cirrosis hepática y el carcinoma primario.

La trascendencia del problema que plantean las hepatitis víricas ha sido, asimismo, el motor de importantes desarrollos recientes en el terreno de las enfermedades infecciosas. La vinculación directa del virus de la hepatitis B con el cáncer de hígado demostró, por primera vez, la existencia de tumores de origen infeccioso. El uso de los interferones para el tratamiento de las formas crónicas fue precursor en el terreno de la terapia antiviral, y la aprobación de la vacuna recombinante frente a la hepatitis B marcó un hito en las aplicaciones médicas de la biotecnología y permitió, por primera vez, disponer de una vacuna capaz de prevenir un cáncer. En el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es obligatorio tamizar y aplicar un esquema de vacunación para la hepatitis B desde el momento del diagnóstico, toda vez que es un producto muy bien tolerado y con una tasa de protección muy elevada, que cambia el curso natural de los eventos antes descritos. Igualmente, es de la mayor relevancia definir el estatus de la infección por virus B y ofrecer tratamiento a los pacientes en los que coinciden ambos padecimientos.<sup>6</sup>

## **Tuberculosis**

La tuberculosis es una infección micobacteriana crónica y progresiva, que a menudo entra en un periodo de latencia después de la infección inicial y habitualmente afecta a los pulmones. Los síntomas incluyen tos productiva, fiebre, pérdida de peso y malestar general.

Las micobacterias son bacilos aerobios pequeños, de crecimiento lento; la infección micobacteriana más común es la tuberculosis, y es una causa infecciosa importante de morbilidad y mortalidad. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida son los factores

más importantes de predisposición para el desarrollo de tuberculosis y para la muerte en las partes del mundo donde ambas infecciones son prevalentes.

El bacilo tuberculoso no elabora endotoxinas ni exotoxinas; en su lugar, la enfermedad en sí y la destrucción de los tejidos son ocasionadas por productos que elabora el huésped durante la respuesta inmunitaria a la infección. Esta condición es crónica y las mayoría de las veces asintomática, por lo que el tamizaje apropiado y el tratamiento oportuno son una obligación antes de modificar la respuesta inmunitaria del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>7</sup>

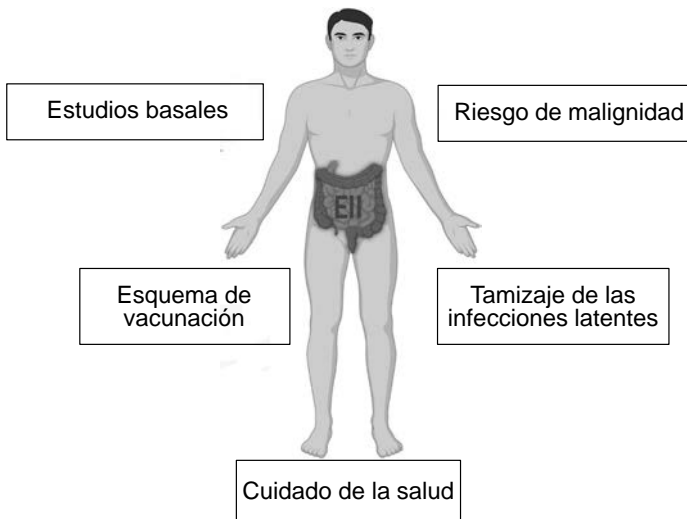
## Neumococo

*Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos humanos más importantes, responsable de infecciones graves, como la neumonía bacterémica y la meningitis, así como de enfermedades no tan graves, como la neumonía adquirida en la comunidad, la otitis media aguda, la sinusitis y la conjuntivitis. Las vacunas conjugadas existentes, como son la PCV7, la PCV10 y la PCV13, confieren protección frente a la enfermedad neumocócica invasiva. La activación de la cascada del complemento por parte de anticuerpos específicos conduce a la formación del componente clave C3b, el cual desempeña un papel crucial en la defensa del hospedador frente al neumococo, recubriendo los microorganismos y estimulando la fagocitosis. Sin embargo, uno de los inconvenientes de las vacunas conjugadas es el limitado número de serotipos ante los cuales brindan protección y, como consecuencia de la introducción de las mismas, un fenómeno conocido como reemplazo de serotipos, o *capsular switching*, que permite que los clones preexistentes de *Streptococcus pneumoniae* que expresan serotipos vacunales escapen de la inmunidad inducida por la vacunación mediante la adquisición de genes capsulares de neumococo no incluidos en las vacunas, un tema a considerar en la elección del tipo de vacuna que se va a emplear. En el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal se documentó un mayor riesgo de infección por el neumococo asociado a la enfermedad de base, una razón adicional para apegarse a un esquema de vacunación de manera regular.<sup>8</sup>

## SELECCIÓN DE CANDIDATOS PARA RECIBIR FÁRMACOS BIOLÓGICOS

### ¿Quién debe recibir antifactor de necrosis tumoral antiintegrina y moléculas pequeñas?

En la actualidad la selección del fármaco inicial para el tratamiento de la EII se individualiza de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad o la gravedad



**Figura 7–1.** Consideraciones generales en el cuidado previo al inicio de la terapia con fármacos biológicos.

de la misma, siendo los esquemas “de abajo hacia arriba” (*step-up*) y de “arriba hacia abajo” (*top down*) los más utilizados. Los pacientes que son candidatos para el inicio de un esquema *top down* con agentes biológicos usualmente tienen enfermedad de moderada a grave, alta carga inflamatoria y complicaciones intestinales (fisuras, abscesos, estenosis), son refractarios a los esteroides o los inmunosupresores sistémicos, o tienen contraindicaciones a los mismos.<sup>9,10</sup> Los pacientes considerados deben ser sometidos a una valoración íntegra antes de comenzar la terapia con fármacos biológicos (figura 7–1).

## Confirmación de la enfermedad inflamatoria intestinal activa y el uso de escalas

En la evaluación inicial del paciente candidato a recibir fármacos biológicos se debe confirmar el diagnóstico y evaluar el grado de actividad o la carga inflamatoria. Todos los pacientes deben tener al menos un estudio endoscópico (ileocolonoscopía) para evaluar la mucosa intestinal, un estudio de imagen (tomografía axial computarizada, resonancia magnética) y marcadores de actividad inflamatoria, como proteína C reactiva o calprotectina fecal. Además, se recomienda solicitar estudios paraclínicos basales (biometría hemática, química sanguínea, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, electrolitos, pruebas de función hepática) y títulos séricos del VVZ, para documentar la exposición previa.<sup>2,9</sup>

La calprotectina fecal es una enzima citosólica con actividad antimicrobiana que se encuentra presente en la superficie de los monocitos y los macrófagos. El proceso inflamatorio incrementa la síntesis y la concentración de calprotectina en las heces, lo cual es de utilidad para documentar el grado de actividad inflamatoria, predecir las recaídas de tres a seis meses y monitorear la terapia en la EII. El método de elección para procesarla es un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (técnica de ELISA); los valores normales se espera que sean menores de 50 µg/g para los adultos y los niños mayores de cuatro años de edad.<sup>11,12</sup>

Se han diseñado múltiples escalas que toman en consideración los elementos clínicos y de laboratorio para valorar la gravedad de la enfermedad. En el caso de la enfermedad de Crohn, el más utilizado para cuantificar la actividad inflamatoria es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn, que incluye ocho variables (número de heces muy blandas o líquidas, dolor abdominal, estado general, número de manifestaciones clínicas, uso de medicamentos antidiarreicos, presencia de masas abdominales, hematócrito y peso) y clasifica la actividad en leve (puntajes menores de 150), moderada (de 220 a 450) y grave (mayor de 450).<sup>13</sup> En lo que respecta a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la escala más utilizada es la puntuación de Mayo para la actividad de esta afección, que utiliza cuatro variables (frecuencia de evacuaciones, sangrado rectal, apariencia de la mucosa en la endoscopia, evaluación del clínico del grado de actividad de la enfermedad), de las cuales la puntuación más alta indica un mayor grado de actividad; 12 puntos es el valor máximo.<sup>14</sup>

## Exclusión de los imitadores de enfermedad

Es importante no olvidar que existen múltiples condiciones que puedan asemejar la presentación de la EII, principalmente el síndrome de intestino irritable, ya que los pacientes con EII que se encuentran en remisión pueden presentar síntomas funcionales, como dolor abdominal, distensión y diarrea, y llegar a recibir una terapia inmunosupresora inapropiada y potencialmente perjudicial. Se debe descartar la presencia de infecciones entéricas que puedan simular la actividad de la EII mediante la toma de un coprocultivo en busca de patógenos entéricos, aunado a una búsqueda intencionada de citotoxinas A y B de *Clostridium difficile*, ya que, sin importar el uso de fármacos, las hospitalizaciones o el empleo reciente de antibióticos, los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de colitis por *Clostridium difficile*. Además, en los pacientes con una EII severa se debe realizar una ileocolonoscopía con biopsias para excluir una superinfección por citomegalovirus.

De igual forma, existen condiciones no infecciosas que deben ser descartadas, como el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, la diarrea inducida por fármacos, la malabsorción de los carbohidratos y el cáncer de colon.<sup>9</sup>



## **Contraindicaciones para el uso de fármacos biológicos**

Está contraindicado el uso de medicamentos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) en los pacientes con cualquier infección activa no tratada, tuberculosis latente sin tratamiento, falla cardíaca de moderada a grave (clasificación III y IV de la *New York Heart Association*), neuritis óptica e hipersensibilidad conocida a los agentes biológicos. En el caso de las antiintegrinas, tampoco deben ser utilizadas si existe infección activa sin tratamiento, si hay sensibilidad conocida a los agentes biológicos o si el paciente tiene o ha tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva. La terapia con moléculas pequeñas, como IL-12 e IL-23, se encuentra contraindicada en las personas con infección activa no tratada, tuberculosis latente sin tratamiento, hipersensibilidad a los fármacos biológicos y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.<sup>9,10</sup>

## **TAMIZAJE PARA LAS INFECCIONES LATENTES**

### **Tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C y virus de la inmunodeficiencia humana**

El tamizaje para la tuberculosis continúa siendo uno de los más importantes en las áreas donde es endémica. Son importantes el diagnóstico y el tratamiento de los individuos con infección latente de tuberculosis en quienes están en mayor riesgo, como la población candidata a recibir terapia biológica; para esto se utilizan principalmente dos pruebas: la prueba de tuberculina cutánea y la prueba de interferón gamma (prueba IGRA), junto con una radiografía de tórax y la historia clínica. La prueba de tuberculina cutánea presenta muchas limitaciones, como falsos positivos por exposición a micobacterias no tuberculosas y el antecedente de vacunación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Aunado a esto, el uso de corticosteroides o metotrexato disminuye la sensibilidad de la prueba, y la presencia del fenómeno de Koebner en el sitio del trauma puede confundirse con un resultado positivo. Es por esto que se prefiere la prueba IGRA, la cual mide el interferón gamma liberado por las células T después de la estimulación con antígenos específicos de tuberculosis y no tiene reacción cruzada con la vacuna de BCG.<sup>15</sup> Sin embargo, la precisión de la prueba IGRA y de la prueba de tuberculina es menor en los pacientes con EII que en los pacientes sanos, por lo que se debe realizar en dos ocasiones: en el momento del diagnóstico y antes de iniciar la terapia con fármacos biológicos. En caso de sospecha de enfermedad activa o latente se debe suspender o retrasar el tratamiento biológico y tratar primero la tuberculosis.<sup>1</sup> Más tarde se recomienda el tamizaje anual de la tuberculosis en terapia de mantenimiento con anti-TNF.<sup>15,16</sup>

En el caso de la hepatitis B, los portadores de la enfermedad que tengan antígeno de superficie para hepatitis B positivo requieren un tratamiento antiviral profiláctico con nucleótidos o análogos de nucleósidos, el cual se recomienda comenzar dos semanas antes de la introducción de esteroides, azatioprina o terapia anti-TNF, y continuarlo hasta 12 meses después de su suspensión. Junto con la hepatitis B se solicitan pruebas para el virus de la hepatitis C, aunque ésta no tiene una profilaxis recomendada. A pesar de que se tenga una infección aguda con el virus de hepatitis C, se debe tratar según las prácticas estándar sin la suspensión del tratamiento inmunosupresor.<sup>1</sup>

Por último, se debe realizar una prueba de tamizaje (técnica de ELISA de cuarta generación) para la infección por VIH. A pesar de que el TNF puede incrementar la replicación del virus, el uso de fármacos anti-TNF- $\alpha$  no ha demostrado una reducción de la carga viral o del curso de la enfermedad.<sup>1</sup>

## Complicaciones infecciosas por fármacos biológicos

Los medicamentos biológicos utilizados en el manejo de la EII actúan al antagonizar la acción de las citocinas en sus receptores (antiinterleucinas, anti-TNF- $\alpha$ ) o al bloquear el tráfico celular (antiinterleucinas). El principio básico de acción implica balancear la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria del organismo; la primera se asocia a una reducción de la tolerancia inmunitaria y la aparición de autoinmunidad; la segunda reduce la vigilancia del sistema inmunitario y predispone a neoplasias e infecciones. Los biológicos, que son terapias dirigidas, evitan la inmunosupresión de múltiples vías de los esteroides; sin embargo, causan un riesgo de infección dependiente de la dosis, según su clase farmacológica<sup>17</sup> (cuadro 7-1).

Los anti-TNF- $\alpha$  reducen la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación y la capacidad fagocítica de los neutrófilos y los macrófagos, lo cual se ha ligado a un incremento del riesgo de infección granulomatosa, así como al riesgo de enfermedades virales y parasitarias invasivas. Parece existir un gradiente en el riesgo de complicaciones; el riesgo más alto se observa con infliximab, después con adalimumab y, el más bajo, con etanercept, reflejando su potencia como antagonistas del receptor soluble. Las complicaciones no tuberculosas más frecuentes son virales (40%), bacterianas (33%), fúngicas (22%) y parasitarias (4%).<sup>17</sup>

Los fármacos antiinterleucinas (IL-12/23, ustekinumab) tienen un papel clave en la inmunidad adaptativa en la diferenciación de las células T; se expresan en células presentadoras de antígenos, y la IL-12 también es producida por los neutrófilos. Afectan selectivamente las respuestas inmunitarias que involucran la activación de células asesinas naturales (*natural killer cells*, NK) y los linfocitos Th17 y Th1, junto con otras

**Cuadro 7–1. Complicaciones infecciosas de los agentes biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Clase de fármacos	Ejemplos	Complicaciones
Anti-TNF- $\alpha$	Infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab	Aumentan el riesgo de infección por bacterias, virus y hongos Reactivación: virus de la hepatitis C, virus de la hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana, virus del herpes simple, tuberculosis Graves: celulitis, neumonía, infección del tracto urinario, absceso gastrointestinal
Antiinterleucinas (IL-12/23)	Ustekinumab	Mayor incidencia de infección de las vías urinarias y nasofaringitis Reactivación: virus de la hepatitis B, tuberculosis, virus del herpes zoster No se han reportado infecciones graves
Antiintegrinas (a4B7)	Vedolizumab	No hay datos de incremento del riesgo de infección Reactivación: virus del herpes simple, virus de la varicela zoster No se han reportado infecciones graves

citocinas, como el factor de crecimiento transformante beta. Por su mecanismo de acción se espera que incrementen el riesgo de infección por patógenos intracelulares, así como el riesgo teórico de infecciones por hongos.<sup>17</sup>

Los fármacos antiintegrinas ( $\alpha 4\beta 7$ ) interfieren en la interacción de células inflamatorias con el endotelio vascular y bloquean la adhesión y la extravasación leucocitaria (diapédesis) de las células inflamatorias, con lo cual logran disminuir el reclutamiento de células inflamatorias en los tejidos, con la consecuente prevención o atenuación de la respuesta inmunitaria. El vedolizumab es un fármaco antiintegrina específico para el endotelio intestinal; el principal ligando para los leucocitos que expresan integrinas  $\alpha 4\beta 7$  es el MAdCAM-1, expresado en las vénulas endoteliales de la mucosa intestinal. Debido al mecanismo de acción se esperaría un incremento de las infecciones en las que la inmunidad celular sea importante (virales o fúngicas); sin embargo, hay pocas evidencias de un riesgo mayor de infección, con excepción del incremento del riesgo de infecciones por virus del herpes simple y VVZ.<sup>17</sup>

## ACTUALIZACIÓN DEL ESQUEMA DE VACUNACIÓN

### **Virus de la varicela zoster, virus de la hepatitis B, influenza inactivada, virus del papiloma humano, neumococo**

El inicio de esteroides o de agentes biológicos para inducir la remisión de la en-

fermedad incrementa la susceptibilidad del hospedador a infecciones, al inducir un estado de inmunosupresión. La *Infectious Disease Society of America* considera que existe un nivel alto y un nivel bajo de inmunosupresión de acuerdo con las características del paciente, el tipo de fármaco y la duración del tratamiento. Se consideran de alto riesgo de inmunosupresión los pacientes que actualmente reciban tratamiento con esteroides o que en los tres meses anteriores recibieron 20 mg/día de prednisona (o sus equivalentes durante > 14 días), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) o agentes biológicos (anti-TNF, antiintegrinas, antiinterleucinas), o que sufren malnutrición grave. Todos estos pacientes tienen un riesgo incrementado de sufrir infecciones que pueden ser prevenibles si se lleva un control adecuado y la actualización continua de su esquema de vacunación. Las guías del *American College of Gastroenterology* recomiendan administrar vacunas vivas más de cuatro semanas y vacunas inactivadas más de dos semanas antes de iniciar la inmunosupresión; adicionalmente, las vacunas de virus vivos no deberán ser aplicadas en las primeras dos semanas del inicio de la inmunosupresión.<sup>2,9,18</sup>

Las vacunas de virus vivos atenuados, como la triple viral (sarampión, rubéola y paperas), poliomielitis (Sabin), fiebre amarilla, varicela (VVZ), BCG, tifoidea oral e influenza inhalada, no deben ser administradas a los pacientes con inmunosupresión. En caso de requerir la aplicación de la triple viral se recomienda esperar seis semanas después de la vacunación para iniciar la inmunosupresión. Si el paciente va a realizar un viaje a zonas endémicas de fiebre amarilla se recomienda iniciar la terapia entre uno y tres meses después de la vacunación o, de forma alternativa, esperar al menos un mes después de la vacunación. En lo que respecta al VVZ, se recomienda evaluar los títulos de anticuerpos antes de iniciar la terapia; en caso de seronegatividad o de no tener antecedentes de varicela o culebrilla se recomienda vacunar al menos entre tres y cuatro semanas antes de iniciar con la administración de inmunosupresores. Además, existe una recomendación adicional para aplicar la vacuna para el VVZ a los pacientes > 50 años de edad al menos cuatro semanas antes de iniciar la inmunosupresión alta, independientemente de la seropositividad.<sup>2,9</sup>

Las vacunas inactivadas —influenza, neumococo (PCV13 o PPSV23), tétanos-difteria, meningococo, hepatitis B, hepatitis A y virus del papiloma humano (VPH)— no tienen contraindicaciones para su aplicación; sin embargo, diversos estudios han reportado una falla en la seroconversión o la incapacidad para alcanzar niveles protectores de anticuerpos después de su aplicación. La vacuna contra la influenza se debe aplicar anualmente, excepto la forma intranasal. La vacuna de neumococo en los pacientes > 19 años de edad o con inmunocompromiso deben recibir una dosis de PCV13 seguida ocho semanas después de una dosis de PPSV23, y posteriormente revacunar a los cinco años con PPSV23 a los pacientes mayores de 65 años de edad o que tengan inmunosupresión. La vacuna contra

tétanos y difteria se debe administrar como refuerzo cada 10 años a partir de su última aplicación. La vacuna de meningococo se requiere en caso de un alto riesgo o de la presencia de esplenectomía. La vacuna contra la hepatitis B se debe considerar cuando los anti-HBsAg son  $< 10$  mU/mL; se debe aplicar un nuevo esquema con el doble de cada una de las tres dosis (40  $\mu$ g) o un refuerzo (*booster*) al duodécimo mes; ante urgencia de aplicar el tratamiento se puede brindar un esquema de aplicación a los meses 0–1–2, en lugar de 0–1–6. En lo que respecta a la vacuna contra la hepatitis A, si no se encuentran anticuerpos circulantes, se indica un esquema de dos dosis y un refuerzo a los 10 años.

Finalmente, la vacuna contra el VPH se recomienda en los pacientes de 9 a 26 años de edad (individualizar en las edades de 27 a 45 años), independientemente de la actividad sexual, con un esquema de dos a tres vacunas, dependiendo de la edad de inicio.<sup>2,9</sup>

## Riesgo de malignidad

Los pacientes con EII tienen un incremento del riesgo de aparición de neoplasias ligadas o no al uso de fármacos biológicos, motivo por el cual todos ellos deben ser sometidos a un tamizaje de cáncer para la edad. En general se deben realizar colonoscopias ocho años después del diagnóstico de cáncer colorrectal y considerar el manejo conjunto con dermatología para la vigilancia del cáncer de piel (melanoma y no melanoma) en los pacientes que reciben inmunomoduladores (mercaptopurina o azatioprina) o agentes biológicos, y considerar el riesgo incrementado de aparición de linfomas en los pacientes jóvenes ( $< 35$  años de edad) que reciben terapia combinada de anti-TNF- $\alpha$  y tiopurinas y en los adultos  $> 65$  años de edad en monoterapia con tiopurinas.<sup>1,2,9</sup>

## Prueba de Papanicolaou

La incidencia de cáncer cervicouterino en EUA ha disminuido más de 50% en los últimos 30 años, gracias a la implementación de programas de tamizaje. Hasta 50% de las mujeres diagnosticadas con cáncer cervicouterino nunca habían tenido una prueba citológica del cérvix y otro 10% no se habían hecho una prueba dentro de los cinco años anteriores al diagnóstico.<sup>19</sup>

En la historia natural de la neoplasia cervical hay dos clases de VPH: el oncogénico y el no oncogénico; el primero suele ser un factor necesario, pero no suficiente, para el desarrollo de una neoplasia escamosa en el cérvix, por lo que sólo una pequeña fracción de las mujeres infectadas llegarán a desarrollar anormalidades cervicales significativas. La mayoría de las infecciones por VPH son transito-

rias y tienen poco riesgo de progresar; sin embargo, el factor que parece ser el determinante más importante de la persistencia y la progresión es el genotipo del virus. El VPH 16 tiene el potencial carcinogénico más elevado y es responsable de entre 55 y 60% de todos los casos de cáncer cervicouterino en el mundo. Le sigue el VPH 18, responsable de aproximadamente 10 a 15% de los casos. Otros cofactores que influyen en la progresión son el tabaquismo, el sistema inmunitario comprometido y la infección por VIH.<sup>19</sup>

A pesar de que las vacunas disponibles para el VPH incluyen los serotipos más frecuentes, la paciente que se encuentra en tratamiento con fármacos biológicos debe acudir a tamizajes que incluyan citología cervical, sin importar si es el método convencional o el basado en líquido, pues ambos son aceptables. La prueba se reporta con el sistema de Bethesda implementado en 2014, en el que se describe el tipo de espécimen, cuán adecuado es, la categorización general y la interpretación del resultado.<sup>19</sup>

El intervalo de tiempo entre los tamizajes es un tema de discusión activa. El *American Colleges of Obstetricians and Gynecologists* recomienda comenzar a los 21 años de edad en las pacientes sanas con intervalos de tres años hasta llegar a los 29 años y después cada cinco años junto con una prueba de VPH. Sin embargo, se especifica que estas recomendaciones no aplican para las pacientes con inmunocompromiso y que no hay estudios o recomendaciones por parte de asociaciones mayores para guiar el tamizaje en las pacientes inmunocomprometidas por causas que no sean VIH, pero se considera razonable extrapolar las recomendaciones para la población infectada por VIH, lo cual implicaría un seguimiento anual.<sup>19</sup> En México la Guía de Práctica Clínica en el tema de prevención y detección oportuna del cáncer cervicouterino en el primer nivel de atención recomienda que las mujeres con inmunocompromiso se sometán a una citología cervical cada año.<sup>20</sup>

## Cáncer de piel (melanoma y no melanoma)

La EII es una condición crónica autoinmunitaria que está asociada a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de piel, en especial en los pacientes que utilizan medicamentos inmunosupresores. Entre los mecanismos propuestos de este desarrollo se incluyen la inflamación crónica, el daño celular y la disfunción inmunitaria subyacente, lo cual lleva a una vigilancia tumoral alterada. El uso de medicamentos inmunosupresores y el efecto de la EII por sí sola se han asociado a un aumento de hasta cuatro a siete veces mayor del riesgo de cáncer de piel.<sup>21</sup>

El aumento del riesgo de melanoma en los pacientes con EII es causado principalmente por el uso de biológicos anti-TNF- $\alpha$ , pero el incremento de los casos que no son melanoma son principalmente por el uso de tiopurinas. A pesar de esto,

**Cuadro 7–2. Verificación para el inicio de los agentes biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

<b>Cuidados previos al inicio de la terapia con fármacos biológicos</b>		
<b>Estudios generales y prevención de infecciones</b>		
<b>Tipo de estudio</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Fecha de aplicación (día/mes/año)</b>
Paraclínicos	Basal, solicitar biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, proteína C reactiva, calprotectina	
Colonoscopia	Basal, a decisión del clínico	
Imagen intestinal	Basal, a decisión del clínico	
Tuberculosis latente	Basal, considerar la prueba PPD o prueba IGRA (repetir en caso de exposición)	
Serologías virales	Basal, considerar los virus de las hepatitis B y C, el virus de la inmunodeficiencia humana, y el virus de la varicela zoster	
<b>Recomendaciones adicionales</b>		
Mantenimiento de la salud —se recomienda dejar de fumar, hacer una valoración psicológica (ansiedad/depresión), hacer el tamizaje de osteoporosis		
<b>Esquema de vacunación</b>		
<b>Tipo de vacuna</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Fecha de aplicación (día/mes/año)</b>
Influenza (inactiva)	Anual	
Neumococo PCV13	Una vez	
Neumococo PPSV23	Una vez, repetir a los cinco años y después de los 65 años de edad	
Tdap	Una vez, repetir cada 10 años	
Virus del papiloma humano	Una vez, pacientes de 9 a 26 años de edad (individualizar en los de 27 a 45 años de edad)	
Meningococo	1 vez, en pacientes con riesgo de meningitis	
Herpes zoster (virus de la varicela zoster, Shingrix)	1 vez, pacientes > 50 años de edad	
<b>Recomendaciones adicionales</b>		
Contraindicación para administrar vacunas vivas: virus de la varicela zoster (Zostavax), fiebre amarilla, rabia, triple viral (sarampión, rubéola y paperas), tuberculosis (bacilo de Calmette–Guérin), polio oral (Sabin)		
En los pacientes no inmunes hay que aplicar las vacunas contra hepatitis A, hepatitis B, triple viral (sarampión, rubéola y paperas) y varicela		
Consultar al especialista en infectología en caso de realizar viajes internacionales		

**Cuadro 7-2 (continuación). Verificación para el inicio de los agentes biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Prevención de cáncer		
Tipo de cáncer	Frecuencia–tamizaje	Fecha de aplicación (día/mes/año)
Cáncer cervicouterino	Anual, realizar examen de Papanicolaou	
Cáncer de piel	Anual, evaluación por parte de dermatología	
Cáncer de colon y recto	Cada uno a tres años, todos con enfermedad inflamatoria intestinal > 8 años evolución	
Recomendaciones adicionales		
Riesgo del incremento de linfomas en los pacientes < 35 años que reciben anti-TNF- $\alpha$ y tiopurinas y en los adultos > 65 de edad con monoterapia de purinas		

esto, el riesgo absoluto de melanoma en los pacientes con EII permanece bajo, con 57.1/100 000 personas/año, pero el riesgo de cáncer no melanoma es mucho mayor, con 912/100 000 personas/año. Este ligero incremento del riesgo relativo de desarrollar melanoma con la terapia anti-TNF no debe promover su desuso, ya que el beneficio es mayor que el riesgo, y lo mismo aplica para el uso de las tiopurinas.<sup>22</sup>

En lugar de evitar la terapia con medicamentos inmunosupresores es necesario educar al paciente en las medidas preventivas contra el daño por los rayos ultravioleta, de las cuales la más importante es el uso de protector solar.<sup>23</sup> Las recomendaciones actuales de la *American Academy of Dermatology* consisten en aplicar diariamente protector solar de amplio espectro con al menos un factor de protección de 30 o más alto, el cual se debe aplicar en todas las áreas no cubiertas por la ropa para estar en espacios exteriores, incluso los días nublados. Se debe reaplicar cada dos horas o después de nadar o sudar. Se debe tener una mayor precaución al estar cerca del agua, la nieve o la arena, ya que estos elementos reflejan los rayos del sol y aumentan la probabilidad de una quemadura. Aunado a esto, es ideal buscar la sombra, particularmente en un horario de 10 a 14 h, cuando los rayos son más fuertes. Además de estas medidas protectoras se recomienda evitar las camas de bronceado, ya que utilizan luz ultravioleta; en su lugar se debe optar por productos de autobronceado.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

El uso de agentes biológicos e inmunomoduladores ha mejorado la calidad de vida y disminuido la tasa de complicaciones en los pacientes con EII; sin em-



bargo, es necesario emprender una serie de cuidados previos al inicio de la terapia para disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas y neoplásicas. Además, resulta relevante hacer un abordaje multidisciplinario para realizar tamizajes periódicos y un mantenimiento general de la salud del paciente (cuadro 7–2).

Algunos agentes biológicos son relativamente nuevos, por lo que todavía no hay muchos datos en lo que respecta al tipo y la tasa de complicaciones asociados a su uso. Son necesarios más estudios a futuro para optimizar los resultados clínicos de los pacientes con EII en terapia con fármacos biológicos.

## REFERENCIAS

1. **Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgessner J:** Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(6):1324–1335.
2. **Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV:** ACG Clinical Guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):241–258.
3. **Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS:** Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(12):2392–2403.
4. **Tinsley A, Navabi S, Williams ED, Liu G, Kong L et al.:** Increased risk of influenza and influenza-related complications among 140 480 patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(2):369–376.
5. **Adiga A, Panikkath D, Nugen K:** A review of inflammatory bowel disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *J AIDS Clin Res* 2016;7:5.
6. **López SP, Pérez CJL, Sánchez TMD:** Hepatitis B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis. *World J Gastroenterol* 2013;19(9):1342–1348.
7. **Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD:** Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(9):1070–1075.
8. **Cushing KC, Kanuri N, Ciorba MA:** Pneumococcal disease in inflammatory bowel disease: justification to vaccinate at diagnosis. *Gastroenterology* 2016;151(2):365–366.
9. **Chebli JMF, Gaburri PD, Chebli LA, Ribeiro TCR, Pinto ALT et al.:** A guide to preparation of patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Med Sci Monit* 2014;20:487–498.
10. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ et al.:** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1–s106.
11. **Manceau H, Chicha CV, Puy H, Peoc'h K:** Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases: update and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(4):474–483.
12. **Burri E, Beglinger C:** The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(2):197–210.
13. **Monrroy H, Ibáñez P:** Clasificación de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Latinoam* 2013;24(2):85–90.
14. **Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN et al.:** Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(12):1660–1666.
15. **Tam LS:** Approaches to screening for latent tuberculosis infection in patients with

- immune-mediated disease prior to commencement of biologics. *Hong Kong Med J* 2020; 26(2):93–94.
16. **Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA et al.:** Outcomes of treatment for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(10):2272–2277.
  17. **Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M:** Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev* 2020;33(3): 1–117.
  18. **Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R et al.:** 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3).
  19. American College of Obstetricians and Gynecologists: Cervical cancer screening and prevention. *Pract Bull* 2014;134(4).
  20. Instituto Mexicano del Seguro Social: *Prevención y detección oportuna del cáncer cervical uterino en primer nivel de atención*. Dirección de Prestaciones Médicas, IMSS, 2011:1–34.
  21. **Giagkou E, Saridi M, Albani E, Gaitanis G, Katsanos A et al.:** Dermal lesions and skin cancer in patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2018;19(10):2845–2851.
  22. **Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS et al.:** Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390–399.
  23. **Wu SZ, Jiang P, DeCaro JE, Bordeaux JS:** A qualitative systematic review of the efficacy of sun protection education in organ transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(6): 1238–1244.



---

## **Estrategia descendente (*top-down*) vs. estrategia ascendente (*step-up*) en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal**

---

*Fernando Gomollón, Sandra García Mateo*

### **INTRODUCCIÓN**

El diccionario de la Real Academia Española define la palabra “dilema” como la situación en la que es necesario elegir entre dos opciones igualmente buenas o malas. No hay duda de que la esencia de la medicina clínica reside en la toma de decisiones (o el consejo acerca de ellas) en la incertidumbre. No hay duda de que muy a menudo se cae en la falacia lógica del “falso dilema”. El planteamiento de este capítulo, repetido en reuniones, congresos, monografías, artículos, editoriales y libros hasta la saciedad, no es un dilema, sino un falso dilema, entendido como “una situación en la que se presentan dos puntos de vista como los únicos posibles, cuando en realidad existen una o más alternativas que no han sido consideradas”, como se define en Wikipedia.

En realidad, en el campo de la medicina prácticamente siempre hay varias alternativas, tantas que la variabilidad clínica es inmensa y probablemente excesiva. Uno de los principios de la medicina basada en las evidencias es asumir que la variabilidad clínica debería ser limitada y, desde luego, más pequeña conforme las pruebas científicas disponibles son más firmes. Resulta evidente, de hecho, que en caso de que exista el tratamiento más efectivo, más accesible y más asequible para una determinada enfermedad, éste debería ser aplicado a todos los pacientes, una vez establecido el diagnóstico. La presencia de variabilidad demostraría que algunos pacientes no están recibiendo el mejor tratamiento.

Esta sistemática de razonamiento responde, sin embargo, a las limitaciones del cerebro humano y a una simplificación de la lógica que trata de plantear dicoto-

mías, cuando éstas rara vez reflejan la realidad biológica y, todavía menos, la realidad social. Las situaciones clínicas reales se caracterizan por su complejidad. Las opciones de tratamiento pueden ser múltiples, las condiciones para su aplicación pueden ser variables y la incertidumbre en el diagnóstico es inevitable. El título es, por tanto, un “falso dilema”, y no no es posible enfrentar problemas complejos con respuestas simples. Para encontrar respuestas se debe empezar con una narración histórica.

## **BREVE HISTORIA DEL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

El primer tratamiento realmente eficaz en las enfermedades inflamatorias intestinales fue, y a veces todavía lo es, la cirugía. Durante décadas se utilizaron diversos potingues, ungüentos, bálsamos y dietas con escasos beneficios, excepto para sus promotores. En la década de 1940 Nanna Charlotte Svartz,<sup>1</sup> que además fue la primera profesora en una universidad pública sueca, desarrolló la salazopirina, inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide y, por serendipia, de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Sus estudios fueron sólo observacionales, pero claramente sugerían una utilidad clínica, la necesidad de un ajuste personal de las dosis y la necesidad de mantener el tratamiento en el tiempo en muchos pacientes. En la década siguiente, recorriendo curiosamente el mismo camino (estudios observacionales, uso inicial en la artritis reumatoide), se sugirió que los corticoides podrían ser útiles, hasta que Sidney Truelove y Lloyd Witts, en uno de los primeros ensayos clínicos aleatorizados de la era moderna, demostraron que la hidrocortisona es mejor que el placebo en el tratamiento de la CUCI aguda grave. En la década de 1960 varios grupos ingleses corroboraron en ensayos clínicos las observaciones de Nanna Svartz, y algunos incorporaron las tiopurinas y el metotrexato para pacientes con enfermedad especialmente refractaria. En 1979 se publicó el *National Crohn's Cooperative Disease Study*, un ejemplo de ensayo clínico multicéntrico, promovido por investigadores, que sirvió de referencia para dos décadas de estudios cada vez más estandarizados, con mejor metodología, y un progreso evidente en el análisis científico de los hechos.<sup>2</sup>

No obstante, en el decenio de 1990 el panorama no era muy halagüeño. El clínico disponía de pocas alternativas: cirugía, salicilatos orales y rectales, corticoides orales, rectales e intravenosos, tiopurinas, metotrexato, ciclosporina y tacrolimus. Además, muchas alternativas estaban muy limitadas por falta de eficacia en situaciones concretas (p. ej., las tiopurinas en el brote agudo), por su toxicidad a largo plazo (la ciclosporina es muy eficaz en el brote grave de CUCI, pero su administración no se puede prolongar en el tiempo sin riesgos difícilmente asu-

mibles) o por sus obvios inconvenientes (el tratamiento quirúrgico es definitivo y sus riesgos evidentes). Los fármacos disponibles eran baratos y asequibles, lo que aparentemente es una ventaja. Sin embargo, al estar fuera de patente, la industria no financiaba nuevos estudios —muy costosos si se hacen bien— y el entorno económico no favorecía la investigación.

Todo cambió con la aparición de infliximab,<sup>3</sup> el primer anticuerpo monoclonal que resultó un éxito terapéutico y comercial (el OKT3 había sido el primer éxito terapéutico, pero su alcance comercial fue limitado). Infliximab demostró utilidad en el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y, años después, de la CUCI. Resolvió situaciones antaño muy difíciles, como algunos casos de enfermedad perianal, y cambió la vida de muchos pacientes. Su éxito económico promovió, además, un cambio de paradigma: la investigación creció alrededor de la enfermedad inflamatoria intestinal, así como las actividades de docencia y divulgación. El aumento de la prevalencia de las enfermedades inflamatorias, acompañado del movimiento económico en torno a los nuevos fármacos (infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, golimumab, vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib, además de los que están “en el horno”), cambió todo el panorama. Las pequeñas asociaciones científicas con algunas decenas de socios se transformaron en influyentes grupos con miles de socios. Las reuniones de grupos de trabajo con algunas decenas de asistentes se convirtieron en congresos físicos —virtuales en el último año—, con miles de asistentes.

En este nuevo contexto cambiaron muchas perspectivas. Las autoridades sanitarias no prestaban atención a una enfermedad minoritaria, cuyos costos directos se diluían en los hospitales (caso de la cirugía) o apenas aparecían en las listas de gastos en fármacos, al ser los más utilizados muy baratos. El infliximab era un fármaco muy caro (ahora lo es algo menos en la mayor parte del mundo). En algunas evaluaciones de agencias oficiales no alcanzaba los criterios estandarizados de costo–efectividad en su uso crónico, y pronto se aprendió que el uso crónico era y es necesario en la mayoría de los pacientes. Los fármacos para la enfermedad inflamatoria intestinal (y de las enfermedades reumáticas) empezaron a aparecer en las listas de los más vendidos, hasta ocupar las primeras plazas; de hecho, infliximab fue el líder mundial durante años, trono que cedió a adalimumab, cuyas ventas anuales han llegado a rondar los 20 millones de dólares.

La respuesta a estas nuevas situaciones por parte de los pagadores (los gobiernos y las aseguradoras) puede incluir el establecimiento de limitaciones en la ficha técnica, el establecimiento de controles al acceso —restringiendo la facultad prescriptora a determinadas personas o grupos—, la exigencia de visados por parte de otros organismos, la limitación a un presupuesto máximo regional o nacional, y las trabas burocráticas infinitas y casi insuperables. La variabilidad en el acceso real de los pacientes a los fármacos ha sido, es y quizá será próxima al infinito. Desde una nula disponibilidad, que todavía afecta a una buena parte de la

población mundial, hasta su prescripción a discreción completa del médico son parte de todo tipo de situaciones intermedias posibles.

## ¿CUÁNDO SE USA UN TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

En la labor médica es esencial el momento, en su tercera acepción: “oportunidad, ocasión propicia”. En el desarrollo de una enfermedad habrá algunos momentos en los que los tratamientos disponibles tengan una mejor oportunidad de ser eficaces, efectivos y eficientes. Las diversas alternativas facilitan, por un lado, la labor del clínico, pero por otro lado la dificultan.

En el momento en que se autorizó el uso de infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal las agencias reguladoras y las sociedades científicas adoptaron una actitud prudente. El nuevo fármaco era caro, muy caro. Además, se desconocían los riesgos potenciales de la modificación provocada en el sistema inmunitario. De hecho, algunos riesgos demostraron ser una amenaza real en un plazo breve: la reactivación de una tuberculosis latente apareció inesperadamente como un hándicap. Se temía una posible incidencia mayor de tumores asociados a una posible disminución de la inmunovigilancia. Por tanto, las indicaciones de uso se restringieron no sólo en cuanto al diagnóstico principal, sino en cuanto a los subgrupos de pacientes más específicos, en los que un tratamiento caro y con riesgos desconocidos potencialmente graves parecía justificado.

A menudo es muy difícil el proceso diagnóstico, pero en muchas enfermedades es todavía más complejo establecer con precisión un pronóstico. La capacidad de predicción acerca de la evolución a largo plazo de una persona con enfermedad inflamatoria intestinal es casi nula, y era todavía menor en 2000. Por ello las agencias reguladoras y las sociedades científicas se decantaron en la ficha técnica y las primeras guías, respectivamente, por indicar infliximab en los pacientes en los que fracasaba el “tratamiento convencional” (amén de algunas indicaciones concretas, como la enfermedad perianal). Por supuesto, con ello se creaban otras incertidumbres: ¿qué es convencional?, ¿qué es fracaso del tratamiento? En cualquier caso se aceptaba, con carácter general, que el tratamiento con infliximab era un paso después del tratamiento convencional. Se admitía (aunque en realidad obligaban a ello las autoridades reguladoras) que el procedimiento clínico lógico era un tratamiento escalonado, un sistema *step-up*, en el que a menudo el último paso lo constituían el infliximab o la cirugía.

La enfermedad inflamatoria intestinal no es la única situación clínica en la que hay diversas alternativas. El ejemplo paradigmático es el tratamiento del dolor, para el que la Organización Mundial de la Salud ha difundido el concepto del tra-

tamiento escalonado. Por una parte, el dolor es clasificado de leve a grave y, por otra, los analgésicos disponibles se clasifican en menos y más potentes, asumiendo que los más potentes tienen también más riesgos. Este principio lógico (asignar un tratamiento menos potente, pero con menos riesgos a los casos más leves e ir escalando paso por paso si no se obtiene la respuesta adecuada) tiene indudables virtudes, de las cuales la más importante es facilitar la toma de decisiones del clínico. Sin embargo, el establecimiento de marcos conceptuales rígidos puede limitar el acceso oportuno al tratamiento de los pacientes que lo necesitan. Es obvio que de vez en cuando hay que saltar dos o tres escalones.

Con la aplicación de una estrategia *step-up*, con carácter general, pronto hubo muchos clínicos que señalaron sus dudas: ¿No estaremos dejando progresar la enfermedad hasta que es más difícil obtener una respuesta?, ¿No sería lógico pensar que el tratamiento obtendrá mejores respuestas cuánto antes se aplique?, ¿No estaremos perdiendo una ventana de oportunidad? A estas preguntas la primera respuesta que viene a la mente es que, obviamente, cuanto antes se trate más fácil será. Pero no todo es tan claro. Primero, un concepto de tratamiento *top-down*, similar al aplicado en algunos tumores, llevaría a usar —al menos inicialmente— los nuevos fármacos en más pacientes, con un consiguiente aumento de las ventas; esta estrategia gustaría a la industria, que la promovería por interés directo. Por otra parte, la enfermedad cambia con el tiempo y no se puede asumir que alterar los circuitos inmunitarios en los que actúa el factor de necrosis tumoral alfa tenga que ser más eficaz en un momento determinado o, más exactamente, que ese momento sea el principio.

La elección de una estrategia *top-down* o *step-up* no se puede basar en opiniones. En realidad, sólo hay una posible vía de respuesta a la pregunta: los ensayos clínicos controlados.

## **EVIDENCIA CLÍNICA REAL SOBRE LAS ESTRATEGIAS ASCENDENTE Y DESCENDENTE**

Como es frecuente en la literatura científica acerca de la enfermedad inflamatoria intestinal —y en realidad en toda la literatura médica actual—, hay una extraordinaria abundancia de trabajos publicados que, aparentemente, son de gran interés para el tema. Sin embargo, cuando se llevan a cabo revisiones sistemáticas con rigor metodológico se parte de miles de citas, pero tras cribarlas por la metodología al final realmente se llega a muy pocos estudios que proporcionen datos realmente válidos, los cuales muchas veces pueden contarse con los dedos de una mano. Nos vamos a concentrar en una selección, tal vez arbitraria y quizá inteligente, de algunos estudios recientes.



Antes de analizar cada estudio hay que indicar que conforme pasa el tiempo cambian los objetivos a alcanzar en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>4</sup> Sin duda, en 2020 hubo una mayor exigencia en cuanto a los resultados, pues no nos conformamos con mejorías sintomáticas y buscamos respuestas clínicas, analíticas, endoscópicas, transmurales e incluso histológicas. Es más, se cambió la palabra respuesta por la palabra remisión, y ambas reflejan conceptos muy diferentes. Lo que realmente le importa al paciente es la remisión libre de esteroides, es decir, aproximarse cuanto más sea posible a una vida normal. No es posible entrar en detalle en este análisis, por lo que se recomienda una revisión reciente.<sup>4</sup> Sin embargo, sí se deberá tener en cuenta este punto cuando se evalúen los diferentes estudios: no se perseguían los mismos objetivos cuando aparecieron los fármacos biológicos a principios de siglo que los que se buscan 20 años después, aunque el viejo tango de Alfredo Le Pera y Carlos Gardel insista en que “veinte años no es nada”.

Sin duda, el estudio fundamental fue diseñado por Geert D’Haens y el grupo belga, cuyos resultados iniciales, publicados en *Lancet* en 2008,<sup>5</sup> sugerían que una estrategia *top-down* obtenía más beneficios al año en la enfermedad de Crohn que una estrategia *step-up*. En la estrategia *top-down* los pacientes recibían en este estudio infliximab y azatioprina desde el principio, mientras que en la *step-up* se iban incorporando a este tratamiento si fracasaba previamente una aproximación convencional con esteroides. Tiempo después se publicaron datos que sugerían que este beneficio se mantenía en el tiempo y que había una clara relación entre la obtención de la cicatrización de la mucosa y el beneficio clínico. Pero estos resultados han sido presentados y comentados en cientos de ocasiones, y han sido la base más sólida para que muchos expertos hayan abogado por una estrategia *top-down*. Mucho más interesante es, sin embargo, centrarnos en los resultados a largo plazo que se publicaron en 2018.<sup>6</sup> En este nuevo análisis se obtuvieron datos de un seguimiento medio de ocho años de 119 a 133 pacientes iniciales. No se observaron diferencias en la remisión clínica, la tasa de hospitalizaciones o la necesidad de cirugía entre los dos grupos. Aunque se requirieron menos antifactor de necrosis tumoral y corticoides, y las recaídas eran más tardías, los pacientes que iniciaron una estrategia *top-down* no mostraron una evolución mejor a largo plazo en las variables que realmente importan: cirugía, hospitalizaciones o remisión clínica. Como grupo, por tanto, los pacientes con enfermedad de Crohn en los que se inició el tratamiento con infliximab y azatioprina en aquel momento (en torno a 2005) no mostraron una mejor evolución a largo plazo que aquellos en los que se esperó a introducir el tratamiento al fracaso del tratamiento convencional. En este estudio, antes del año de seguimiento la mayoría de los pacientes habían pasado al grupo tratado con infliximab y azatioprina, algo que podría llevar más tiempo en la vida real. Aplicando el mismo concepto a los inmunosupresores tiopurínicos, dos ensayos clínicos multicéntricos

—uno español<sup>7</sup> y otro francés<sup>8</sup>— tampoco mostraron mejoría en los resultados al introducirse de forma temprana en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn.

En otra aproximación diferente se llevó a cabo el estudio REACT,<sup>9</sup> en el que se compararon las estrategias de tratamiento con la introducción temprana de los tratamientos inmunosupresores (básicamente con lo que se podría llamar un *step-up* rápido o acelerado), con la estrategia convencional y con un *step-up* lento. Para ello se utilizaron dos protocolos de trabajo diferentes, asignados a centros distintos, en un ensayo comparativo entre los centros. En este estudio, en un seguimiento a 24 meses, no hubo diferencias en el control sintomático, pero sí en las variables importantes, como la tasa de hospitalizaciones o la tasa de cirugías, sugiriendo que un retraso en el tratamiento podría comportar pronósticos peores a largo plazo. Aunque los datos son sólidos, sobre todo por una metodología bien diseñada con números de pacientes incluidos muy importantes, un plazo de 24 meses es relativamente corto para la enfermedad de Crohn (como se ha visto antes, en el ensayo belga, al esperar ocho años las diferencias se diluyen o desaparecen), y realmente es decepcionante que no haya un mejor control sintomático. No obstante, este estudio sugiere que ser rápidos en el intento de mejorar la evolución de los pacientes es eficaz.

La disyuntiva entre el tratamiento temprano y el tardío (de definición no sencilla en muchas ocasiones) es objeto de un sinnúmero de estudios, revisiones, editoriales, monografías, conferencias y sesiones. Por fortuna, se dispone de dos revisiones sistemáticas publicadas este mismo año,<sup>10,11</sup> de las cuales la segunda incluye estudios pediátricos, que facilitan el trabajo. En ambas se observa, en primer lugar, que utilizar una aproximación de tratamiento temprano con agentes biológicos (con o sin inmunosupresores asociados) es seguro. No se observan más efectos adversos ni complicaciones en los grupos de pacientes tratados con estrategias conocidas como *top-down* o *step-up* acelerado. Además, en ambas revisiones se concluye que el pronto inicio del tratamiento comporta mejores resultados a largo plazo. En realidad, no es muy exigente la definición de “temprano”, puesto que en la revisión de Hamded y col. se incluyen pacientes en los que los fármacos biológicos se iniciaron antes de tres años tras el diagnóstico, y en la revisión de Ungaro y col. se consideran como límite los dos años. En cualquier caso, resulta claro que la introducción de un tratamiento con agentes biológicos en los primeros años de la enfermedad se asocia a mejores resultados a largo plazo, en todas las variables analizadas, en las poblaciones pediátricas y de adultos, y en los estudios realizados con metodologías distintas de forma independiente. En ambos estudios también se muestran resultados similares, independientemente del agente biológico utilizado.

Ello coincide, además, con que los resultados iniciales y a largo plazo del estudio CALM,<sup>12,13</sup> que muestran cómo un protocolo *step-up* acelerado obtiene bue-

nos resultados cuando se marcan metas con definiciones objetivas, persiguiendo que los marcadores subrogados de la cicatrización de la mucosa alcancen la normalidad. A esto se le pueden sumar los datos del grupo de Charlie Lees, que demuestran que obtener “con prontitud” (antes del año) las cifras de calprotectina<sup>14</sup> que sugieren una remisión es indicador de un mejor pronóstico a largo plazo —y, de hecho, que cuanto menores sean las cifras mejor es el pronóstico—, proporcionando una validación indirecta del estudio CALM.

Estos estudios y la experiencia clínica de los elaboradores de las guías clínicas han llevado a un cambio de actitud que resulta evidente en las recomendaciones de ellas. Una revisión de las cuatro ediciones de las guías ECCO acerca de la enfermedad de Crohn llevaría a contemplar que el uso de biológicos se recomienda con más convicción, en un mayor número de circunstancias clínicas y con más prontitud.

El consenso actual indica que no se debe retrasar el inicio de un tratamiento con fármacos biológicos, que se debe limitar el uso de corticoides, evitando las dosis totales tóxicas, y que la estrategia adecuada para la mayoría de los pacientes se podría definir como una *step-up* acelerada, que se aproximaría a la estrategia *top-down* en muchos casos, pero evitaría la generalización, porque no es necesaria en determinados pacientes.

## **INCONVENIENTES DE UNA ESTRATEGIA ACELERADA**

Una vez demostrada la seguridad de la estrategia, el primer problema lo constituyen los costos. Los fármacos biológicos y las pequeñas moléculas que están apareciendo en escena son decenas de veces más costosas que los corticoides, las tiopurinas y el metotrexato, e incluso que la cirugía. De hecho, los fármacos biológicos absorben una gran parte del presupuesto de muchas unidades de enfermedad inflamatoria del mundo, como demuestran las sucesivas iteraciones del estudio COIN.<sup>15</sup> De acuerdo con los criterios de salud pública, una aproximación *top-down* no es costo-efectiva con los precios actuales de los fármacos.<sup>16,17</sup> La introducción de los agentes biosimilares representará un descenso de precios muy relevante que puede llegar a cambiar los resultados de estos análisis, pero las barreras para su difusión son difíciles de vencer. Curiosamente, los descuentos en los biosimilares pueden ser menores en los países con menor poder adquisitivo. El índice de corrupción de los países suele ser inversamente proporcional a la salud democrática, y la democracia es un bien no demasiado abundante y frágil por naturaleza.

Desde un punto de vista médico, el otro problema es mucho mayor. Aunque la seguridad de los fármacos que se van incorporando es cada vez mejor y los es-

tudios citados han demostrado que las aproximaciones de tratamiento temprano son seguras (no muestran más efectos adversos que las estrategias conservadoras), es indudable que si son generalizadas muchos pacientes recibirán tratamientos de más. Como demostró Cosnes en sus magníficos estudios de evolución a largo plazo,<sup>18</sup> una fracción significativa de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una evolución relativamente benigna (o muy benigna) a largo plazo, sin necesidad de intervenciones médicas complejas. Si a todos los pacientes se les administra un tratamiento biológico, al menos un tercio de ellos lo habrán recibido de forma innecesaria. Por el contrario, si se selecciona un protocolo *step-up* acelerado para todos, en algunos pacientes se llegará demasiado tarde. Hay que recordar que en el estudio CALM la rama intervencionista fue la que obtuvo mejores resultados; sólo 46% de los pacientes (sí, menos de la mitad) estaban en remisión clínica libre de esteroides y con proteína C reactiva y calprotectina normales a los 12 meses. Es decir, para muchos pacientes implica, todavía, una estrategia subóptima.

Estos inconvenientes (costo excesivo, sobretratamiento, infratratamiento) tienen una misma solución: la personalización.<sup>19</sup> Si fuéramos capaces de administrar el tratamiento realmente necesario y eficaz en cada paciente, la eficiencia sería muchísimo mayor. Es en esta área en la que se deben concentrar los recursos de investigación. Por ahora hay que conformarse con aplicarle a cada paciente lo que ha probado ser eficaz (o efectivo o eficiente, o las tres cosas) en los estudios de grupo, que es como están diseñados los estudios controlados y aleatorizados. Aunque no va a ser fácil, avanzar en la personalización no es sólo una opción, sino que es la única opción.

¿Qué hacer en cada paciente? Un capítulo de un libro no proporciona esa solución. Aunque se disponga de buenas herramientas, de más fármacos, de guías de práctica clínica o de la experiencia de los colegas, es cada médico con cada paciente quien tiene que encontrar un camino adecuado. Son las autoridades sanitarias de cada país las que tienen que arbitrar los medios para que la elección del tratamiento sea posible, en un ambiente sosegado y técnicamente independiente. Toda la sociedad tiene que progresar para curar las enfermedades inflamatorias y mientras eso no se pueda, se debe buscar que la vida de los pacientes sea lo más normal posible. Y, sí, eso se debe hacer desde el primer día, sin excusas.

## REFERENCIAS

1. **Caprilli R, Cesarini M, Angelucci E, Frieri G:** The long journey of salicylates in ulcerative colitis: the past and the future. *J Crohns Colitis* 2009;3(3):149–156.
2. **Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM:** A tale of two diseases: the history of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(5):341–348.
3. **Vilèek J, Feldmann M:** Historical review: cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(4):201–209.

4. **Chateau T, Peyrin BL:** Evolving therapeutic goals in Crohn's disease management. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8(2):133–139.
5. **D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P et al.:** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008;371(9613):660–667.
6. **Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ, Caenepeel P, Vergauwe P et al.:** Long-term outcome of early combined immunosuppression versus conventional management in newly diagnosed Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(5):517–524.
7. **Panés J, López SA, Bermejo F, García SV, Esteve M et al.:** Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(4):766–774.
8. **Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y et al.:** Early administration of azathioprine vs. conventional management of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2013;145(4):758–765.
9. **Khanna R, Bressler B, Levesque BG, Zou G, Stitt LW et al.:** Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomized controlled trial. *Lancet* 2015;386(10006):1825–1834.
10. **Hamdeh S, Aziz M, Altayar O, Olyae M, Murad MH et al.:** Early vs. late use of anti-TNF- $\alpha$  therapy in adult patients with Crohn disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2020;XX(Xx):1–11.
11. **Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R et al.:** Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):831–842.
12. **Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F et al.:** Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10114):2779–2789.
13. **Ungaro RC, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T et al.:** Deep remission at 1 year prevents progression of early Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020;159(1):139–147.
14. **Plevris N, Fulforth J, Lyons M, Siakavellas SI, Jenkinson PW et al.:** Normalization of fecal calprotectin within 12 months of diagnosis is associated with reduced risk of disease progression in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
15. **Van der Valk ME, Mangan MJJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA et al.:** Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalization and surgery towards anti-TNF- $\alpha$  therapy: results from the COIN study. *Gut* 2014;63(1):72–79.
16. **Pillai N, Lupatsch JE, Dusheiko M, Schwenkgenks M, Maillard M et al.:** Evaluating the cost-effectiveness of early compared with late or no biologic treatment to manage Crohn's disease using real-world data. *J Crohns Colitis* 2020;14(4):490–500.
17. **Zhao M, Burisch J:** The sooner the better? Cost-effectiveness of early biological therapy in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(5):573–574.
18. **Cosnes J, Bourrier A, Nion LI, Sokol H, Beaugerie L et al.:** Factors affecting outcomes in Crohn's disease over 15 years. *Gut* 2012;61(8):1140–1145.
19. **Noor NM, Verstockt B, Parkes M, Lee JC:** Personalized medicine in Crohn's disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(1):80–92.

---

## Infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Álvaro Andrés Gómez Venegas, Fabián Julio Baños*

### INTRODUCCIÓN

Tanto la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) como la enfermedad de Crohn (EC) se caracterizan por ser enfermedades inflamatorias del tracto digestivo, de curso crónico, con recaídas frecuentes y alteración de la calidad de vida de los pacientes que las padecen. El manejo médico busca modular la respuesta inflamatoria, para lo cual se han utilizado aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores —como las tiopurinas y el metotrexato—, así como también la terapia biológica y, recientemente, las pequeñas moléculas. En el grupo de terapias biológicas se cuenta con los anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), cuyo uso para el tratamiento de la CUCI y la EC se inició hace más de 20 años.<sup>1</sup> Los anti-TNF surgieron inicialmente como una alternativa para el manejo de los pacientes refractarios a las terapias convencionales, pero también para aquellos con actividad de moderada a severa y criterios de mal pronóstico, buscando inducir y mantener una remisión clínica y endoscópica duradera, con un aceptable perfil de seguridad. Este capítulo se enfoca en el infliximab (IFX) y brinda una revisión acerca de las evidencias científicas disponibles tanto en la CUCI como en la EC.

### MECANISMOS DE ACCIÓN

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) soluble es una citocina cuyo precursor es el TNF transmembrana (tmTNF), que se expresa en la superficie de los macró-

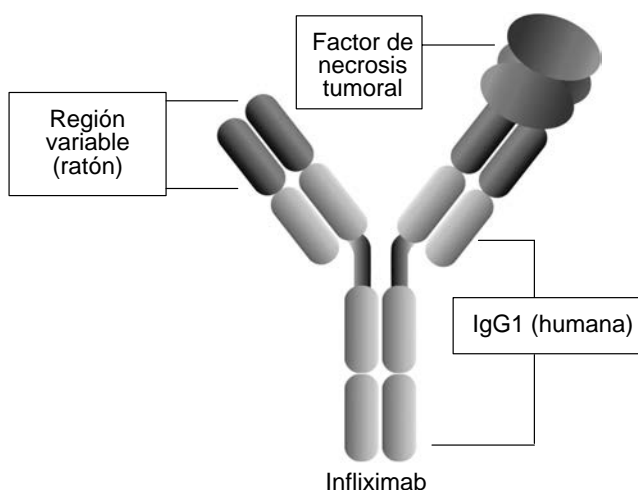
fagos activados y los linfocitos. El dominio extracelular del tmTNF es clivado por la enzima convertidora de TNF- $\alpha$  para generar TNF soluble. El TNF tiene dos receptores: el TNFR1 (presente en casi todas las células nucleadas), que se une al TNF soluble y activa así la vía de señalización de muerte celular dependiente de la caspasa-8, que resulta en la transcripción de NF- $\kappa$ B, un factor relevante en la activación de la inmunidad innata, que a su vez induce una importante respuesta antiapoptótica.<sup>2</sup> Por lo tanto, el efecto celular en el receptor TNFR1 depende del balance entre estas dos vías de señalización. El segundo receptor es el TNFR2 (presente sobre todo en las células hematopoyéticas y endoteliales), que se une al tmTNF y activa tanto las vías de señalización proinflamatorias como las que promueven la supervivencia celular.<sup>2-4</sup> Es así como la señalización celular derivada del TNF- $\alpha$  estimula no sólo la expresión de reactantes de fase aguda, sino también la migración, la proliferación y la muerte celular, mecanismos importantes en la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En los pacientes con EII se producen grandes cantidades de TNF- $\alpha$ , que llevan al reclutamiento de leucocitos en los sitios de inflamación, promoviendo la liberación de citocinas y mediadores inflamatorios.<sup>4</sup> De igual manera se ha encontrado que el TNF- $\alpha$  induce apoptosis de las células epiteliales intestinales,<sup>5</sup> disfunción endotelial que favorece la migración leucocitaria y daño tisular,<sup>6</sup> además de que es el mayor agonista de la vía del NF- $\kappa$ B, pieza clave en la regulación de la inflamación en la EII,<sup>7</sup> entre otros efectos proinflamatorios.

## **Infliximab como agente antifactor de necrosis tumoral alfa**

El IFX es un anticuerpo monoclonal IgG1, purificado, quimérico (humano-ratón) y derivado mediante tecnología de DNA recombinante, que contiene una región variable, murina, con cadenas pesada (H) y ligera (L), ligado a una región constante, humana, también con cadenas H y L (figura 9-1). El IFX actúa formando complejos estables con el TNF soluble y transmembrana, finalizando así su actividad biológica y la señalización celular.<sup>4</sup> Tiene una vida media de 9.5 días y una detección en suero de hasta ocho semanas después de la infusión por vía venosa; el IFX logra neutralizar el TNF, generando así un efecto benéfico en los pacientes con EII.<sup>8</sup>

## **Efectos moleculares del infliximab en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Varios estudios han demostrado el efecto del IFX en los eventos fisiopatológicos asociados a la EII. En un estudio de pacientes con EC se demostró que el uso de



**Figura 9–1.** Estructura molecular del infliximab. Región variable murina (humano–ratón) y región constante (humana)

IFX generaba una disminución de la expresión global de citocinas, con un pico al tercer día, además de un incremento de la producción de óxido nítrico.<sup>9</sup> También se ha encontrado que de manera paralela a la disminución de los niveles de TNF, con el IFX se reduce la concentración de interferón en la mucosa colónica,<sup>10</sup> así como de factor estimulante de la colonia de granulocitos–macrófagos, que son moléculas implicadas en la cascada inflamatoria de la CUCI y de la EC.<sup>11</sup> Pero el efecto anti–TNF del IFX no sólo logra reducir la cantidad de citocinas y mediadores inflamatorios, sino que también se ha demostrado que modula la actividad de las células inmunitarias. A través del tmTNF el IFX induce la apoptosis de los linfocitos T acumulados en la mucosa<sup>12–14</sup> y logra revertir el desequilibrio patológico entre el predominio de respuesta de los linfocitos Th1 y Th17 sobre las respuestas de las células Th2 y Treg.<sup>15</sup>

Un estudio encontró que el IFX logra inducir la actividad de los macrófagos reguladores, que inhiben la proliferación de células T y producen citocinas anti-inflamatorias.<sup>16</sup> El IFX puede proteger la mucosa, modificando la apoptosis acelerada de las células epiteliales, con lo que se logra una reducción de la permeabilidad intestinal.<sup>5</sup> Adicionalmente, mejora la respuesta endotelial a la acetilcolina y reduce la expresión de Ki–67, optimizando la función endotelial y mitigando la angiogénesis.<sup>6,17</sup>

Finalmente, por medio de una regulación del balance entre las metaloproteinasas y su inhibidor endógeno (inhibidor tisular de la metaloproteinasa de la matriz) se logran una menor activación de los miofibroblastos y menos fibrosis, y se favorece la cicatrización de la mucosa.<sup>18,19</sup>



**Cuadro 9–1. Ensayos clínicos controlados en colitis ulcerosa**

N	Sem	Medicamento	Respuesta clínica (%)	EAG (%)	Referencia
364	54	Placebo (n = 121)	20	26	Rutgeerts y col. <sup>20</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 121)	55	22	
		IFX 10 mg/kg (n = 122)	54	24	
364	30	Placebo (n = 123)	26	20	Rutgeerts y col. <sup>20</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 121)	47	12	
		IFX 10 mg/kg (n = 120)	60	9	
115	14	Ciclosporina (n = 58)	40	16	Laharie y col. <sup>21</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 57)	46	25	
123	30	Placebo (n = 41)	63	10	Jiang y col. <sup>22</sup>
		IFX 3.5 mg/kg (n = 41)	66	5	
		IFX 5 mg/kg (n = 41)	27	7	

Sem: semanas de seguimiento; N: número de pacientes; EAG: eventos adversos graves; IFX: infliximab. Tomado de la referencia 35.

## INFLIXIMAB EN LA COLITIS ULCEROSA

Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad del uso de IFX en los pacientes con CUCI<sup>20–22</sup> (cuadro 9–1). Los estudios pivote *Active Ulcerative Colitis Trials* (ACT) 1 y 2, que fueron ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo (RCT, por sus siglas en inglés), demostraron la eficacia del IFX para inducir y mantener la remisión en los adultos con CUCI de moderada a severa. Un total de 364 pacientes recibieron IFX en dosis de 5 o 10 mg/kg en infusión venosa a las semanas 0, 2 y 6, y luego cada ocho semanas durante 46 semanas (ACT1) o durante 22 semanas (ACT2). El desenlace primario de ambos estudios fue la respuesta clínica, definida por una reducción del índice de Mayo de al menos tres puntos y una caída en al menos 30%. En el ACT1 hubo una respuesta positiva tanto a la semana ocho como a la semana 54. En esta última se encontró una respuesta clínica de 45 y 44% (en dosis de 5 y 10 mg/kg), en comparación con aquellos que recibieron placebo y tuvieron una respuesta de 20% ( $p < 0.001$ ). En el ACT2 hubo una respuesta clínica a la semana ocho en 64 y 69% de los pacientes que recibieron IFX (5 y 10 mg/kg), en comparación con 29% del grupo placebo ( $p < 0.001$ ). En ambos estudios se demostró una mayor probabilidad de tener una respuesta clínica a la trigésima semana ( $p < 0.002$  para todas las comparaciones). En cuanto a los eventos adversos graves, estos fueron comparables con los del placebo en el ACT1, pero fueron menores con el IFX respecto al placebo en el ACT2.<sup>20</sup> Varios estudios no controlados han demostrado el beneficio de combinar el IFX con los inmunosupresores en los pacientes con CUCI.<sup>23–25</sup> El estudio SUCCES, que fue un ensayo clínico, aleatorizado, no con-

trolado, incluyó a 239 pacientes y encontró mayores tasas de remisión libre de esteroides a la decimosexta semana (39.7%) en los pacientes que recibieron terapia combinada de IFX más azatioprina, en comparación con la monoterapia con IFX (22.1%) o con azatioprina (23.7%). Se encontraron hallazgos similares para la cura de la mucosa a la semana 16 (62.8, 54.6 y 36.8%, respectivamente), sin diferencias en los eventos adversos graves durante el seguimiento.<sup>25</sup> Estos resultados fueron confirmados en un metaanálisis, en el que además se encontró que la terapia combinada era superior al uso de IFX como monoterapia para lograr y mantener la remisión clínica a los cuatro y seis meses en los pacientes con CUCI de moderada a severa, independiente del uso previo de inmunosupresores.<sup>26</sup>

Algunos RCT pequeños han evaluado el efecto del IFX en la CUCI grave o fulminante. En un estudio que tuvo como desenlace la colectomía o la muerte en tres meses, siete de los 24 pacientes del grupo de IFX y 14 de los 21 pacientes del grupo placebo requirieron colectomía (razón de momios 4.9; IC 95% de 1.4 a 1.7;  $p = 0.017$ ); ningún paciente falleció.<sup>27</sup>

En el contexto de CUCI grave cabe resaltar que se han utilizado varios regímenes de dosis de IFX. Un estudio observacional de tipo cohorte, que utilizó la dosis estándar (5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6), encontró en 113 pacientes con CUCI grave y refractaria a los esteroides bajas tasas de colectomía a los tres meses (18.6%), con periodos libres de colectomía en 91, 85, 81 y 73% de los pacientes a 12, 24, 36 y 60 meses.<sup>28</sup>

Otro estudio multicéntrico, de cohortes retrospectivas, quiso evaluar el beneficio de las dosis aceleradas en el contexto de CUCI severa (dos dosis de 5 mg/kg en menos de siete días o 10 mg/kg en la primera dosis con la segunda en dos semanas) y lo comparó con la dosis estándar.

Se incluyeron 29 pacientes en el grupo de dosis acelerada y 102 pacientes en el grupo estándar, y en el análisis ajustado se encontraron tasas de colectomía a 30 días (57 vs. 27%,  $p = 0.048$ ) y de colectomía al inicio de la atención (53 vs. 23%,  $p = 0.045$ ) más altas en el grupo de dosis estándar, en comparación con el grupo con dosis acelerada, pero no hubo diferencias en la tasa global de colectomía, incluyendo el largo plazo (57 vs. 31%;  $p = 0.09$ ).

No hubo diferencias en la estancia hospitalaria ni en la tasa de infecciones.<sup>29</sup> Un metaanálisis reciente no demostró diferencias en cuanto a las tasas de colectomía a corto o largo plazo al comparar la dosis estándar con la dosis acelerada.<sup>30</sup>

Otros RCT aleatorizaron a los pacientes con CUCI severa refractaria a los esteroides a recibir ciclosporina vs. IFX, y encontraron resultados similares entre ambas moléculas en cuanto a la falla terapéutica, la respuesta clínica y la necesidad de colectomía.<sup>21,31</sup>

Se han realizado metaanálisis tanto de RCT como de estudios observacionales, en los cuales se ha demostrado el beneficio tanto de la ciclosporina como del IFX en el contexto de la CUCI grave, sin diferencias significativas entre ambas molé-

culas en los RCT; sin embargo, en los estudios observacionales el IFX mostró mejores resultados tanto en la respuesta a corto plazo como en la tasa de colectomía a 12 meses.<sup>32,33</sup>

Otros estudios observacionales y metaanálisis encontraron un impacto en variables como la reducción de las tasas de hospitalización,<sup>34,35</sup> la cicatrización de la mucosa,<sup>36</sup> la sobrevida libre de enfermedad y la reducción de las tasas de colectomía.<sup>37</sup> Gracias a esta evidencia, las guías del *American College of Gastroenterology* (ACG) y de la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) recomiendan el uso de IFX en los pacientes con CUCI de moderada a severa para inducir y mantener la remisión, así como en los criterios de dependencia de los esteroides o con refractariedad al manejo convencional con 5-ASA e inmunosupresores.

También recomiendan su uso de manera combinada con azatioprina; esta es una recomendación fuerte con calidad de la evidencia moderada. De igual manera, sugieren el uso de IFX como terapia de rescate en los pacientes con CUCI aguda severa con refractariedad de tres a cinco días de terapia con esteroides intravenosos (recomendación fuerte, con moderada calidad de evidencia).<sup>38,39</sup>

## INFLIXIMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Igual que en la CUCI, varios RCT demostraron el beneficio del IFX en la EC, y encontraron una eficacia tanto para lograr una respuesta como una remisión clínica, así como la disminución del drenaje o el cierre de las fístulas perianales<sup>1,40-44</sup> (cuadro 9-2). El ACCENT-I fue un RCT realizado en los pacientes con EC de moderada a severa, a los cuales se les administró IFX a razón de 5 mg/kg por vía intravenosa en la semana 0 y más tarde fueron aleatorizados a placebo, a dosis de 5 o 10 mg/kg de IFX en la segunda y las sexta semanas, y luego cada ocho semanas hasta la semana 54; 58% de los pacientes respondieron a una dosis de IFX al cabo de dos semanas. A las 30 semanas, 39% (dosis de 5 mg/kg) y 45% (dosis de 10 mg/kg) tuvieron una respuesta al uso de IFX, en comparación con 21% del grupo de placebo ( $p = 0.0002$ ). La tasa de efectos adversos graves fue similar en ambos grupos.<sup>41</sup> El ACCENT-II, que también fue un RCT, incluyó a pacientes con EC y al menos una o más fístulas abdominales o perianales de al menos tres meses de duración; a ellos se les suministró IFX en dosis de 5 mg/kg a las semanas 0, 2 y 6. Luego fueron aleatorizados para continuar con IFX o recibir placebo hasta la quincuagésima cuarta semana. El desenlace primario fue el tiempo para perder la respuesta, que fue significativamente mayor en los pacientes que continuaron con IFX, en comparación con aquellos que iniciaron el consumo de placebo ( $> 40$  semanas vs. 14 semanas;  $p < 0.001$ ). Se logró detener el

**Cuadro 9–2. Ensayos clínicos controlados en enfermedad de Crohn**

N	Sem	Medicamento	Respuesta clínica (%)	EAG (%)	Referencia
108	12	Placebo (n = 25)	12	NR	Targan y col. <sup>1</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 27)	48		
		IFX 10 mg/kg (n = 28)	29		
		IFX 20 mg/kg (n = 28)	46		
94	18	Placebo (n = 31)	26	NR	Present y col. <sup>40</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 31)	68		
		IFX 10 mg/kg (n = 32)	56		
335	54	Placebo (n = 110)	21	29	Hanauer y col. <sup>41</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 113)	39	28	
		IFX 10 mg/kg (n = 112)	45	22	
195	54	Placebo (n = 99)	23	23	Sands y col. <sup>42</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 96)	46	14	
113	54	Tiopurinas más placebo (n = 56)	22	5	Lemman y col. <sup>43</sup>
		Tiopurinas más IFX 5 mg/kg (n = 57)	38	5	
508	30	AZA 2.5 mg/kg (n = 170)	30	27	Colombel y col. <sup>44</sup>
		IFX 5 mg/kg (n = 169)	44	18	
		AZA 2.5 mg/kg más IFX 5 mg/kg (n = 169)	57	15	

Sem: semanas de seguimiento; N: número de pacientes; EAG: eventos adversos graves; NR: no registrados; AZA: azatioprina; IFX: infliximab. Tomado de la referencia 35.

drenaje a través de las fístulas en 36% de los pacientes con IFX vs. 19% del grupo placebo ( $p = 0.009$ ); este desenlace fue medido a la quincuagésima cuarta semana.<sup>42</sup> Otro RCT, el *Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn Disease* (SONIC), comparó la eficacia del IFX, la azatioprina o la terapia combinada (IFX más azatioprina) en un total de 508 pacientes con EC de moderada a severa para terapia biológica o con inmunosupresores. Se administró IFX en dosis de 5 mg/kg vs. azatioprina a razón de 2.5 mg/kg o la combinación de ambos medicamentos. En este estudio se demostró que la comboterapia tenía una mayor eficacia en el logro de la remisión clínica libre de esteroides y la cicatrización de la mucosa, en comparación tanto con el IFX como con la azatioprina como monoterapias, con una incidencia similar de eventos adversos graves en los tres grupos después de 50 semanas. Hay que destacar que la presencia de reacciones infusionales fue menor en el grupo de la terapia combinada, en comparación con el grupo de IFX (5 vs. 16%,  $p < 0.001$ ).<sup>44</sup> Un metaanálisis que compiló los resultados de los RCT descritos demostró que el uso de IFX reduce las tasas de hospitalización y cirugía en la EC.<sup>36</sup>

Aparte de los estudios pivote se han desarrollado otro tipo de estudios para evaluar el beneficio del IFX en la EC. Un estudio con datos de la vida real y un seguimiento a 55 meses encontró que sólo 10% de los pacientes tuvieron falla primaria al tratamiento con IFX y que 64% de los respondedores iniciales mantenían

una respuesta en el tiempo de seguimiento. Eso sí, casi la mitad de estos pacientes con respuesta inicial requirieron ajustes en la dosis, acortamiento de la infusión (19.7%) o aumento de la dosis a 10 mg/kg o reinducción (26.3%), o ambos (3.8%). El efecto adverso más común fue la reacción infusional, descrita en 4% de los pacientes.<sup>45</sup> Los estudios retrospectivos han encontrado que la duración promedio del tratamiento con IFX como primera línea es de 2.4 a 3.6 años, con falla primaria al medicamento en 24.9% de los pacientes. De aquellos con una respuesta inicial 62% requirieron optimización de la dosis, con una mediana a las 41 semanas.<sup>21</sup> Factores como la duración de la enfermedad mayor de un año, la localización ileal (L1), el uso previo de anti-TNF, la anemia y el requerimiento de optimización de la dosis durante el primer año fueron factores de predicción de falla al manejo con IFX en la EC.<sup>46,47</sup> Las guías de la ECCO y la ACG recomiendan el uso de IFX para inducir y mantener la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa (inclusive en EC fulminante), así como alientan la combinación con tiopurinas. En el contexto de la EC fistulizante consideran que el IFX constituye el manejo de primera línea, particularmente en los pacientes con fístulas perianales complejas (recomendación fuerte, con bajo nivel de evidencia), enterocutáneas y enterovaginales; eso sí, aclaran que en estas situaciones no hay un efecto aditivo al uso de tiopurinas.<sup>48,49</sup>

## **INFLIXIMAB EN SITUACIONES ESPECIALES**

### **Infliximab y cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Los reportes iniciales demostraron un aparente riesgo de complicaciones posquirúrgicas en los pacientes con CUCI y con EC que habían sido expuestos a IFX (particularmente en menos de tres meses antes de ser llevados a cirugía), incluyendo morbilidad posoperatoria, infecciones locales (peritonitis y abscesos intraabdominales, entre otros) o sistémicas (bacteremia y neumonía, entre otros), así como complicaciones en la bolsa ileoanal.<sup>50-52</sup> El estudio PUCINNI, una cohorte prospectiva de 955 pacientes con EII llevados a cirugía, encontró que las tasas de infección fueron similares en los pacientes expuestos a anti-TNF durante las 12 semanas previas a la cirugía, en comparación con aquellos sin la exposición a estos medicamentos (20 vs. 19.4%;  $p = 0.80$ ), así como en la infección del sitio quirúrgico (11.5 vs. 12.4%;  $p = 0.70$ ) o fístulas anastomóticas, lo cual llevó a concluir que el uso preoperatorio de anti-TNF no eran un factor independiente asociado a infecciones posquirúrgicas.<sup>53</sup> Estos hallazgos fueron confirmados en un metaanálisis reciente en los pacientes con EC.<sup>54</sup> Las guías de la ECCO sugieren que con la evidencia disponible la terapia con IFX y demás anti-TNF no aumenta

el riesgo de complicaciones posquirúrgicas en la EC y su suspensión antes de la cirugía no es mandatoria.<sup>55</sup>

Es bien sabido que de los pacientes con EC llevados a cirugía hasta 90% pueden mostrar recurrencia en el neóleon terminal en los estudios endoscópicos en los siguientes 12 meses después de la cirugía.<sup>56</sup> Se han definido criterios de alto riesgo de recurrencia que establecen el beneficio de la farmacoterapia profiláctica temprana que reduce el riesgo de recurrencia posquirúrgica, y en este grupo de pacientes los anti-TNF y las tiopurinas parecen ser los medicamentos de elección.<sup>57,58</sup> El estudio PREVENT demostró menores tasas de recurrencia endoscópica posquirúrgica a la septuagésima sexta semana en los pacientes tratados con IFX, en comparación con los que consumieron placebo (22.4 vs. 51.3%,  $p < 0.001$ ), aunque sin diferencias en la recurrencia clínica.<sup>59</sup> Los metaanálisis recientes sugieren que tanto el IFX como el adalimumab son superiores al manejo estándar para la prevención de las recurrencias posquirúrgicas.<sup>60,61</sup> Las guías del ACG para el manejo de la EC recomiendan el uso de terapia anti-TNF, entre ellos el IFX, a las cuatro semanas del posoperatorio en los pacientes con EC con alto riesgo de recurrencia.<sup>49</sup>

## Reservoritis

De los pacientes con CUCI llevados a colectomía total y reconstrucción con reservorio ileoanal 40% desarrollarán síntomas de reservoritis aguda en el primer año; la mayoría responderán al manejo con antibióticos (p. ej., ciprofloxacino durante 14 días), pero hasta 19% desarrollarán una reservoritis crónica dependiente de antibióticos, que se define por la presencia de al menos cuatro episodios de reservoritis recurrente por año.<sup>62</sup> En este tipo de pacientes una de las estrategias a considerar es el uso de IFX como terapia que logre la cura de la mucosa y la mejoría de los síntomas derivados de la reservoritis. Varios estudios, la mayoría observacionales, han demostrado buenas tasas de respuesta clínica con IFX (entre 74 y 88%), la cual es sostenida en el tiempo, inclusive si han estado expuestos a anti-TNF antes de la reconstrucción;<sup>63-65</sup> estos hallazgos fueron replicados en un metaanálisis reciente,<sup>66</sup> en el que también se demostró el beneficio del IFX como terapia para las complicaciones de tipo Crohn-like en el reservorio ileoanal.<sup>66,67</sup>

## CONCLUSIONES

El impacto de la terapia biológica en los pacientes con EII ha sido muy importante, pues desde la introducción del IFX, hace más de 20 años, su impacto ha sido

positivo. Su mayor beneficio se logra con una selección adecuada de pacientes con alta probabilidad de respuesta según su perfil clínico. En esta revisión se demuestra su beneficio en los pacientes con CUCI y EC de moderadas a graves con la presencia de complicaciones, como enfermedad fistulizante, colitis aguda severa y reservoritis, entre otras. Está claro que su efecto se potencia con los medicamentos, como las tiopurinas, razón por la cual en la mayoría de los casos se debería procurar su uso como terapia combinada. Existen evidencias recientes que demuestran un beneficio adicional en la tasa de hospitalizaciones, la colectomía y la cicatrización de la mucosa. Se requerirán nuevos estudios controlados que demuestren un efecto en estos indicadores, así como en la combinación con otras terapias biológicas o con pequeñas moléculas.

## REFERENCIAS

1. **Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH et al.:** A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(15):1029–1035.
2. **Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR:** Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(8):989–997.
3. **Mitoma H, Horiuchi T, Tsukamoto H, Ueda N:** Molecular mechanisms of action of anti-TNF- $\alpha$  agents—Comparison among therapeutic TNF- $\alpha$  antagonists. *Cytokine* 2018;101:56–63.
4. **Guo Y, Lu N, Bai A:** Clinical use and mechanisms of infliximab treatment on inflammatory bowel disease: a recent update. *BioMed Res Int* 2013;2013:1–9.
5. **Suenaert P, Bulteel V, Lemmens L, Noman M, Geypens B et al.:** Anti-tumor necrosis factor treatment restores the gut barrier in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2000–2004.
6. **Schinzari F, Armuzzi A, De Pascalis B, Mores N, Tesauro M et al.:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(1):70–76.
7. **Atreya I, Atreya R, Neurath MF:** NF- $\kappa$ B in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 2008;263(6):591–596.
8. **Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, Geboes K, van Assche G et al.:** Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(4):463–473.
9. **Ljung T, Axelsson LG, Herulf M, Lundberg JO, Hellström PM:** Early changes in rectal nitric oxide and mucosal inflammatory mediators in Crohn's colitis in response to infliximab treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(8):925–932.
10. **Olsen T, Cui G, Goll R, Husebekk A, Florholmen J:** Infliximab therapy decreases the levels of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  mRNA in colonic mucosa of ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(6):727–735.
11. **Agnholt J, Kelsen J, Brandsborg B, Jakobsen NO, Dahlerup JF:** Increased production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in Crohn's disease—a possible target for infliximab treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16(7):649–655.
12. **Van den Brande JMH, Braat H, van den Brink GR, Versteeg HH, Bauer CA et al.:** Infli-

- ximab but not etanercept induces apoptosis in lamina propria T-lymphocytes from patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(7):1774-1785.
13. **Ten Hove T, van Montfrans C, Peppelenbosch MP, van Deventer SJH:** Infliximab treatment induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes in Crohn's disease. *Gut* 2002;50(2):206-211.
  14. **Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cinque B, Millimaggi D, Morera R et al.:** Defective mucosal T cell death is sustainably reverted by infliximab in a caspase-dependent pathway in Crohn's disease. *Gut* 2004;53(1):70-77.
  15. **Veltkamp C, Anstaett M, Wahl K, Möller S, Gangl S et al.:** Apoptosis of regulatory T lymphocytes is increased in chronic inflammatory bowel disease and reversed by anti-TNF- $\alpha$  treatment. *Gut* 2011;60(10):1345-1353.
  16. **Fleming BD, Mosser DM:** Regulatory macrophages: setting the threshold for therapy. *Eur J Immunol* 2011;41(9):2498-2502.
  17. **Scaldaferri F, Vetrano S, Sans M, Arena V, Straface G et al.:** VEGF-A links angiogenesis and inflammation in inflammatory bowel disease pathogenesis. *Gastroenterology* 2009;136(2):585-595.e5.
  18. **Di Sabatino A, Pender SLE, Jackson CL, Prothero JD, Gordon JN et al.:** Functional modulation of Crohn's disease myofibroblasts by anti-tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007;133(1):137-149.
  19. **Kierkus J, Dadalski M, Szymanska E, Oracz G, Wegner A et al.:** The impact of infliximab induction therapy on mucosal healing and clinical remission in Polish pediatric patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(5):495-500.
  20. **Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A et al.:** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353(23):2462-2476.
  21. **Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y et al.:** Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet Lond Engl* 2012;380(9857):1909-1915.
  22. **Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H:** Low-dose infliximab for induction and maintenance treatment in Chinese patients with moderate to severe active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2015;49(7):582-588.
  23. **Lichtenstein GR, Diamond RH, Wagner CL, Fasanmade AA, Olson AD et al.:** Clinical trial: benefits and risks of immunomodulators and maintenance infliximab for IBD-subgroup analyses across four randomized trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(3):210-226.
  24. **Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C et al.:** Infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis: effectiveness and predictors of clinical and endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(5):1065-1072.
  25. **Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB et al.:** Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(2):392-400.e3.
  26. **Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y, Valats JC, Bismuth M et al.:** Systematic review with meta-analysis: infliximab and immunosuppressant therapy vs. infliximab alone for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(7):603-612.
  27. **Järnerot G, Hertvig E, Friis LI, Blomquist L, Karlén P et al.:** Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128(7):1805-1811.
  28. **Monterubbianesi R, Aratari A, Armuzzi A, Daperno M, Biancone L et al.:** Infliximab



- three-dose induction regimen in severe corticosteroid-refractory ulcerative colitis: early and late outcome and predictors of colectomy. *J Crohns Colitis* 2014;8(8):852–858.
29. **Sebastian S, Myers S, Argyriou K, Martin G, Los L et al.:** Infliximab induction regimens in steroid-refractory acute severe colitis: a multicentre retrospective cohort study with propensity score analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(6):675–683.
  30. **Nalagatla N, Falloon K, Tran G, Borren NZ, Ávalos D et al.:** Effect of accelerated infliximab induction on short- and long-term outcomes of acute severe ulcerative colitis: a retrospective multicenter study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(3):502–509.e1.
  31. **Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y et al.:** Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. *Gut* 2018;67(2):237–243.
  32. **Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG 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(4):477–491.
  33. **Szemes K, Soós A, Hegyi P, Farkas N, Eros A et al.:** Comparable long-term outcomes of cyclosporine and infliximab in patients with steroid-refractory acute severe ulcerative colitis: a meta-analysis. *Front Med* 2019;6:338.
  34. **Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin BL, Ananthakrishnan AN:** Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalization and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(1):3–13.
  35. **Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L et al.:** Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;10:2040622319838443.
  36. **Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin BL, 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(10):1291–1302.
  37. **Moore SE, McGrail KM, Peterson S, Raval MJ, Karimuddin AA et al.:** Infliximab in ulcerative colitis: the impact of preoperative treatment on rates of colectomy and prescribing practices in the province of British Columbia, Canada. *Dis Colon Rectum* 2014;57(1):83–90.
  38. **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.
  39. **Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K et al.:** Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2. Current management. *J Crohns Colitis* 2017;11(7):769–784.
  40. **Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L et al.:** Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340(18):1398–1405.
  41. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S et al.:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet Lond Engl* 2002;359(9317):1541–1549.
  42. **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG et al.:** Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876–885.
  43. **Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL et al.:** Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130(4):1054–1061.
  44. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A et al.:** Infliximab,

- azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010;362(15): 1383–1395.
45. **Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Arijis I et al.:** Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009;58(4):492–500.
  46. **Billiet T, Cleynen I, Ballet V, Ferrante M, van Assche G et al.:** Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(7):673–683.
  47. **Olivera P, Thiriet L, Luc A, Baumann C, Danese S et al.:** Treatment persistence for infliximab versus adalimumab in Crohn's disease: a 14-year single-center experience. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(6):976–985.
  48. **Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP et al.:** ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):4–22.
  49. **Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB et al.:** ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):481–517.
  50. **Kopylov U, Ben HS, Zmora O, Eliakim R, Katz LH:** Anti-tumor necrosis factor and post-operative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(12):2404–2413.
  51. **Brouquet A, Maggiori L, Zerbib P, Lefevre JH, Denost Q et al.:** Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of postoperative morbidity after surgery for ileocolonic Crohn disease: results of a prospective nationwide cohort. *Ann Surg* 2018;267(2):221–228.
  52. **Kulaylat AS, Kulaylat AN, Schaefer EW, Tinsley A, Williams E et al.:** Association of preoperative anti-tumor necrosis factor therapy with adverse postoperative outcomes in patients undergoing abdominal surgery for ulcerative colitis. *JAMA Surg* 2017;152(8): e171538.
  53. **Cohen BL, Fleshner P, Kane SV:** Anti-tumor necrosis factor therapy is not associated with post-operative infection: results from prospective cohort of ulcerative colitis and Crohn's disease patients undergoing surgery to identify risk factors for postoperative infection I (Puccini). *Gastroenterology* 2019;156:S–80.
  54. **Xu Y, Yang L, An P, Zhou B, Liu G:** Meta-analysis: the influence of preoperative infliximab use on postoperative complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(2): 261–269.
  55. **Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J et al.:** ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(2):155–168.
  56. **Greenstein AJ, Sachar DB, Pasternack BS, Janowitz HD:** Reoperation and recurrence in Crohn's colitis and ileocolitis crude and cumulative rates. *N Engl J Med* 1975;293(14): 685–690.
  57. **Barnes EL, Lightner AL, Regueiro M:** Perioperative and postoperative management of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18 (6):1356–1366.
  58. **Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepúlveda AR et al.:** Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136(2):441–450.
  59. **Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA et al.:** Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150(7):1568–1578.
  60. **Burr NE, Hall B, Hamlin PJ, Selinger CP, Ford AC et al.:** Systematic review and network

- meta-analysis of medical therapies to prevent recurrence of post-operative Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019;13(6):693–701.
61. **Erős A, Farkas N, Hegyi P, Szabó A, Balaskó M et al.:** Anti-TNF- $\alpha$  agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2019;51(8):1086–1095.
  62. **Shen B:** Pouchitis: what every gastroenterologist needs to know. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(12):1538–1549.
  63. **Kelly OB, Rosenberg M, Tyler AD, Stempak JM, Steinhart AH et al.:** Infliximab to treat refractory inflammation after pelvic pouch surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):410–417.
  64. **Robbins L, Zaghiyan KN, Melmed GY:** Sa1152 do anti-TNF agents work in ulcerative colitis patients with *de novo* Crohn's disease who failed anti-TNF therapy before ileal pouch–anal anastomosis? *Gastroenterology* 2015;148:S–241.
  65. **Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, Baert F, Holvoet J 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):243–249.
  66. **Huguet M, Pereira B, Goutte M, Goutorbe F, Dubois A et al.:** Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease–like complications of the pouch after ileal pouch–anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(2):261–268.
  67. **Colombel JF, Ricart E, Loftus EV, Tremaine WJ, Young FT et al.:** Management of Crohn's disease of the ileoanal pouch with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2239–2244.

---

## Adalimumab en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Lucía Secondo, Ximena Pazos, Ximena Rodríguez, Beatriz Iade*

### INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria que tiene un papel relevante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

El adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante enteramente humano que se une al TNF- $\alpha$  con gran afinidad y neutraliza su actividad biológica. Su vida media es de 12 a 14 días, y se administra de manera subcutánea.

### ADALIMUMAB EN ENFERMEDAD DE CROHN

#### Estudios pivotaes

La terapia con adalimumab se encuentra aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicine Agency* (EMA) para enfermedad de Crohn (EC) desde el año 2007.<sup>1,2</sup>

Los estudios en los que se basaron para su aprobación fueron el CLASSIC 1,<sup>3</sup> ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego controlado por placebo con distintos rangos de inducción, en el que se evaluaron 299 pacientes con EC de mode-

rada a grave (CDAI  $\geq 220$  y  $\leq 450$ ) sin terapia previa con anti TNF que recibieron terapia de inducción a las semanas 0 y 2, dosis de 40/20, 80/40 y 160/80 mg, evaluándose como objetivo primario la remisión clínica evaluada por el CDAI  $< 150$  en la semana 4. Sólo el grupo que recibió la dosis 160/80 mg logró una eficacia significativa (36% frente a 12% del grupo placebo,  $p = 0.001$ ). El CLASSIC 2<sup>4</sup> fue un estudio multicéntrico que se diseñó para evaluar el mantenimiento de la remisión. En este estudio 55 pacientes que lograron la remisión en la semana 4 en el CLASSIC 1 se aleatorizaron para recibir placebo, ADA 40 mg cada dos semanas o ADA 40 mg cada semana durante 56 semanas; los pacientes que no habían logrado la remisión se incluyeron en un brazo abierto con ADA 40 mg cada dos semanas. En ambos grupos se dio la opción a aumentar a 40 mg cada semana en caso de brote o no respuesta a la dosis cada dos semanas.

De la cohorte aleatorizada 79% de los que recibieron ADA 40 mg cada dos semanas y 83% de los que recibieron 40 mg semanal mantuvieron la remisión *vs.* 44% del grupo placebo ( $p < 0.05$ ). De los 204 pacientes del grupo abierto 46% se mantuvieron en remisión a la semana 56 (49% de los que recibieron 40 mg cada dos semanas, 42% de los que la recibieron semanalmente).

La tasa de eventos adversos serios fue baja y similar a la del placebo.

El estudio GAIN<sup>5</sup> tuvo como objetivo evaluar la eficacia de adalimumab para lograr la remisión en pacientes con EC intolerantes o que perdieron respuesta a infliximab. Se incluyeron 325 pacientes con EC de moderada a grave que fueron aleatorizados a recibir inducción de adalimumab 160/80 mg a las semanas 0 y 2 o placebo. A la semana 4 32% de los pacientes con adalimumab *vs.* 7% lograron la remisión ( $P < 0.001$ ).

El estudio CHARM 6, un ensayo multicéntrico de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, evaluó la eficacia y la seguridad de adalimumab en el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con EC de moderada a grave a las semanas 26 y 56.

En una primera visita 854 pacientes recibieron adalimumab 80 mg en la semana 0, seguido de 40 mg en la semana 2, y de ellos 778 fueron aleatorizados en la semana 4 en tres grupos: adalimumab 40 mg cada dos semanas, 40 mg cada semana o placebo, y estratificados según la respuesta a la inducción (disminución de  $\geq 70$  CDAI con respecto al basal) y si previamente habían o no recibido anti-TNF.

Un total de 505 pacientes (59%) completaron las 56 semanas. El porcentaje de pacientes en remisión (CDAI  $\leq 150$ ) en las semanas 26 y 56 fue mayor en los grupos tratados con ADA *vs.* placebo; 40, 47 y 17% a las 26 semanas y 36, 41 y 12% a las 56 semanas para el grupo ADA 40 mg cada dos semanas o semanal *vs.* placebo, respectivamente,  $p < 0.001$

Los resultados de este ensayo confirman que adalimumab es más efectivo que el placebo en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en pacientes con EC de moderada a grave que inicialmente respondieron a adalimumab.

## **Enfermedad de Crohn fistulizante**

En cuanto a la enfermedad de Crohn (EC) fistulizante, si bien no existe ningún ensayo clínico que haya evaluado como objetivo primario la eficacia de adalimumab en dicha entidad, en el estudio CHARM el adalimumab fue más eficaz que placebo en el cierre de fístulas (33% frente a 13%). Además, este cierre se mantuvo a largo plazo (75% a los dos años de inicio del tratamiento).<sup>6</sup>

## **Mantenimiento a largo plazo**

El estudio ADHERE<sup>7</sup> tuvo como objetivo evaluar el efecto a largo plazo de la terapia con adalimumab a los dos años en un ensayo abierto, como una extensión del ensayo CHARM, e incluyó a 467 pacientes. Un total de 84.1% de los pacientes que recibieron adalimumab en el ensayo CHARM mantuvieron remisión hasta el final del estudio ADHERE. Este estudio evidenció que la terapia con adalimumab puede mantener la remisión a largo plazo y disminuir la cantidad de hospitalizaciones en pacientes con EC de moderada a grave.

En distintos subanálisis de los estudios CHARM, ADHERE y GAIN<sup>8,9</sup> se pudo demostrar la eficacia del tratamiento de mantenimiento en un seguimiento de hasta cuatro años, incluso en pacientes no respondedores a terapia previa con infliximab, y una reducción en el porcentaje de hospitalizaciones. En el estudio de Schreiber y col.<sup>10</sup> la tasa de remisión fue significativamente mayor en el subgrupo con una duración < 2 años vs.  $\geq$  5 años, y presentaron un menor número de hospitalizaciones; en cambio, los efectos adversos fueron mayores en los de mayor duración de la EC. Panaccione y col.<sup>11</sup> reportan una relación inversa en las tasas de remisión tanto en la inducción como en el mantenimiento y la duración de la enfermedad, sugiriendo un potencial beneficio en el inicio precoz del tratamiento.

## **Curación mucosa**

La curación de la mucosa se ha propuesto como una meta del tratamiento de la EII. El estudio EXTEND evaluó en la semana 52 el porcentaje de curación de la mucosa obtenida tras el inicio del tratamiento, demostrándose que 24.2% de los pacientes tratados con adalimumab lograron curación frente a 0% de los pacientes tratados con placebo.<sup>12</sup>

La terapia anti-TNF con adalimumab induce curación de la mucosa en pacientes con EC, y se asocia con remisión libre de esteroides, reducción de los procedimientos quirúrgicos y hospitalizaciones y mejora en la calidad de vida.

En el estudio CHARM se observó que el riesgo de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas asociadas a las complicaciones de la EC fue significativamente menor respecto al grupo placebo.<sup>9</sup>

## **Asociación con inmunosupresores**

En cuanto a si la terapia con adalimumab de mantenimiento debería ser realizada en concomitancia con otros inmunosupresores, no está del todo establecido. Mientras algunos estudios han sugerido que el tratamiento combinado durante los seis primeros meses mejora la respuesta a adalimumab y disminuye la necesidad de optimización del tratamiento a largo plazo, otros estudios no han podido demostrar este beneficio.<sup>13</sup>

Mientras se plantea que la terapia combinada es superior a la monoterapia frente a la respuesta y remisión clínica, curación de mucosa y remisión libre de esteroides, aún existen dudas sobre la eficacia a largo plazo de esta estrategia terapéutica y de la seguridad de combinar dos inmunosupresores por un periodo indefinido.<sup>14</sup> Un estudio prospectivo aleatorizado de Matsumoto y col.<sup>15</sup> comparó el uso de adalimumab como monoterapia *versus* su administración de manera combinada con tiopurinas. Se incluyeron 176 pacientes que fueron divididos en dos grupos; uno recibió monoterapia con adalimumab y el otro grupo recibió terapia concomitante con azatioprina, con un seguimiento durante 26 semanas. No se observaron diferencias en la eficacia clínica entre ambos grupos.

## **Comparación de distintos anti-TNF en enfermedad de Crohn**

Los estudios CLASSIC 1 y 2, así como el estudio ADHERE, fueron agrupados junto a otros estudios en un metaanálisis por Stidham y col.,<sup>16</sup> en el que se compara la respuesta entre grupos de reciben infliximab, adalimumab y certolizumab. Se realizó un seguimiento durante 24 a 30 semanas. La remisión clínica se definió como un CDAI menor de 150. El mantenimiento de la remisión global fue de 2.06 (IC 95% de 1.59 a 2.82) para el tratamiento con adalimumab.

No hay trabajos disponibles que comparen la eficacia de diferentes biológicos para inducción y mantenimiento para el EC.<sup>17</sup>

## **ADALIMUMAB EN COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

### **Estudios pivotaes**

El estudio ULTRA 1<sup>18</sup> fue el primer estudio multicéntrico, aleatorizado, doble

ciego, controlado con placebo y de fase 3 para determinar la eficacia y la seguridad de adalimumab en la inducción de remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) de moderada a grave sin terapia previa con anti-TNF. Incluyó a 390 pacientes ambulatorios con CUCI de moderada a grave, según el score de Mayo, incluyendo el subscore endoscópico, que no respondieron a corticoides y/o inmunosupresores. Fueron aleatorizados para recibir tratamiento con adalimumab 160/80, 80/40 mg o placebo. El objetivo primario fue la remisión clínica (score de Mayo  $< 2$  sin ningún subscore individual  $> 1$ ) evaluada a la semana 8. El grupo tratado con adalimumab 160/80 mg logró el objetivo en 18.5 *versus* 9.2% del grupo placebo ( $p = 0.31$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el placebo y el grupo que recibió adalimumab 80/40 mg. Se observaron efectos adversos serios (EAS) en 7.6, 3.8 y 4.0% de los pacientes con adalimumab 160/80, 80/40 mg y placebo, respectivamente.

En el estudio ULTRA 2,<sup>19</sup> estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase 3, se evaluó la eficacia de adalimumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en 494 pacientes con CUCI de moderada a grave que recibieron esteroides e inmunosupresores orales. Los pacientes fueron estratificados según si previamente recibieron o no anti TNF. Los pacientes se asignaron a dos grupos: adalimumab 160 mg a la semana 0, 80 mg a la semana 2 y 40 mg cada dos semanas hasta la semana 52, o placebo. A la semana 12 los que presentaban una respuesta inadecuada podían recibir adalimumab en forma abierta, 40 mg cada dos semanas, con opción de optimizar a semanal si no respondían a la administración cada dos semanas. A la semana 8 lograron la remisión 16.5 *vs.* 9.3% de los que recibieron placebo ( $p = 0.02$ ) y en la semana 52 (17.3 y 8.5%;  $p = 0.01$ ). Además, 56% de los pacientes que recibían corticoides lograron suspenderlos antes de la semana 52. Los respondedores a la semana 8 presentaron remisión clínica a la semana 52 en 38.8% de los casos. Los pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF presentaron mayor tasa de remisión, tanto en la semana 8 (21.3 *versus* 9.2%) como en la semana 52 (22 *versus* 10.2%), respectivamente.

En Japón un ensayo clínico fase 2/3 doble ciego estudió a 273 pacientes *naive* a anti-TNF. Se dividieron en tres grupos, y de manera aleatorizada se administraron dosis de 80/40, 160/80 mg y placebo, sin hallar diferencias estadísticamente significativas en la remisión a la semana 8 entre los grupos que recibieron adalimumab comparados con el grupo placebo.<sup>20</sup>

El estudio ULTRA 3<sup>21</sup> fue una continuación de los estudios ULTRA 1 y ULTRA 2, donde se evaluó el mantenimiento a cuatro años en forma abierta. De los 600 pacientes del ULTRA 1 y 2 que fueron aleatorizados para adalimumab y analizados, 199 mantenían el tratamiento con adalimumab después de cuatro años, con porcentajes de 24.7% de remisión y 27.7% de cicatrización mucosa. De los pacientes que estaban en remisión según el score total de Mayo ( $n = 242$ ) a la



inclusión en el ULTRA 3, 63.6% se mantuvieron en remisión hasta el tercer año y 59.9% mantuvieron la curación mucosa.

Una revisión sistemática publicada en 2016 incluye tres ensayos clínicos que comparan adalimumab en pacientes *naïve* de anti TNF *versus* placebo. Se demostró que la terapia con adalimumab fue superior a placebo en la inducción de respuesta, mantenimiento de la remisión y curación mucosa.<sup>22</sup>

Ningún estudio con ADA incluye pacientes con CUCI grave que requieren internación y corticoides intravenosos.

## Estudios de vida real

El Grupo Italiano para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal estudió la eficacia de adalimumab en una cohorte de pacientes con CU tratados en 22 centros italianos. El criterio de valoración principal fue la remisión clínica en las semanas 4, 12, 24 y 54. Los objetivos secundarios fueron el retiro sostenido de esteroides, la remisión endoscópica y la necesidad de colectomía. Se incluyeron 88 pacientes, la mayoría de los cuales habían recibido anteriormente infliximab. Las tasas de remisión clínica fueron de 17, 28.4, 36.4 y 43.2% a las 4, 12, 24 y 54 semanas, respectivamente. Un total de 22 pacientes requirieron colectomía. La presencia de remisión clínica y de valores bajos de proteína C reactiva en la semana 12 fueron parámetros predictores de remisión clínica en la semana 54 (OR = 4.17; IC 95% de 2.36 a 19.44, y OR = 2.63; IC 95% de 2.32 a 14.94, respectivamente, para los mencionados factores predictores). El uso previo de inmunosupresores se asoció con una menor probabilidad de remisión clínica en la semana 54 (OR = 0.67; IC 95% de 0.08 a 0.66) y con una mayor tasa de colectomía (OR = 9.7; IC 95% de 1.46 a 9.07). Los autores concluyeron que adalimumab parece ser eficaz en pacientes con CUCI médicamente refractaria. Los pacientes que alcanzan la remisión temprana pueden esperar un mejor resultado a largo plazo.<sup>23</sup>

Otro estudio de vida real, retrospectivo, fue basado en los datos obtenidos del registro ENEIDA.<sup>24</sup> Se incluyeron 48 pacientes con CUCI tratados con adalimumab; 39 (81.3%) habían recibido previamente infliximab. Las tasas de respuesta en las semanas 12, 28 y 54 fueron 70.8, 43.2 y 35%, respectivamente. La respuesta al tratamiento previo con infliximab fue el único factor predictivo de respuesta a adalimumab en la semana 12, lograda en 90% de los que habían presentado remisión con infliximab, 53.8% de los que presentaron respuesta y 33.3% de los no respondedores primarios ( $p = 0.01$ ). Se requirió colectomía en 11 pacientes (22.9%) en un tiempo medio de 205 días. El único predictor independiente clínico de colectomía fue la falta de respuesta a adalimumab a la semana 12. Las tasas de colectomía fueron significativamente mayores en los no respondedores

(42.9%) en comparación con los respondedores (14.7%) ( $p = 0.035$ ). El tiempo de sobrevida libre de colectomía fue significativamente menor ( $p = 0.01$ ) en los no respondedores *versus* los respondedores.

Otros reportes de vida real mostraron el beneficio de adalimumab en pacientes con CUCI activa que previamente habían recibido infliximab, logrando remisión clínica en hasta 27% a corto plazo.<sup>25–27</sup>

En el estudio InspirAda,<sup>28</sup> un ensayo clínico internacional abierto fase 3 desarrollado en 20 países que incluyó a 463 pacientes con CUCI activa y fallo a tratamiento convencional que recibieron adalimumab por 26 semanas, se investigó la respuesta clínica, el costo del tratamiento, la satisfacción con el tratamiento, la calidad de vida y la productividad laboral. Los resultados de este estudio demostraron tasas de respuesta y remisión en los pacientes de CUCI de moderada a grave clínicamente significativas (67% respuesta, 71% remisión usando el *Simple Clinical Colitis Activity Index*). Según los datos que se desprenden del estudio InspirAda, el tratamiento con adalimumab mejora la calidad de vida y la satisfacción en los pacientes que reciben este tratamiento biológico. La productividad laboral, las actividades diarias, la disminución del ausentismo y el ahorro en costos médicos relacionados con la CUCI fueron altamente significativos, determinándose que permite el ahorro de recursos.

Un estudio retrospectivo en EUA con 380 pacientes con adalimumab y 424 con infliximab no encontró diferencias en la evolución de la enfermedad (tiempo hasta la remisión, sangrado, evacuaciones, ni en interrupción, optimización y cambio de fármaco).<sup>29</sup>

En un estudio poblacional en Corea se evaluó a 1 488 pacientes que recibían infliximab o adalimumab por primera vez (1 000 usaron infliximab y 488 usaron adalimumab). Durante un seguimiento de 2.1 años luego del inicio de la terapia biológica no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre usuarios de infliximab o adalimumab en cuanto a riesgo de cirugía (adalimumab vs. infliximab: *adjusted hazard ratio* (aHR) 1.22; IC 95% de 0.81 a 1.84), hospitalización (aHR 1.02; IC 95% de 0.81 a 1.28) y uso de corticosteroides (aHR 0.82; IC 95% de 0.56 a 1.19). Estos resultados tampoco sufrieron modificaciones cuando se analizaron los pacientes a los seis meses de inicio del tratamiento (aHR [IC 95%]: en cirugía 1.31 [de 0.82 a 2.11]; hospitalización, 1.02 [de 0.80 a 1.30]; uso de corticosteroides, 0.80 [de 0.54 a 1.18]); ni cuando se comparaba uso de anti-TNF como monoterapia o combinado.<sup>30</sup>

## Estudios comparativos entre biológicos

Un solo estudio compara dos biológicos. El estudio aleatorizado, doble ciego, fase 3 VARSITY,<sup>31</sup> publicado en 2019, comparó la remisión clínica a la semana

52 de pacientes con CUCI de moderada a grave tratados con adalimumab *versus* vedolizumab. Se enroló a 769 pacientes. Se observó a la semana 52 la remisión clínica en el grupo tratado con vedolizumab en 31.3% *versus* 22.5% de los pacientes en el grupo tratado con adalimumab ( $p = 0.006$ , IC 95%). En cuanto a la mejora endoscópica, se alcanzó en 39.7% del grupo tratado con vedolizumab en comparación con 27.7% en el grupo tratado con adalimumab ( $p < 0.001$ , IC 95%). No hubo diferencia significativa entre los grupos en la remisión clínica libre de esteroides.

## **EFFECTOS ADVERSOS**

Los efectos adversos serios son los que desencadenan la muerte o ponen en riesgo la vida, requieren hospitalización prolongada, generan incapacidad o requieren intervención médica.

Si bien los estudios pivotaes CLASSIC 1 y 2 y ULTRA 1, 2 y 3, que confirmaron la eficacia y seguridad de adalimumab para el tratamiento de inducción y mantenimiento en EC y CUCI, respectivamente, no mostraron en el seguimiento a uno y a cuatro años en ULTRA 3 aumento significativo de EAS comparados con el grupo que recibió placebo, debido al número limitado de pacientes incluidos en la valoración de la tasa de incidencia de los EAS, se toman en cuenta los estudios realizados para todas las indicaciones de ADA.

Las reacciones en el sitio de administración son el efecto adverso (EA) más frecuente en el tratamiento con adalimumab; se observa en aproximadamente 20% de los pacientes; sin embargo, en la mayoría de los casos son leves, transitorios y no impiden continuar con el tratamiento.<sup>32</sup>

### **Efectos adversos infecciosos**

Las infecciones son el EA más común luego de las reacciones del sitio de infusión y el EAS más frecuente.<sup>33</sup> El análisis publicado por Burmester y col.<sup>34</sup> evaluando los datos de seguridad de 77 ensayos clínicos de adultos en tratamiento con adalimumab por distintas patologías (29 967 individuos) encontró que la incidencia de infecciones era de 3.7/100 pacientes/años, y que en el subgrupo de pacientes con EII era de 6.8 y 3.5/100 pacientes/año en EC y CUCI, respectivamente. Este último dato concuerda con lo descrito previamente por Colombel y col. en un análisis realizado exclusivamente sobre enfermos con EII.<sup>33</sup>

Las infecciones más frecuentes son el absceso anal y el abdominal en la EC, mientras que en CUCI es la neumonía. Es de destacar que el aumento de infeccio-

nes serias es sobre todo a expensas de patógenos habituales. La incidencia de infecciones oportunistas (bacterianas o micóticas) diferentes de la tuberculosis es de 0.1 a 0.3/100 pacientes/años.

La tuberculosis merece mención aparte. Es una infección de alta prevalencia a nivel mundial y sobre todo en los países en desarrollo. El mantenimiento del estado quiescente depende del buen funcionamiento del sistema inmunitario con la formación de granulomas que aíslan al bacilo de Koch. El TNF está directamente vinculado al mantenimiento de los mismos y, por lo tanto, los fármacos que lo bloquean pueden desencadenar la reactivación de una tuberculosis latente.<sup>35</sup> Esto se confirma en análisis de ensayos clínicos, seguimiento *post marketing* y registros nacionales que observan un aumento del riesgo de tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF.<sup>36</sup>

Es por esto que las guías clínicas internacionales recomiendan la búsqueda sistemática de tuberculosis latente con QuantiFERON® y/o prueba tuberculínica cutánea más radiografía de tórax antes del inicio de tratamiento anti TNF, y el tratamiento profiláctico en caso de diagnóstico de tuberculosis latente.<sup>14,37</sup>

## Enfermedades neoplásicas

En estudios de gran envergadura y de largo periodo de evaluación (más de tres años) el número de casos de neoplasias malignas fue igual, en relación al esperado para pacientes de igual sexo y edad, si se excluyen el linfoma no Hodgkin y el cáncer de piel no melanoma.<sup>38</sup> La mortalidad tampoco fue mayor que la esperada, lo que indica de manera indirecta que no hay un número aumentado de neoplasias malignas en porcentajes significativos.

Aunque estos datos son tranquilizadores, existe una asociación confirmada entre el uso de anti-TNF y la aparición de linfomas, siendo el riesgo relativo (RR) de 3.23, aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo para cada paciente. Mención especial merece la aparición de un linfoma extremadamente raro, el linfoma T hepatoesplénico, de curso habitualmente rápido y fatal, que se ha vinculado a la asociación de anti-TNF e inmunosupresores (tiopurinas) en hombres jóvenes.<sup>39</sup>

Poco se conoce sobre el impacto *per se* de la enfermedad inflamatoria intestinal sobre el riesgo de cáncer de piel. Los tratamientos anti-TNF se han asociado a un aumento en el cáncer de tipo melanoma.<sup>40-42</sup>

## Enfermedades inmunitariamente mediadas

Se han descrito otros tipos de efectos adversos por activación de procesos inmunitariamente mediados aunque son infrecuentes, sobre todo la aparición sin ma-

nifestación clínica de autoanticuerpos, los síndromes *lupus-like* y las lesiones dermatológicas similares a la psoriasis. El desarrollo de procesos desmielinizantes del sistema nervioso central también se observa de manera infrecuente.

## Embarazo y lactancia

El adalimumab tiene la capacidad de atravesar la placenta a partir del segundo trimestre; sin embargo, este hecho no se ha visto asociado a complicaciones durante el embarazo y en el recién nacido. A su vez, aunque se excreta por la leche materna, son proteínas de gran tamaño que no se absorben por vía entérica, por lo que no se contraindica en la lactancia.

## BIOSIMILARES

La totalidad de los estudios pivotaes a los que nos hemos referido previamente y la mayoría de los trabajos científicos hechos hasta la fecha con adalimumab han sido realizados con el fármaco original. Sin embargo, desde el año 2016 existen laboratorios farmacéuticos que desarrolla fármacos biológicos altamente similares al original ya comercializado en términos de estructura, actividad biológica, eficacia clínica y perfil de seguridad e inmunogeneidad, llamados biosimilares.<sup>43-45</sup>

**Cuadro 10-1. Adalimumab, biosimilares aprobados por la EMA y la FDA**

<i>European Medicines Agency</i>			<i>Food and Drug Administration</i>		
<b>Nombre comercial</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Fecha autorización</b>	<b>Nombre comercial</b>	<b>Laboratorio</b>	<b>Fecha autorización</b>
Amsparity	Pfizer Europe MA EEIG	Feb/2020	Abrilada	Pfizer	Nov/2019
Halimotoz Hefiya	Sandoz	Jul/2018	Amjevita Cyltezo	Amgen Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals	Sept/2016 Ago/2017
Hyrimoz	Mylan SAS	Sept/2018	Hadlima	Samsung Bioepis	Jul/2019
Hulio			Hulio	Mylan Pharmaceuticals	Jul/2020
Idacio	Fresenius Kabi Deutschland	Abr/2019	Hyrimoz	Sandoz	Oct/2018
Imraldi	Samsung Bioepis NL BV	Ago/2017			

Las principales agencias reguladoras de medicamentos a nivel mundial y la Organización Mundial de la Salud han señalado los requisitos indispensables a cumplir.<sup>46-48</sup>

En el caso de adalimumab existen actualmente seis fármacos biosimilares autorizados por la FDA y siete autorizados por la EMA, como se muestra en el cuadro 10-1.

En todos los casos han tenido que demostrar su biosimilitud para ser autorizados. Es de señalar que los datos de eficacia clínica son obtenidos, en su gran mayoría, en poblaciones con artritis reumatoide y psoriasis, y se extrapola su efectividad a otras patologías, como la CUCI y la EC

## REFERENCIAS

1. *Ficha adalimumab de Food and Drug Administration*. 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/bla/2007/125057\\_S0089.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2007/125057_S0089.pdf).
2. *Ficha adalimumab de European Medicine Agency*. 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/humira>.
3. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M et al.**: Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-333.
4. **Sandborn W, Hanauer S, Rutgeerts P, Fedorak R, Lukas M et al.**: Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
5. **Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S, Colombel J et al.**: Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
6. **Colombel J, Sandborn W, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer S et al.**: Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
7. **Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q et al.**: Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1236-1247.
8. **Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S et al.**: Clinical benefit of long-term adalimumab treatment in patients with Crohn's disease following loss of response or intolerance to infliximab: 96-week efficacy data from GAIN/ADHERE trials. *J Crohns Colitis* 2018;12:930-938.
9. **Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S et al.**: Effects of adalimumab therapy on incidence of hospitalization and surgery in Crohn's disease: results from the CHARM study. *Gastroenterology* 2008.
10. **Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW et al.**: Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:213-221.
11. **Panaccione R, Löfberg R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Schreiber S et al.**: Efficacy and safety of adalimumab by disease duration: analysis of pooled data from Crohn's disease studies. *J Crohns Colitis* 2019;13(6):725-734.

12. **Colombel J, Rutgeerts P, Sandboorn W, Yang M, Camez A et al.:** Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414–422.
13. **Gisbert JP, Chaparro M:** Fármacos biológicos anti TNF y biosimilares. En: Hinojosa del Val J, Nos Mateu P: *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal*. 7ª ed. Ergon, 76–94.
14. **Yamamoto Furusho J, Bosques Padilla F, de Paula J, Galiano M, Ibáñez P:** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization. *Rev Gastroenterol Méx* 2017;82:46–84.
15. **Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H et al.:** Adalimumab monotherapy and a combination with azathioprine for Crohn's disease: a prospective, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2016;12:1259–1266.
16. **Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al.:** Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349–1362.
17. **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. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1291–1302.
18. **Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S et al.:** Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2011;60:780–787.
19. **Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G et al.:** Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142:257–265.
20. **Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T et al.:** Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2014;49:283–294.
21. **Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A et al.:** Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:414–422.
22. **Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS et al.:** Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *PLoS One* 2016;11:e0165435.
23. **Armuzzi A, Biancone L, Daperno M, Coli A, Pugliese D et al.,** Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease: Adalimumab in active ulcerative colitis: a “real-life” observational study. *Dig Liver Dis* 2013;45:738–743.
24. **García Bosch O, Gisbert JP, Cañas Ventura A, Merino O, Cabriada JL et al.:** Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome. *J Crohns Colitis* 2013;7:717–722.
25. **Aff W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EVJ, Faubion WA et al.:** Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1302–1307.
26. **Peyrin Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA:** Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol* 2007;13:2328–2332.
27. **Taxonera C, Estelles J, Fernández Blanco I, Merino O, Marín Jiménez I et al.:** Adali-

- mumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:340–348.
28. **Travis S, Feagan BG, Peyrin Biroulet L, Panaccione R, Danese S et al.:** Effect of adalimumab on clinical outcomes and health-related quality of life among patients with ulcerative colitis in a clinical practice setting: results from InspirADA. *J Crohns Colitis* 2017;11:1317–1325.
  29. **Sandborn WJ, Sakuraba A, Wang A, Macaulay D, Reichmann W et al.:** Comparison of real-world outcomes of adalimumab and infliximab for patients with ulcerative colitis in the United States. *Curr Opin Immunol* 2016;32:1233–1241.
  30. **Jung YS, Han M, Park S, Cheon JH:** Comparison of long-term outcomes of infliximab versus adalimumab in 1 488 biologic-naïve Korean patients with Crohn's disease. *Gut Liver* 2021;15:92–99.
  31. **Sands BE, Peyrin Biroulet L, Loftus EV Jr et al.:** Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1215–1226.
  32. Humira label. 2021. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2008/125057s0110lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/125057s0110lbl.pdf).
  33. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al.:** Long-term safety of adalimumab in clinical trials in adult patients with Crohn's disease or ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:219–228.
  34. **Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT et al.:** Long-term safety of adalimumab in 29 967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther* 2020;37:364–380.
  35. **Mezouar S, Diarra I, Roudier J, Desnues B, Mege JL:** Tumor necrosis factor-alpha antagonist interferes with the formation of granulomatous multinucleated giant cells: new insights into *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Front Immunol* 2019;10:1947.
  36. **Cantini F, Niccoli L, Goletti D:** Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014;91:47–55.
  37. **Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S et al.:** Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–468.
  38. **Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE:** Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(8):874–881.
  39. **Yamamoto Furusho JK, Bosques Padilla F, Daffra P, De Paula JA, Etchevers J et al.:** Special situations in inflammatory bowel disease: first Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCCO). *Rev Gastroenterol Méx* 2017;82:134–155.
  40. **Chakravarty EF, Michaud K, Wolfe F:** Skin cancer, rheumatoid arthritis, and tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol* 2005;32:2130–2135.
  41. **Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS et al.:** Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390–399.e1.
  42. **Annese V, Beaugerie L, Egan L, Biancone L, Bolling C et al.:** European evidence-based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015:945–965.
  43. European Medicine Agency: *Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals*. 2021. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Leaflet/2017/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Leaflet/2017/)



05/WC500226648.pdf.

44. *Guide for healthcare professionals about biosimilars: what they are and what scientific principles support their clinical development, approval and safety monitoring. US Food and Administration biosimilar and interchangeable products.* 2021. <https://www.fagov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.htm#biological>).
45. US Food and Administration: *Scientific consideration in demonstrating biosimilarity to a reference product. Guidance for industry.* 2021. <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm291128.pdf>.
46. World Health Organization: *Guidelines on evaluation of similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2.* 2016. Technical Report Series N° 1004. 2021. [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological\\_therapeutics/TRS\\_977\\_Annex\\_2.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/biological_therapeutics/TRS_977_Annex_2.pdf?ua=1).
47. World Health Organization: *Guidelines on evaluation of monoclonal antibodies as similar biotherapeutic products (SBPs), Annex 2.* 2009. Technical Report Series N° 977. [http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/WHO\\_TRS\\_1004\\_web\\_Annex\\_](http://www.who.int/biologicals/biotherapeutics/WHO_TRS_1004_web_Annex_).
48. European Medicine Agency. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema\\_group\\_types/ema\\_medicine/field\\_ema\\_med\\_status/authorised-36?search\\_api\\_views\\_fulltext=adalimumab](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36?search_api_views_fulltext=adalimumab) (<https://purplebooksearch.fda.gov/>).

---

## Empleo de certolizumab pegol en la enfermedad de Crohn

---

Jesús Gerardo López Gómez, Christian Navarro Gerrard

### INTRODUCCIÓN

El certolizumab pegol es un fragmento Fab pegilado y humanizado de un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>1</sup> A diferencia de otros anticuerpos monoclonales, como el infliximab o el adalimumab, no contiene la porción de fragmento cristalizable (Fc) que normalmente está presente en un anticuerpo completo, por lo que no permite la activación del complemento, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos o la apoptosis *in vitro*.<sup>2</sup>

El certolizumab pegol fue aprobado por la *Food Drug Administration* en abril de 2008 para el manejo de la enfermedad de Crohn (EC) con actividad de moderada a grave y en los pacientes que no han respondido al tratamiento convencional, como los corticosteroides y los inmunosupresores orales. La Agencia Europea de Medicamentos aprobó su utilización en marzo 2008 para la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave.<sup>3</sup> Finalmente, en México la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) autorizó el uso del certolizumab para la enfermedad de Crohn activa de moderada a severa en octubre de 2012.<sup>4</sup>

La vía de administración del certolizumab es subcutánea, en una dosis inicial recomendada para los pacientes adultos de 400 mg (administrada en dos inyecciones subcutáneas de 200 mg cada una) en las semanas 0, 2 y 4 como esquema de inducción a la remisión. En los pacientes en los que se obtiene una respuesta clínica favorable la dosis de mantenimiento recomendada es de 400 mg cada cuatro semanas.<sup>5</sup>

## EFICACIA Y SEGURIDAD

Cuatro trabajos fundamentales mostraron la eficacia del certolizumab pegol en el manejo de la enfermedad de Crohn:

- **PRECISE 1:** fue un estudio doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 662 pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave. Los pacientes fueron aleatorizados en el esquema de remisión con certolizumab vs. placebo en las semanas 0, 2 y 4, y después cada cuatro semanas. En la sexta semana la tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo tratado con certolizumab pegol (35%) que en el grupo con placebo (27%). En los pacientes con elevación de la proteína C reactiva las tasas de respuesta fueron superiores con el certolizumab pegol (37%) que con el placebo (26%).<sup>6</sup>
- **PRECISE 2:** fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo, que evaluó la eficacia del certolizumab pegol como terapia de mantenimiento en los pacientes con EC de moderada a grave. Los pacientes que respondieron a la terapia de inducción a la sexta semana fueron aleatorizados para recibir 400 mg de certolizumab pegol o placebo. El mantenimiento de la respuesta se observó en 62% del grupo tratado con certolizumab, en comparación con 34% del grupo placebo en la vigésima sexta semana ( $p < 0.001$ ). Este estudio demostró que la administración continua de certolizumab pegol fue superior a la administración de placebo en 64% de los pacientes con EC de moderada a severa.<sup>7</sup>

Un análisis *post hoc* de datos del estudio PRECISE 2 evaluó covariables —como el uso previo de anti-TNF— como factores de predicción de respuesta sostenida (índice de actividad de la EC, o CDAI,  $\leq 100$ ) y remisión (CDAI  $\leq 150$ ), y confirmó que la terapia de mantenimiento con certolizumab pegol es efectiva independientemente de la terapia previa con infliximab. En la vigésima sexta semana 44% de los pacientes que habían sido tratados con infliximab se beneficiaron de la terapia con certolizumab pegol como tratamiento de segunda línea, en comparación con 26% del grupo con placebo ( $p = 0.018$ ). En los pacientes sin tratamiento previo con infliximab la tasa de respuesta fue de 69% en el grupo con certolizumab pegol, en comparación con 40% del grupo con placebo ( $p < 0.001$ ).<sup>8</sup>

- **PRECISE 3:** fue un estudio de extensión abierto de los estudios PRECISE 1 y 2, que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del certolizumab pegol en la remisión de la EC durante el esquema de mantenimiento. De un total de 595 pacientes que ingresaron al estudio, 117 (20%) completaron siete años con el tratamiento. El medicamento fue bien tolerado y no se informó la presencia de neoplasias linfoproliferativas. Las tasas de remi-

sión clínica fueron  $\geq 68\%$ . El estudio concluyó que más de la mitad de los pacientes lograron la remisión, definida como un CDAI  $< 150$  puntos, en los siete años de seguimiento.<sup>9,10</sup>

- **PRECISE 4:** fue un estudio de extensión de PRECISE 2, que tuvo como objetivo determinar la eficacia del certolizumab pegol en los pacientes con enfermedad de Crohn activa que tuvieron una respuesta a la terapia de inducción con certolizumab y presentaron reincidencia durante la terapia de mantenimiento, los cuales fueron reinducidos con certolizumab pegol en dosis de 400 mg, administrado en las semanas 0, 2 y 4, seguido de terapia de mantenimiento con 400 mg cada cuatro semanas. En la cuarta semana las tasas de respuesta fueron de 63% en los pacientes que recayeron en la terapia de mantenimiento continua y de 65% en el grupo con interrupción del fármaco. La respuesta se mantuvo en 55 y 59% en ambos grupos hasta la semana 52. El estudio concluyó que la reinducción con certolizumab pegol en los pacientes que recayeron en la terapia de mantenimiento o después de la interrupción del fármaco es estrategia efectiva para tratar a los pacientes que reinciden después de una terapia de inducción exitosa con certolizumab pegol.<sup>11</sup>

## **Terapia de segunda línea en la enfermedad de Crohn**

Entre 40 y 50% de los pacientes que responden a la terapia de inducción con anti-TNF desarrollan una falla secundaria, definida como una pérdida de respuesta y desarrollo de reacciones de hipersensibilidad o reacciones en el sitio de la inyección dentro de 6 a 12 meses.<sup>7</sup>

Los estudios PRECISE 3 y PRECISE 4 proporcionaron información acerca de la eficacia sostenida del certolizumab pegol, independientemente del historial de tratamiento previo. En el PRECISE 3, 114 de los 141 pacientes incluidos en el estudio no habían recibido previamente infliximab y en el PRECISE 4, 84 de 124 sujetos no habían sido tratados con infliximab. En el primer estudio, 78% de los pacientes sin tratamiento previo con infliximab estaban en remisión al inicio del estudio. Las tasas de remisión después de uno, dos, tres y cuatro años para los pacientes sin tratamiento previo con infliximab que estaban en remisión al inicio de PRECISE 3 fueron de 59, 41, 32 y 22%, respectivamente. Por el contrario, menos de 5% (10/208) de los pacientes sin tratamiento previo con infliximab en el PRECISE 4 estaban en remisión al comienzo del estudio. Sin embargo, las tasas de remisión después de uno, dos, tres y cuatro años para estos pacientes sin tratamiento previo con infliximab rescatados de una recaída en el estudio PRECISE 4 fueron de 41, 30, 13 y 12%, respectivamente. Estas tasas de remisión fueron similares a las logradas para la cohorte general del estudio. Por lo tanto, la terapia continua con certolizumab pegol en los pacientes que experimentan una recaída

de la EC se asocia a una remisión a largo plazo, independientemente de la exposición previa de los pacientes a infliximab.<sup>10,11</sup>

El estudio WELCOME fue un ensayo doble ciego aleatorizado de 26 semanas que evaluó prospectivamente la eficacia de certolizumab pegol administrado cada dos o cuatro semanas en una dosis de 400 mg en 539 pacientes con EC de moderada a grave, con falla secundaria al infliximab. En la sexta semana 62% de los pacientes lograron una respuesta clínica y 39% lograron la remisión clínica. En la vigésima sexta semana 40% de los pacientes que recibieron certolizumab pegol cada cuatro semanas y 37% de los que recibieron el tratamiento cada dos semanas mantuvieron la respuesta clínica, y 29 y 30%, respectivamente, lograron la remisión clínica. La eficacia del certolizumab pegol en los pacientes no se vio afectada por el uso concomitante de corticosteroides o inmunosupresores. Por tanto, el certolizumab pegol parece ser una opción de tratamiento eficaz para los pacientes que fracasan en el tratamiento con infliximab de primera línea.<sup>12</sup>

El estudio MUSIC evaluó la respuesta endoscópica con la cicatrización de la mucosa intestinal de los pacientes con EC activa durante el tratamiento a largo plazo con certolizumab pegol. El estudio incluyó a 89 pacientes con enfermedad endoscópicamente activa. Entre los 78 pacientes que completaron 10 semanas de terapia con certolizumab pegol, 62 y 42% lograron una respuesta y la remisión endoscópica, respectivamente. De los 53 pacientes que completaron 54 semanas de terapia con certolizumab pegol, 62 y 28% lograron una respuesta y la remisión endoscópica, respectivamente.<sup>13</sup>

## **Tratamiento en la enfermedad de Crohn fistulizante**

El desarrollo de fístulas ocurre con frecuencia en los pacientes con EC. Un estudio poblacional demostró que después de 10 años de enfermedad el riesgo acumulado de desarrollar fístulas es de 33% y aumenta a 50% después de 20 años. La fístula perianal es el tipo de fístula más común, pues ocurre en 25 a 50% de los pacientes con EC y a menudo causa un deterioro grave en la calidad de vida.<sup>14</sup>

El estudio PRECISE 2 describió una tendencia con determinados beneficios en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante; los pacientes con fístulas al inicio del PRECISE 2 recibieron inducción con certolizumab pegol en dosis de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4. En la sexta semana los pacientes con EC fistulizante con respuesta clínica, referida como una disminución  $\geq 100$  puntos con respecto al valor inicial en el CDAI, fueron asignados al azar para recibir certolizumab pegol a razón de 400 mg o placebo cada cuatro semanas durante las semanas 8 a 24. En la vigésima sexta semana 36% de los pacientes del grupo de certolizumab pegol tuvieron un cierre de la fístula de 100%, en comparación con 17% de los pacientes que recibieron placebo ( $P = 0.038$ ); 95% de los pacientes tenían fístula perianal.<sup>15</sup>

## Seguridad

Los datos de los estudios PRECISE y WELCOME respaldan la seguridad y la tolerabilidad del certolizumab pegol como terapia de inducción y tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la EC activa. En el estudio PRECISE 2 de 26 semanas los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron similares en los grupos de certolizumab pegol y placebo. Se presentaron acontecimientos adversos graves en 6% (12/216) y 7% (14/212) de los pacientes del grupo de certolizumab pegol y del grupo de placebo, respectivamente. Se reportó una infección grave en 3% de los pacientes del grupo de certolizumab y en menos de 1% de los pacientes del grupo de placebo.<sup>16</sup>

En los estudios controlados y no controlados de la enfermedad de Crohn 1 564 pacientes recibieron certolizumab pegol en algún nivel de dosis, de los cuales 1 350 sujetos recibieron la dosis habitual de 400 mg de certolizumab. Las reacciones adversas más comunes ocurrieron en  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados con certolizumab, los cuales incluyeron nasofaringitis (11.1 vs. 6.7% placebo), náuseas (8.0 vs. 6.7% placebo), infección de las vías urinarias (5.1 vs. 4.4% placebo), dolor abdominal (9.3 vs. 8.8% placebo), artralgias (6.7 vs. 3.9% placebo) y cefalea (14.8 vs. 13.8% placebo).<sup>17</sup>

En el ensayo PRECISE 1 se desarrollaron anticuerpos anticertolizumab detectables en 8% (26/331) de los pacientes del grupo de certolizumab pegol. De los 668 pacientes que entraron en la fase de inducción en el PRECISE 2, 58 (9%) tenían anticuerpos detectables contra certolizumab pegol en algún momento durante el estudio.<sup>16</sup>

La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento, debido a reacciones adversas en los estudios clínicos controlados, fue de 11.3% con certolizumab y de 12.6% con placebo. En los estudios clínicos controlados las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión del tratamiento con certolizumab fueron diarrea (0.5 vs. 0.2% placebo), dolor abdominal (0.9 vs. 0.4% placebo) y náuseas (0.4 vs. 0.2% placebo).<sup>17</sup>

El certolizumab pegol está contraindicado en los casos de hipersensibilidad a la misma molécula o a cualquier componente de su formulación. También está contraindicado en los casos de tuberculosis activa, la presencia de infecciones graves o la insuficiencia cardíaca moderada y grave con clase funcional III y IV de la *New York Heart Association*.

## EVIDENCIAS ACTUALES

Una revisión de Cochrane de 2019 analizó cuatro estudios con 1 485 pacientes. Ese análisis demostró que el certolizumab pegol es superior al placebo para

lograr la respuesta clínica en la octava semana (RR 1.29; IC 95% de 1.09 a 1.53). En números brutos, la respuesta clínica a la octava semana se logró en 40.2 vs. 30.9% de los participantes en los grupos de certolizumab y placebo, respectivamente. También se demostró que el certolizumab pegol fue superior al placebo para lograr la remisión clínica en la octava semana (RR 1.36; IC 95% de 1.11 a 1.66), logrando este objetivo en 26.9 vs. 19.8% en los grupos de certolizumab y placebo, respectivamente. Este análisis emitió evidencias moderadas, que apoyan la eficacia del certolizumab en la inducción a la remisión para la enfermedad de Crohn con actividad moderada a grave.<sup>18</sup>

En esta misma revisión se observaron eventos adversos graves en 8.7 vs. 6.2% de los participantes en los grupos de certolizumab y placebo, respectivamente (RR 1.35; IC 95% de 0.93 a 1.97).<sup>18</sup>

El grupo de trabajo oficial de la Sociedad Suiza de Gastroenterología publicó en 2020 un consenso basado en la técnica Delphi, el cual valoró la toma de decisiones en los pacientes con enfermedad de Crohn y pérdida de la respuesta al anti-TNF. De este modo se concluyó que la pérdida de respuesta a la terapia biológica en la enfermedad de Crohn se asocia a niveles séricos inadecuados del fármaco. El mejor momento para medir los niveles del fármaco es antes de la siguiente aplicación, con niveles terapéuticos de 10 µg/mL para el certolizumab; con niveles séricos más altos ( $\geq 23.30$  vs.  $< 8.98$  µg/mL) se obtuvieron mayores tasas de remisión clínica (93 vs. 50%) y endoscópica (75 vs. 30%), y una respuesta endoscópica al tratamiento (87.5 vs. 20%). Los expertos concluyeron que en la EC la medición de anticuerpos y de los niveles séricos de certolizumab son útiles para definir la pérdida en la respuesta al anti-TNF y tomar decisiones acerca del manejo a seguir.<sup>19</sup>

Ante la pandemia de COVID-19 la Asociación Británica de Gastroenterología en conjunto con otras organizaciones internacionales que estudian la enfermedad inflamatoria intestinal emitieron recomendaciones en abril de 2020, en las cuales se estratifican los pacientes con esta enfermedad de acuerdo con el riesgo de sufrir una enfermedad grave por COVID, y encontraron un grupo de pacientes que reciben certolizumab en riesgo moderado; sin embargo, los pacientes deben continuar recibiendo su esquema de tratamiento sin importar su estado de riesgo para prevenir la recaída de la enfermedad, por lo que el tratamiento en los pacientes que reciben certolizumab debe continuar.<sup>20</sup>

## **CERTOLIZUMAB EN LAS POBLACIONES ESPECIALES**

### **Embarazo y lactancia**

La transferencia placentaria activa de las inmunoglobulinas G está mediada por el Fc de un anticuerpo que se une al receptor del Fc neonatal. Como se describió

al inicio de este capítulo, el certolizumab pegol está constituido únicamente por la porción Fab de un anticuerpo y no contiene la porción Fc. En los estudios de reproducción en ratas, el cTN3 $\gamma$ 1 (un anticuerpo anti-TNF completo subrogado para certolizumab que incluye la porción Fc) se transfirió al feto durante la gestación. En cambio, no hubo una transferencia medible del cTN3 PF (un fragmento Fab subrogado para certolizumab sin la porción Fc) hacia el feto cuando se lo comparó con las concentraciones plasmáticas maternas, lo cual demostró la importancia del Fc para la transferencia placentaria.

En un estudio clínico independiente en 10 pacientes con EC tratada con certolizumab pegol se midieron las concentraciones de certolizumab en la sangre materna y en el cordón umbilical, así como en la sangre del recién nacido en el día del nacimiento. Las concentraciones de certolizumab pegol fueron muy bajas en la sangre del cordón (< 0.41 a 1.66  $\mu\text{g/mL}$ ) y en la sangre del recién nacido (< 0.41 a 1.58  $\mu\text{g/mL}$ ), en comparación con los niveles sanguíneos maternos (1.87 a 59.57  $\mu\text{g/mL}$ ). Las concentraciones de polietilenglicol estuvieron por debajo del nivel más bajo de cuantificación en todas las muestras sanguíneas del cordón umbilical y del recién nacido.<sup>21</sup>

El CRIB fue un estudio farmacocinético que se realizó en las mujeres con  $\geq$  30 semanas de embarazo que recibieron certolizumab pegol con una última dosis  $\leq$  35 días antes del parto. Se recolectaron muestras de sangre materna, del cordón umbilical y del recién nacido en el momento del parto y en la cuarta y la octava semanas después del parto. Los niveles plasmáticos de certolizumab en la sangre materna en el momento del parto estaban dentro del rango terapéutico esperado (de 5.0 a 49.4  $\mu\text{g/mL}$ ). De los 14 lactantes incluidos en el estudio, 13 no tenían niveles cuantificables de certolizumab en el momento de nacer (< 0.032  $\mu\text{g/mL}$ ) y un recién nacido tenía niveles mínimos de certolizumab de 0.042  $\mu\text{g/mL}$ , con una proporción de plasma lactante/madre de 0.0009; ningún lactante presentó niveles cuantificables de certolizumab en las semanas 4 y 8. De las muestras de cordón umbilical, sólo tres tenían niveles cuantificables de certolizumab (máximo 0.048  $\mu\text{g/mL}$ ). Este estudio demostró que hubo una transferencia placentaria mínima de certolizumab de las madres a los bebés, lo que sugiere una baja exposición fetal en el útero durante el tercer trimestre. Estos resultados apoyan la continuación del tratamiento con certolizumab durante el embarazo cuando se considere necesario.<sup>22</sup>

Debido a la inhibición del TNF- $\alpha$ , el certolizumab pegol administrado durante el embarazo podría afectar las respuestas inmunitarias normales en el recién nacido. Aunque los niveles del certolizumab pegol son bajos en el recién nacido, se desconoce la relevancia clínica que esto implica. Los riesgos y los beneficios de administrar vacunas vivas durante las primeras 12 semanas deben ser valorados.

El estudio CRADLE evaluó las concentraciones de certolizumab pegol en la leche materna humana y estimó la dosis promedio diaria para bebés del medica-



mento. Después de  $\geq 3$  dosis de certolizumab se recolectaron muestras de leche materna durante el periodo de dosificación. Se incluyeron 17 madres tratadas con certolizumab; 77 de 137 (56%) muestras de leche materna no tenían certolizumab medible. En cuatro de 17 madres todas las muestras estuvieron por debajo del límite inferior de cuantificación. La dosis promedio diaria para bebés estimada fue de 0 a 0.0104 mg/kg/día y la dosis infantil relativa (RID) media fue de 0.15%. El polietilenglicol fue indetectable en 134 de 137 muestras (los resultados no pudieron ser determinados en las tres muestras faltantes). Estos resultados apoyan que el uso de certolizumab pegol puede ser compatible con la lactancia.<sup>23</sup>

## Adultos mayores

No se han realizado estudios clínicos específicos en sujetos de edad avanzada. Sin embargo, un análisis farmacocinético de la población de pacientes incluidos en los estudios clínicos de certolizumab pegol con enfermedad de Crohn concluyó que no hay una diferencia aparente en la concentración del fármaco, a pesar de la edad.<sup>3</sup>

## Niños

No se han establecido la seguridad ni la efectividad del certolizumab pegol en los pacientes pediátricos.<sup>3</sup>

## CONCLUSIONES

Las evidencias en los diferentes estudios analizados respaldan la terapia anti-TNF con certolizumab pegol como un tratamiento eficaz y seguro para la inducción y el mantenimiento a largo plazo de la respuesta y la remisión clínicamente significativas en los pacientes con EC activa de moderada a grave.

El certolizumab pegol es un anti-TNF con una estructura única que tiene un perfil beneficio-riesgo favorable. La experiencia hasta la fecha sugiere que el mantenimiento a largo plazo de la remisión se puede lograr utilizando un régimen posológico mensual estable, subcutáneo, sin una aparente necesidad de recurrir a un aumento de la dosis. Si ocurre una recaída, la respuesta clínica puede recuperarse en una proporción de pacientes mediante la administración de una dosis adicional de certolizumab pegol en el régimen de dosificación de mantenimiento regular de cuatro semanas. El tratamiento es eficaz en los pacientes, independientemente de su exposición previa a otras terapias anti-TNF.

Los beneficios clínicos del certolizumab pegol se reflejan en las mejoras de la calidad de vida del paciente, la productividad laboral y la función diaria, con beneficios observados tanto al principio del tratamiento como sostenidos durante la terapia de mantenimiento a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. **Goel N, Stephens S:** Certolizumab pegol. *MAbs* 2010;2:137–147.
2. **Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S et al.:** Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): *in vitro* comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(11):1323–1332.
3. European Medicines Agency: *Cimzia (certolizumab pegol)*. 2019.
4. Consejo CDEL, General DES: *Cuadro básico y catálogo de medicamentos*. 2016
5. **Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N, Pilc A:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  antibodies (infliximab, adalimumab and certolizumab) in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2013;9(5):765–779.
6. **Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al.:** Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228–238.
7. **Schreiber S, Khaliq KM, Lawrance IC et al.:** Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239–250.
8. **Hanauer SB, Panes J, Colombel JF, Bloomfield R, Schreiber S et al.:** Clinical trial: impact of prior infliximab therapy on the clinical response to certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(3):384–393.
9. **Lichtenstein G, Thomsen O, Schreiber S, Lawrance IC, Hanauer SB et al.:** Long-term remission with certolizumab pegol in Crohn's disease: efficacy over 4.5 years in patients with no prior TNF- $\alpha$  inhibitor exposure (PRECISE 3 study). *Am J Gastroenterol* 2010;105:S417–S418.
10. **Sandborn WJ, Lee SD, Randall C, Gutiérrez A, Schwartz DA et al.:** Long-term safety and efficacy of certolizumab pegol in the treatment of Crohn's disease: 7-year results from the PRECISE 3 study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(8):903–916.
11. **Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel JF, Bloomfield R et al.:** Patients with Crohn's disease treated with certolizumab pegol experienced long-term remission regardless of prior TNF- $\alpha$  inhibitor exposure (PRECISE 4 study). *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(8):696–702.
12. **Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S et al.:** Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(8):688–695.
13. **Colombel JF, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas JL et al.:** Endoscopic mucosal improvement in patients with active Crohn's disease treated with certolizumab pegol: week 10 and 54 results of the MUSIC trial. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S166.
14. **Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OO:** Diagnosis and management of fistulizing Crohn's disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:92–106.
15. **Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R et al.:** Randomized clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease—subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:185–193.
16. **Schreiber S:** Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2011;4(6):375–389.

17. **Deeks ED:** Certolizumab pegol? A review in inflammatory autoimmune diseases. *Bio-Drugs* 2016;30(6):607–617.
18. **Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S et al.:** Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;8:CD012893.
19. **Greuter T, Maillard MH, Juillerat P, Michetti P,** Official Working Group of the Swiss Society of Gastroenterology: Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision-making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a Delphi technique-based consensus. *Digestion* 2020;101(6):683–691.
20. **Kennedy NA, Jones R, Lamb CA, Appleby R, Arnott I et al.:** British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020;69(6):984–990.
21. **Mahadevan U, Wolf DC, Stach C, Kosutic G, Williams S et al.:** Outcomes of pregnancy in subjects exposed to certolizumab pegol. *Am J Gastroenterol* 2012;107:S621.
22. **Mariette X, Förger F, Abraham B et al.:** Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheumatic Dis* 2018;77:228–233.
23. **Clowse ME, Förger F, Hwang C et al.:** Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1890–1896.

---

## El golimumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática

---

*María Elena Velilla Aparicio, Ignacio Marín Jiménez*

### ANTECEDENTES. LOS FÁRMACOS ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL

Desde hace más de dos décadas se dispone de moléculas capaces de inhibir la acción del factor de necrosis tumoral (TNF), una citocina que desempeña un papel especialmente relevante en la génesis del proceso inflamatorio. La aparición de la familia de fármacos bautizada como antagonistas de TNF (anti-TNF) ha supuesto una gran revolución en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas.

El papel de los fármacos anti-TNF no se limita a la simple neutralización del TNF- $\alpha$ , con lo cual se frena la activación de la cascada inflamatoria, sino que están implicados de manera indirecta en la modulación del sistema inmunitario, de la función de barrera intestinal y en la inducción de la apoptosis de las células inmunitarias. Además, parece ser que también modulan la expresión de proteínas de adhesión (como E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1), responsables de la infiltración de leucocitos en el endotelio vascular.<sup>1-5</sup>

En esta familia de moléculas se encuentran diversos fármacos que han sido aprobados para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Así es como se cuenta con el fármaco con mayor antigüedad: el infliximab, que fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en 1998 y para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en 2006, seguido de adalimumab, aprobado en 2007 para la enfermedad de Crohn y en 2012 para la CUCI. El uso de golimumab se aprobó en 2013 sólo para la CUCI.<sup>1,5</sup>

La eficacia de los fármacos anti-TNF en la EII ha sido ampliamente demostrada tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria; además su perfil de seguridad es adecuado y se encuentra avalado por una amplia experiencia en su uso.

## PRESENTACIÓN DEL FÁRMACO GOLIMUMAB

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EUA y la Agencia Europea de Medicamentos aprobaron el uso de golimumab para el tratamiento de colitis ulcerosa grave en el año 2013. Como se mencionó, forma parte —junto con el infliximab y el adalimumab— del grupo de fármacos que ejercen su acción mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), con el objetivo de inducir y mantener la remisión en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, dado que es el más reciente de estos medicamentos disponibles, las evidencias sobre su uso óptimo y su posición en relación con otras terapias biológicas es escasa, pero empieza a estar disponible en la actualidad.<sup>4</sup>

### Golimumab: la molécula

El golimumab es un anticuerpo monoclonal totalmente humano (inmunoglobulina G1 con un peso molecular de 150 kDa) y sintetizado por Janssen Biotech, que se dirige específicamente contra un epítipo de la molécula de TNF- $\alpha$ . Actúa uniéndose tanto a la proteína transmembrana como a las formas bioactivas solubles (TNF- $\alpha$  soluble) inhibiendo la bioactividad del TNF.

Tiene una afinidad de unión superior, en comparación con otras terapias anti-TNF, y los primeros estudios *in vitro* e *in vivo* sugirieron que realizaría una neutralización más potente del TNF.<sup>1,5,6</sup>

El golimumab se prepara como una formulación líquida de alta concentración, que se administra mediante una inyección subcutánea, permitiendo así la independencia del paciente y la consiguiente reducción de la utilización y los costos de la atención médica.

Esto se debe a la gran estabilidad proteica de golimumab. La mediana de tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima oscila entre dos y seis días, con una concentración media de aproximadamente 3.1 a 1.4  $\mu\text{g/mL}$ . Se estima que la biodisponibilidad absoluta a través de la administración subcutánea es de aproximadamente 53%. Se estima que la mediana de vida media es de alrededor de dos semanas. El metabolismo y la vía de eliminación del golimumab aún no son determinados.<sup>7</sup>

El golimumab atraviesa la placenta desde la vigésimo segunda semana de gestación a través del transporte activo, facilitado por el desarrollo de receptores específicos de inmunoglobulina en la placenta.<sup>6,8</sup> La información sobre su seguridad durante el embarazo todavía no está disponible, y también faltan datos sobre su presencia en la leche materna. Se recomienda realizar una evaluación riesgo-beneficio para el uso de golimumab durante el embarazo, especialmente si consideramos que el embarazo no es responsable de los brotes de EII, pero es capaz de empeorar el curso de la enfermedad durante la fase activa.<sup>8</sup>

## EFICACIA DE ACCIÓN EN LA COLITIS ULCEROSA. INDICACIONES

El golimumab está indicado para el tratamiento de la CUCI activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunosupresores, o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias.

La aprobación reguladora para su uso y eficacia en la CUCI se basó en los resultados del *Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment* (PURSUIT). Esta amplia serie de estudios incluyó la investigación de la vía más apropiada de administración, el PURSUIT-IV1, un estudio de medición de las dosis de fase II, así como ensayos aleatorizados de fase III de inducción (PURSUIT-SC2) y tratamiento de mantenimiento (PURSUIT-M3).<sup>1,6</sup>

Hasta la fecha se han publicado pocos estudios acerca de la CUCI tratada con golimumab en la práctica clínica diaria, pero todos ellos coinciden en su utilidad incluso en los pacientes mayores y con comorbilidades, demostrando que los pacientes tienen una respuesta persistentemente favorable, incluso después de un año de terapia. El golimumab parece estar asociado a una mejor respuesta en los pacientes con una puntuación del índice de Mayo más alta y en aquellos sin experiencia con los anti-TNF- $\alpha$ . El golimumab también es una opción terapéutica en los pacientes que no han respondido a un agente anti-TNF- $\alpha$ , pero no en aquellos que no han presentado respuesta a dos de estos agentes.<sup>9-20</sup> En el cuadro 12-1 se muestran los principales estudios realizados hasta hoy.

Aunque no se han realizado estudios comparativos entre diferentes anti-TNF, se han publicado diferentes metaanálisis que realizan una comparación indirecta entre los diferentes fármacos. Así, el metaanálisis publicado por Kawalec y col. concluyó que no existían diferencias significativas de la eficacia en la fase de mantenimiento entre el infliximab y el golimumab o el adalimumab; sin embargo, el infliximab demostró ser más eficaz que el adalimumab pero de eficacia similar a la del golimumab en la fase de inducción.<sup>21</sup> Otro metaanálisis, publicado

Cuadro 12-1. Resultados de los estudios observacionales de la práctica clínica con golimumab en la colitis ulcerativa crónica idiopática

Estudio	Diseño del estudio	País	Número de pacientes	Población estudiada	Seguimiento	Resultados clínicos a corto plazo	Resultados clínicos a mediano y largo plazos	Mediciones objetivas
Bosca-Watts y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	España	33	27.3% sin anti-TNF (9/33) 72.7% con anti-TNF previo (24/33; 16/24 > 1 anti-TNF) IS concomitante: 36.6%	14 semanas	S14 respuesta clínica: 69.7% (sin anti-TNF: 66.7%) S14 remisión clínica: 51.7%	—	CPF media Basal: 300 µg/g S14: 170.5 µg/g PCR media Basal: 11.9 mg/dL S14: 3.4 mg/dL
Detrez y col.	Estudio unicéntrico prospectivo	Bélgica	21	De 21 a 52% sin anti-TNF (11/21) 48% con anti-TNF previo (10/21) IS concomitante: 21%	14 semanas	S14 respuesta clínica: 48% S14 remisión clínica: 14%	—	S14 curación de la mucosa: 28%
Renna y col.	Estudio unicéntrico prospectivo	Italia	40 (19 tratados con golimumab)	26.3% sin anti-TNF (5/19) 73.7% con anti-TNF previo (14/19; 5/14 > 1 anti-TNF)	8 semanas	S8 remisión clínica: 31.5 (sin anti-TNF: 40%; anti-TNF previo: 28%)	—	—
Tursi y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Italia	93	88.8% sin anti-TNF (84/93) 11.2% con anti-TNF previo (9/93) IS concomitante: 16.1%	26 semanas	S12 respuesta clínica: 77.4% S12 remisión clínica: 44.1%	S26 respuesta clínica: 64.5% S26 remisión clínica: 36.5% (47% con esteroides)	S26 curación de la mucosa 19.3%
O'Connell y col.	Estudio multicéntrico retrospectivo	Irlanda	72	64% sin anti-TNF (46/72) 36% con anti-TNF previo (26/72; 8/26 > 1 anti-TNF) IS concomitante: 44%	8.7 meses de media (rango de 0.4 a 39.2)	S12 respuesta clínica: 55%	S24 libre de CS respuesta clínica: 39% (sin anti-TNF: 42%; 1 anti-TNF previo: 40%; 2 anti-TNF previos: 17%)	PCR media: Basal: 3.5 mg/dL S12: 2.2 mg/dL

**Cuadro 12-1 (continuación). Resultados de los estudios observacionales de la práctica clínica con golimumab en la colitis ulcerativa crónica idiopática**

Estudio	Diseño del estudio	País	Número de pacientes	Población estudiada	Seguimiento	Resultados clínicos a corto plazo	Resultados clínicos a mediano y largo plazos	Mediciones objetivas
Biscaglia y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Italia	190	65.7% sin anti-TNF (125/190) 34.3% con anti-TNF previo (65/190; 19/65 > 1 anti-TNF) IS concomitante: 11.6%	12 semanas	S12 respuesta clínica: 60% S12 remisión clínica: 39%	—	S12 curación de la mucosa: 53%
Orlando y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Italia	335	55.4% sin agente biológico 44.6% con agente biológico previo	52 semanas	S12 respuesta clínica: 56.6%	S52 remisión clínica: 38.2%	—
Orlandini y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Italia	59	45.7% sin agente biológico (27/59) 54.3% con agente biológico previo (32/59) IS concomitante: 6.7%	12 semanas	S12 respuesta clínica: 48% (sin anti-TNF 58%; con anti-TNF previo: 40%)	—	—
Berends y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Países Bajos	20	No disponible	52 semanas	—	S52 respuesta clínica: 50% S52 remisión clínica: 30% (entre los respondedores iniciales)	S8-10 respuesta endoscópica: 63%
Arm Uzzi y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Italia	83 (8 semanas) 38 (32 semanas)	72.3% sin anti-TNF; 27.7% con anti-TNF previo IS concomitante: 15.7%	32 semanas	—	S32 respuesta clínica: 89.5% S32 remisión clínica: 84% (entre los respondedores iniciales)	PCR media: Basal: 3.6 mg/dL S8: 3 mg/dL S32: 2.1 mg/dL
Eriksson y col.	Estudio multicéntrico prospectivo	Suecia	50	30% sin anti-TNF (15/50) 70% con anti-TNF previo (35/50) IS concomitante: 48%	12 semanas	S12 respuesta clínica: 35% S12 remisión clínica: 22%	—	CPF media Basal: 710 µg/g S12: 390 µg/g



Cuadro 12-1 (continuación). Resultados de los estudios observacionales de la práctica clínica con golimumab en la colitis ulcerativa crónica idiopática

Estudio	Diseño del estudio	País	Número de pacientes	Población estudiada	Seguimiento	Resultados clínicos a corto plazo	Resultados clínicos a mediano y largo plazos	Mediciones objetivas
Castro Laria y col.	Estudio multicéntrico retrospectivo	España	23	30.4% sin anti-TNF (7/23) 69.6% con anti-TNF previo (16/23; 12/16 > 1 anti-TNF) IS concomitante: 56.4%	Media de 14.3 semanas	Respuesta clínica: 85.5% (sin anti-TNF); 75% (anti-TNF previo)	—	—
Taxonera y col.	Estudio multicéntrico retrospectivo	España	142	40.2% sin anti-TNF (57/142) 59.8% con anti-TNF previo (85/142; 52/85 > 1 anti-TNF) IS concomitante: 46.5%	Media de 12 meses (IQR de 6 a 18)	S8 respuesta clínica: 65% (sin anti-TNF); 75.4%; 1 anti-TNF previo: 69.7%; 2 anti-TNF previos: 50%	Beneficio clínico sustancial: 57.7% (entre los respondedores iniciales)	—
Biscaglia y col.	Estudio multicéntrico retrospectivo	Italia	172	54.7% sin agente biológico (94/172) 45.3% con agente biológico previo (78/172) IS concomitante: 14.5%	No disponible	S8 respuesta clínica: 32% (sin anti-TNF); 43.9%; 1 anti-TNF previo: 33.3%; 2 anti-TNF previos: 17.3%	—	—
Cassinotti y col.	Estudio unicéntrico prospectivo	Italia	100 (25 tratados con golimumab)	No disponible	54 semanas	S6 respuesta clínica libre de CS: 33% S14 remisión clínica libre de CS: 50%	S54 remisión clínica libre de CS: 12%	—

**Cuadro 12-1 (continuación). Resultados de los estudios observacionales de la práctica clínica con golimumab en la colitis ulcerativa crónica idiopática**

Estudio	Diseño del estudio	País	Número de pacientes	Población estudiada	Seguimiento	Resultados clínicos a corto plazo	Resultados clínicos a mediano y largo plazos	Mediciones objetivas
Probert y Gaya y col.	Fase 4. Ensayo clínico multicéntrico	Reino Unido	250	100% sin anti-TNF	66 semanas	S6 respuesta clínica: 68.8% S6 remisión clínica: 38.5%	S54 respuesta clínica: ca: 37.1% S54 remisión clínica: 30% (entre los respondedores iniciales)	—
Bossuyt y col.	Fase 4. Ensayo clínico multicéntrico	Bélgica	91	87% sin anti-TNF 13% con anti-TNF previo IS concomitante: 38%	Media de 36 meses (IQR de 12 a 106)	S14 continuación de golimumab libre de CS: 43%	S26 continuación de golimumab libre de CS: 41% S52 continuación de golimumab libre de CS: 30%	S14 curación de la mucosa: 53%; 40%
Girardin y col.	Estudio unicéntrico prospectivo	Italia	34	No disponible	26 semanas	S6 respuesta clínica: 58%	S26 remisión clínica: 44% (de los respondedores iniciales)	Respondedores nivel basal: 900 µg/g No respondedores nivel basal: 1 912 µg/g S6 respondedores: 271.5 µg/g S6 no respondedores: 1 076 µg/g

anti-TNF: anticuerpo anti-TNF; IS: índice de actividad; IQR: rango intercuartílico; PCR: proteína C reactiva; CS: concentración sérica; IQR: rango intercuartílico. Tomado de la referencia 4.

por Salvatore y col., sugirió que el golimumab es aproximadamente equivalente al adalimumab.<sup>22</sup> Sin embargo, el golimumab tiene la ventaja potencial de que sólo necesita ser administrado mensualmente en lugar de cada dos semanas como es el caso del adalimumab. Además, el reciente metaanálisis de Singh y col. encontró que las tasas de remisión clínica no fueron estadísticamente diferentes al comparar el golimumab con el adalimumab o el infliximab.<sup>1</sup>

## **MODO DE PRESENTACIÓN. DOSIS RECOMENDADA PARA LA COLITIS ULCEROSA**

En el análisis provisional del PURSUIT se demostró una eficacia clínica superior y de los perfiles farmacocinéticos en el brazo de administración subcutánea vs. la administración intravenosa.<sup>1</sup> Es por ello que el golimumab se administra de manera subcutánea mediante jeringuillas precargadas o autoadministradores.

Un estudio realizado por Vermeire y col. mostró que la mayoría de los pacientes preferían el uso de autoadministrador en lugar de las jeringuillas precargadas, debido a una mayor facilidad de uso y menos dolor durante la administración, lo que finalmente provocaba una mejor adherencia al tratamiento.<sup>7</sup>

### **El golimumab como tratamiento de inducción**

Las dosis iniciales de inducción de golimumab (200 mg y luego 100 mg) se administran con dos semanas de diferencia, y las dosis de mantenimiento posteriores (sean 50 o 100 mg) se administran en intervalos de cuatro semanas.

En términos de dosificación óptima, el régimen de inducción se evaluó inicialmente en un ensayo de fase II (PURSUIT-SC). Se compararon dosis de inducción de 100/50 mg, 200/100 mg y 400/200 mg, y el cambio en la puntuación del índice de Mayo desde el inicio hasta la sexta semana. Más adelante se evaluaron las dosis de inducción de 200/100 mg y 400/200 mg en el estudio de inducción de fase III, en el que 774 pacientes jamás expuestos a anti-TNF fueron inscritos con una evaluación durante un periodo de seis semanas. La variable principal fue la respuesta clínica, que se logró significativamente con mayor frecuencia en el grupo de 400/200 mg (55%;  $p = 0.0001$ ) y 200/100 mg (51%;  $p < 0.0001$ ), en comparación con el placebo (30%).<sup>1,24</sup>

### **El golimumab como tratamiento de mantenimiento**

Los regímenes de mantenimiento con golimumab difieren en Europa y EUA. En Europa existe un régimen basado en el peso, en el que los pacientes que pesan

menos de 80 kg reciben 50 mg cada cuatro semanas, pero los que pesan 80 kg o más reciben 100 mg. En EUA todos los pacientes reciben 100 mg cada cuatro semanas sin importar el peso.<sup>1,2,5</sup> El mantenimiento de la remisión de la CUCI con golimumab se evaluó en el estudio PURSUIT–M, que incluyó a 464 de los pacientes respondedores en el estudio inicial PURSUIT–SC, los cuales fueron aleatorizados de nueva cuenta para recibir placebo, 50 o 100 mg de golimumab cada cuatro semanas. La variable principal fue el mantenimiento de la respuesta, evaluado por la puntuación parcial de Mayo en intervalos de cuatro semanas, con una puntuación completa de Mayo (incluida la evaluación endoscópica) que se realizó en las semanas 30 y 54. La variable se alcanzó de manera más significativa en los pacientes que recibieron 50 y 100 mg de golimumab, en comparación con el placebo. Curiosamente, en un análisis *post hoc* de este ensayo, reportado por Colombel y col., también se notificaron tasas significativas de curación de la mucosa en los pacientes no respondedores a la inducción, que luego comenzaron a recibir 100 mg de golimumab cada cuatro semanas como parte del protocolo del ensayo PURSUIT. Las tasas de curación de la mucosa en este grupo fueron de 52.7% en la trigésima semana y de 42.9% en la quincuagésima cuarta semana, lo que indica que se puede producir una respuesta tardía. Sin embargo, además de los niveles de proteína C reactiva al final de la inducción, las características basales fueron incapaces de predecir quiénes tendrían una respuesta tardía al fármaco.<sup>24,25</sup>

Recientemente se publicó el estudio de extensión a largo plazo (LTE, por sus siglas en inglés) del ensayo PURSUIT–M, que incluyó a 666 pacientes que respondieron y completaron el tratamiento hasta la semana 52, y luego tuvieron un seguimiento para evaluar la seguridad y la eficacia durante tres años adicionales. Se realizó un análisis de la eficacia en 195 de estos pacientes, es decir, en aquellos que fueron aleatorizados para el mantenimiento con golimumab al inicio y continuaron con el medicamento durante el LTE. De estos pacientes, 134 recibieron golimumab hasta la semana 216 y 77.6% de ellos tenían una puntuación del *Physicians Global Assessment* de 0 en ese momento, lo que equivale a 53.3% si se utiliza un análisis por intención de tratar.<sup>1</sup>

Debido a que la CUCI es una enfermedad sin tratamiento curativo por el momento y que presenta una patogénesis impredecible, marcada por periodos potencialmente largos de inactividad, se recomienda un tratamiento de mantenimiento ininterrumpido, incluso durante los periodos de remisión asintomática. Esto es en especial importante en las condiciones crónicas, en las que los pacientes tienen un alto riesgo de pérdida de adherencia al tratamiento.<sup>4</sup>

## Monitoreo del tratamiento

Cada vez es más aceptado que la optimización de la dosis de un fármaco mediante

el monitoreo de sus niveles terapéuticos mejora los resultados de los fármacos biológicos en los pacientes con EII.

En las fases II y III de los ensayos PURSUIT-SC y PURSUIT-M se tomaron periódicamente concentraciones séricas de golimumab de los pacientes y se estableció una relación exposición-respuesta en un análisis *post hoc*.

Para el estudio de inducción las concentraciones séricas de golimumab se correlacionaron con la respuesta clínica, la remisión clínica y la curación de la mucosa en la sexta semana. Los autores concluyeron que es deseable un nivel de 2.5 µg/mL en dicha semana para lograr una respuesta óptima, lo cual sugeriría que el uso del régimen de inducción aceptado puede provocar que muchos pacientes sean infradosificados.

Para el estudio de mantenimiento se evaluaron las semanas 30, 44 y 54 a través de la concentración sérica del golimumab, y también se correlacionaron la respuesta clínica, la remisión clínica mantenida y la curación de la mucosa. Los autores concluyeron que el objetivo que debería ser alcanzado en el periodo de mantenimiento sería de una concentración de 1.4 µg/mL.<sup>1</sup>

El estudio GO-LEVEL, publicado por Samaan y col., es prospectivo e incluye la mayor cohorte de pacientes sometidos a una investigación farmacocinética detallada durante el tratamiento de inducción con golimumab. En él se demuestra una relación entre la exposición al golimumab y los resultados favorables del tratamiento, incluida la reducción de las actividades clínica y bioquímica de la enfermedad durante las terapias de inducción y de mantenimiento. Estos autores sugieren que los umbrales de concentración del golimumab sérico de 3.8 µg/mL en la sexta semana y de 2.4 µg/mL durante el mantenimiento son los que se asocian con el logro de la remisión clínica-bioquímica.<sup>3,24</sup>

Probablemente no haya evidencias suficientes para decir que el monitoreo de los niveles terapéuticos de golimumab está listo para su uso en la práctica clínica. Sin embargo, el monitoreo del nivel de fármaco se ha convertido en una parte rutinaria de la práctica clínica para el adalimumab y el infliximab con conjuntos de datos menos robustos que el análisis *post hoc* del ensayo PURSUIT. Los umbrales expuestos deben ser evaluados de manera prospectiva, pero podrían usarse como una guía en la práctica clínica. Esto es particularmente importante, dado que existe una gran posibilidad de que el golimumab esté siendo infradosificado con los regímenes de dosificación actuales tanto en Europa como en EUA.<sup>1,13</sup>

Esto se puede explicar porque la inflamación grave de la mucosa en la CUCI se asocia a altas concentraciones de TNF en el tejido afectado. En estas circunstancias, las dosis estándar de anti-TNF pueden ser insuficientes para bloquear eficazmente al TNF-α y compensar la pérdida de fármaco a través de la descomposición proteolítica y la pérdida fecal. Es por ello que la intensificación de la dosis, basada en las mediciones séricas de golimumab, puede mejorar aún más el resultado apreciado en los estudios de optimización de la dosis.<sup>16</sup>

## SEGURIDAD. EFECTOS ADVERSOS

Las terapias biológicas han demostrado su eficacia en la colitis ulcerosa. Pero su mecanismo de acción, incluidos la regulación de la activación y el mantenimiento de la inflamación, podría producir efectos indeseables en los pacientes. Se ha debatido si los fármacos biológicos están asociados a un riesgo importante de efectos adversos (como infecciones graves, infecciones oportunistas, reactivación de la tuberculosis y cáncer), la magnitud de este riesgo y si el riesgo varía entre los diferentes tratamientos o clases.<sup>16</sup> Se han realizado muchos ensayos clínicos y metaanálisis para abordar esta cuestión.

Los análisis de seguridad del ensayo PURSUIT fueron tranquilizadores, lo cual fue confirmado por el LTE recientemente publicado del ensayo PURSUIT-M, que se resume en el cuadro 12-2.

Los eventos adversos más comunes fueron más frecuentes en la cohorte de golimumab a razón de 100 mg y el evento adverso más común fue el empeoramiento de la CUCI. Es interesante apreciar que el empeoramiento de la enfermedad fue más importante en el grupo de 100 mg. Sin embargo, esta es una pequeña diferencia porcentual y el análisis es de la exposición-respuesta, en lugar de la respuesta a la dosis, que es más reveladora en este sentido.<sup>5,6,16</sup>

Las infecciones también fueron más comunes en la cohorte con dosis de 100 mg, de la cual la nasofaringitis y las infecciones del tracto respiratorio fueron las más comunes. Se reportaron nueve muertes; una en el grupo con placebo, una en el grupo con 50 mg de golimumab y siete en el grupo con 100 mg.

Quizá, como era de esperar, dada la experiencia con otras terapias anti-TNF, en el programa LTE hubo cuatro casos de tuberculosis en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab. Sin embargo, ninguno de estos pacientes tenía antecedentes de tuberculosis latente o de contacto con esta enfermedad. Por lo tan-

**Cuadro 12-2. Datos de seguridad del estudio de extensión del ensayo PURSUIT-M**

	Placebo	50 mg de golimumab	100 mg de golimumab
Efectos adversos en 100 pacientes/año	187.71 (IC 95% de 162.47 a 215.76)	187.68 (IC 95% de 170.83 a 205.74)	211.45 (IC 95% de 203.78 a 219.32)
Infecciones por 100 pacientes/año	38.87 (IC 95% de 27.89 a 52.73)	51.97 (IC 95% de 43.29 a 61.88)	67.37 (IC 95% de 63.07 a 71.88)
Neoplasias	0 (IC 95% de 0 a 2.84)	1.26 (IC 95% de 0.26 a 3.27)	0.74 (IC 95% de 0.35 a 1.36)
Tuberculosis	0 (IC 95% de 0 a 2.84)	0 (IC 95% de 0 a 2.84)	0.37 (IC 95% de 0.12 a 0.86)

IC: intervalo de confianza.

to, igual que con todas las terapias anti-TNF, sigue siendo imperativo el cribado de la tuberculosis latente en todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>1,16</sup>

Taxonera y col. confirmaron que el perfil de seguridad prometedor observado en el PURSUIT se reflejó en la vida real; en un periodo de 18 a 24 meses sólo cuatro pacientes (2.8%) desarrollaron eventos adversos, los cuales incluyeron parestesias, infección cutánea, neumonitis y recurrencia de la neoplasia cervical.<sup>1</sup>

## PÉRDIDA DE RESPUESTA

La pérdida de respuesta secundaria a la terapia anti-TNF es un aspecto de especial relevancia. Respecto al infliximab y el adalimumab, la pérdida de respuesta puede ser debida a la formación de anticuerpos frente al fármaco, ya que éstos provocan una respuesta inmunitaria. La inmunogenicidad del golimumab aún no ha sido establecida por completo.<sup>6,26,27</sup>

En el análisis *post hoc* del PURSUIT los anticuerpos antifármaco se midieron mediante un ensayo de sensibilidad al fármaco. La incidencia de anticuerpos anti-golimumab en la semana 54 fue baja (3%), pero —igual que con el infliximab y el adalimumab— el uso concomitante de un inmunomodulador disminuye la inmunogenicidad (1.5% con el tratamiento combinado vs. 3.5% con la monoterapia). En el estudio de extensión del ensayo PURSUIT la tasa de formación de anticuerpos también fue baja (4.4% en el grupo con golimumab en dosis de 50 mg y 3.7% en el grupo de golimumab a razón de 100 mg).

Por el contrario, Detrez y col. utilizaron un ensayo de tolerancia al fármaco. De los cuatro pacientes (19%) que desarrollaron anticuerpos anti-golimumab, tres habían logrado una respuesta clínica parcial en el momento en el que se detectaron los anticuerpos, además de que la presencia de anticuerpos no se asoció a niveles indetectables de golimumab. Sin embargo, el número de pacientes era pequeño y la duración de este estudio fue corta, por lo que los resultados son difíciles de interpretar.

Una estrategia para superar la pérdida de respuesta secundaria es el aumento de la dosis. Esto se puede realizar de manera empírica o mediante la optimización guiada por la medición de los niveles terapéuticos del fármaco. No obstante, a diferencia del infliximab y el adalimumab, el aumento de la dosis no se contempla dentro de la licencia de uso del golimumab. Dado que hay una gran posibilidad de que la dosis de golimumab en la práctica clínica actual resulte infraterapéutica y de que la pérdida de respuesta pueda ser atribuible a la farmacocinética, más que a la falla farmacodinámica, el aumento de la dosis se postula como una estrategia adecuada para optimizar la respuesta al fármaco.<sup>28</sup>

En el estudio de Taxonera y col. a 28 pacientes se les hizo una escalada de dosis, con un aumento de la dosis de 50 a 100 mg cada cuatro semanas (90.3%), de 100 a 200 mg cada cuatro semanas (3.2%) o hasta 100 mg cada dos semanas (6.4%). Una cantidad significativa (71%) de los pacientes pudieron recuperar la respuesta con esta estrategia.

En Irlanda los autores del estudio GOAL–ARC tienen el objetivo de aclarar si la optimización de la dosis de golimumab basada en la calprotectina fecal y los niveles de fármaco durante las fases de inducción y mantenimiento pueden mejorar las tasas de respuesta clínica y remisión. Con suerte, esto permitirá regímenes de dosificación más personalizados y, por lo tanto, mejores resultados clínicos.<sup>29</sup>

## FUTURO

Los grandes ensayos clínicos realizados hasta el momento han servido para conseguir la aprobación del uso de golimumab en la práctica clínica, pero han dejado un gran número de preguntas sin respuesta. Por ello es necesario intentar dar una respuesta para mejorar la aplicabilidad de golimumab.<sup>3</sup> Su eficacia en diversas poblaciones de pacientes en la práctica clínica de rutina sigue siendo en gran medida inexplorada.<sup>4,30</sup>

Apenas se comienzan a entender las múltiples variables que influyen en la farmacocinética de los anti–TNF, como el peso, la gravedad de la enfermedad, los niveles de fármaco, la formación de anticuerpos, el uso de inmunomodulación concomitante, la exposición previa a otro anti–TNF, la respuesta y la vía de administración.<sup>3</sup> Quizá por esto se prefiere la administración de sus “hermanos” (adalimumab e infliximab) a la hora de elegir un tratamiento en la práctica clínica, dado que existe un mayor consenso y están establecidos los algoritmos terapéuticos validados en lo que concierne a su prescripción y monitoreo.

Actualmente no hay consenso del posible nivel terapéutico o límite asociado con la respuesta clínica, la remisión o cualquier otra medida de resultado, como la curación endoscópica, del uso de golimumab. Esta falta de un valor umbral y su validación con diferentes técnicas de ensayo dificulta el uso de golimumab en la práctica clínica. Asimismo, igual que otros agentes anti–TNF, el golimumab se asocia al desarrollo de anticuerpos, de los cuales la prevalencia y los efectos siguen siendo insuficientes.<sup>8</sup>

## REFERENCIAS

1. **Cunningham G, Samaan MA, Irving PM:** Golimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2019;12:1–8.



2. **Harzallah I, Rigai J, Williet N, Paul S, Roblin X:** Golimumab pharmacokinetics in ulcerative colitis: a literature review. *Therap Adv Gastroenterol* 2017;10(1):89–100.
3. **Limdi JK:** Golimumab for ulcerative colitis: adding perspective to the pursuit. *Frontline Gastroenterol* 2018;9(3):232–233.
4. **Olivera P, Danese S, Pouillon L, Bonovas S, Peyrin BL:** Effectiveness of golimumab in ulcerative colitis: a review of the real world evidence. *Dig Liver Dis* 2019;51(3):327–334.
5. **Flamant M, Paul S, Roblin X:** Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(7):879–886.
6. **Dragoni G, Le Grazie M, Orlandini B, Rogai F:** Golimumab in inflammatory bowel diseases: present and future scenarios. *Clin J Gastroenterol* 2019;12(1):1–9.
7. **Vermeire S, D’Heygere F, Nakad A, Franchimont D, Fontaine F et al.:** Preference for a prefilled syringe or an auto-injection device for delivering golimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a randomized crossover study. *Patient Prefer Adherence* 2018;12:1193–1202.
8. **Benoit L, Mir O, Berveiller P:** Treating ulcerative colitis during pregnancy: evidence of materno-fetal transfer of golimumab. *J Crohns Colitis* 2019;13(5):669–670.
9. **Bossa F, Biscaglia G, Valvano MR, Costantino G, Lauria A et al.:** Real-life effectiveness and safety of golimumab and its predictors of response in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2020;65(6):1767–1776.
10. **Bressler B, Williamson M, Sattin B, Camacho F, Steinhart AH:** Real world effectiveness of golimumab therapy in ulcerative colitis regardless of prior TNF exposure. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;1(3):129–134.
11. **Detrez I, Dreesen E, van Stappen T et al.:** Variability in golimumab exposure: a “real life” observational study in active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10:575–581.
12. **Bosca WMM, Cortés X, Iborra M et al.:** Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: observational multicenter study. *World J Gastroenterol* 2016;21:22:10432–10439.
13. **Tursi A, Allegretta L, Buccianti N et al.:** Effectiveness and safety of golimumab in treating outpatient ulcerative colitis: a real life prospective, multicentre, observational study in primary inflammatory bowel diseases centers. *J Gastrointest Liver Dis* 2017;26:239–244.
14. **Taxonera C, Rodríguez C, Bertolotti F et al.:** Clinical outcomes of golimumab as first, second or third anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1394–402.
15. **Bonovas S, Pantavou K, Evripidou D, Bastiampillai AJ, Nikolopoulos GK et al.:** Safety of biological therapies in ulcerative colitis: an umbrella review of meta-analyses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;32–33:43–47.
16. **Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y:** Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study (PURSUIT-J study). *J Gastroenterol* 2017;52(10):1101–1111.
17. **Probert CS, Sebastian S, Gaya DR, Hamlin PJ, Gillespie G et al.:** Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (Golimumab: a phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative colitis). *BMJ Open Gastroenterol* 2018;5(1).
18. **Bossuyt P, Baert F, D’Heygere F, Nakad A, Reenaers C et al.:** Early mucosal healing predicts favorable outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab: data from the real-life BE-SMART cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(1):156–162.

19. **Teich N, Grümmer H, Jörgensen E, Liceni T, Holtkamp EF et al.:** Golimumab in real-world practice in patients with ulcerative colitis: twelve-month results. *World J Gastroenterol* 2020;26(21):2852–2863.
20. **Kawalec P, Pilec A:** An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci* 2016;12(5):1097–1109.
21. **Macaluso FS, Ventimiglia M, Fries W, Viola A, Cappello M et al.:** A propensity score weighted comparison of vedolizumab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2020;52(12):1461–1466.
22. **Castro LL, Argüelles AF, García SV et al.:** Initial experience with golimumab in clinical practice for ulcerative colitis. *Rev Esp Enf Dig* 2016;108:129–132.
23. **Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R et al.:** Long-term benefit of golimumab for patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT-maintenance extension. *J Crohns Colitis* 2018;12(9):1053–1066.
24. **Samaan MA, Cunningham G, Tamarasán AG, Beltrán L, Pavlidis P et al.:** Therapeutic thresholds for golimumab serum concentrations during induction and maintenance therapy in ulcerative colitis: results from the GO-LEVEL study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(2):292–302.
25. **Berger AE, Duru G, de Vries A, Marini JC, Aoucheta D et al.:** Comparison of immunoassays for measuring serum levels of golimumab and antibodies against golimumab in ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Ther Drug Monit* 2019;41(4):459–466.
26. **Adedokun OJ, Gunn GR, Leu JH, Gargano C, Xu Z et al.:** Immunogenicity of golimumab and its clinical relevance in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(9):1532–1540.
27. **Berends SE, Strik AS, Jansen JM, de Boer NK, van Egmond PS et al.:** Pharmacokinetics of golimumab in moderate to severe ulcerative colitis: the GO-KINETIC study. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(6):700–706.
28. **Magro F, López S, Silva M, Coelho R, Portela F et al.:** Low golimumab trough levels at week 6 are associated with poor clinical, endoscopic and histological outcomes in ulcerative colitis patients: pharmacokinetic and pharmacodynamic sub-analysis of the evolution study. *J Crohns Colitis* 2019;13(11):1387–1393.
29. **Sheridan J, Coe CA, Doran P, Egan L, Cullen G et al.:** Protocol for a multicentred randomized controlled trial investigating the use of personalized golimumab dosing tailored to inflammatory load in ulcerative colitis: the GOAL-ARC study (GLM dose Optimization to Adequate Levels to Achieve Response in Colitis) led by the INITIATIVE group (NCT 0268772). *BMJ Open Gastroenterol* 2018;5(1).
30. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R et al., PURSUIT-Maintenance Study Group:** Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(1):96–109.
31. **Philip G, Cornillie F, Adedokun JO, Melsheimer R, Rutgeerts P et al.:** Early dose optimization of golimumab in nonresponders to induction treatment for ulcerative colitis is effective and supported by pharmacokinetic data. *J Crohns Colitis* 2019;13(10):1257–1264.
32. **Yamamoto FJK, Gutiérrez GY, López GJG, Bosques PF, Rocha RJL:** Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Méx* 2018;83(2):144–167.



---

## Seguridad de la terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Esther A. Torres, Esteban Rodríguez Martínó, Rafael Medina Prieto,  
Fernando Bonilla Valentín*

### INTRODUCCIÓN

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria, inductora potente y reguladora del sistema inmunitario innato, vital en la regulación de la respuesta inmunitaria de las células T cooperadoras 1 contra las bacterias intracelulares y algunas infecciones virales. La desregulación del TNF- $\alpha$  contribuye a la patogénesis de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII).<sup>1</sup> El desarrollo de los inhibidores de TNF- $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) ha transformado el manejo de las EII, y hasta el momento se han aprobado tres anticuerpos monoclonales tipo IgG1 vs. TNF- $\alpha$  —infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab (GOL)— y un fragmento pegilado de Fab del anticuerpo de TNF, certolizumab pegol (CZP). Sus mecanismos de acción incluyen la neutralización de la actividad del TNF- $\alpha$  y otras citocinas, la restauración de la barrera epitelial intestinal, la interrupción de las señales antiapoptóticas de las células T (IFX, ADA, CZP) y la inducción de macrófagos M2 de sanación de heridas (IFX, ADA), entre otras.<sup>1-3</sup>

Aunque estos agentes han mostrado eficacia en el control de la inflamación intestinal, se han asociado a eventos adversos que pueden afectar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes. Los riesgos de utilizar estos agentes deben ser interpretados en el contexto de sus potenciales beneficios y comparados con los eventos adversos asociados a la terapia convencional, que suelen ser significativos e incluso más severos. La decisión acerca de la terapia que se va a utilizar debe ser tomada de manera individual, considerando la condición del paciente,

su historial médico y el perfil de riesgos que presentan los medicamentos. Aunque la mayoría de los efectos adversos se han reportado en los pacientes que utilizan IFX y ADA, se cree que son efectos de clase, y que la alta prevalencia asociada al IFX y el ADA es debida a la elevada utilización de estos agentes, en comparación con el CZP y el GOL.<sup>4</sup> Es importante conocer el mecanismo de los eventos adversos para poder identificarlos con prontitud y manejarlos de manera apropiada.

## **REACCIONES AL MEDICAMENTO**

### **Reacciones en el área de la inyección**

Las reacciones en el área de la inyección son comunes con los agentes administrados de manera subcutánea y ocurren en hasta 5% de los pacientes tratados con ADA o CZP.<sup>5-7</sup> Se cree que son causadas por trauma local o por una reacción alérgica de hipersensibilidad; se presentan con enrojecimiento, picor, dolor, irritación o inflamación en el área de inyección.<sup>7,8</sup> Suelen resolverse por sí solas en unos días y pueden ser manejadas con la aplicación de hielo o corticosteroides tópicos o analgésicos. Como medida preventiva, las inyecciones pueden ser administradas en diferentes regiones en cada dosis.

### **Reacciones de hipersensibilidad a la infusión**

Las reacciones de hipersensibilidad a la infusión de IFX varían en el tiempo que toman en manifestarse, por lo que se dividen en reacciones agudas y reacciones retrasadas. Estas reacciones se han asociado a la presencia de anticuerpos contra el IFX,<sup>9</sup> y se cree que el uso concomitante de inmunomoduladores puede reducir el riesgo de estas reacciones al disminuir la inmunogenicidad contra el medicamento.<sup>5,8,9</sup>

Las reacciones agudas ocurren dentro de las primeras 24 h. Se pueden presentar con síntomas leves (rubor, mareos, dolor de cabeza, picor, sarpullido) en 10 a 20% de las infusiones o con síntomas severos (hipotensión, broncoespasmo, sibilancias, urticaria) en menos de 1% de ellas.<sup>5,6,8,10</sup> Se cree que las manifestaciones severas pueden ser representativas de una reacción de hipersensibilidad tipo I mediada por la inmunoglobulina E. Las reacciones retrasadas se presentan entre 1 y 14 días después de la infusión. Ocurren en menos de 2% de las infusiones con IFX<sup>5,8,9</sup> y se manifiestan con síntomas parecidos a los de la enfermedad del suero (sarpullido, artralgia, mialgia, fatiga y fiebre); se cree que pueden ser representativas de una reacción anafiláctica tipo III mediada por complejos inmunitarios.<sup>4,6</sup>

La mayoría de las reacciones con síntomas leves se resuelven con una reducción de la tasa de infusión y la administración de analgésicos, antipiréticos o anti-histamínicos. Con la finalidad de prevenirlas en infusiones futuras, se recomienda iniciar la terapia con una tasa de infusión baja y aumentar la velocidad según la tolerancia. También se puede proveer premedicación con analgésicos/antipiréticos, antihistamínicos y corticosteroides, aunque las evidencias en cuanto a este manejo son controversiales.<sup>4,9,11</sup> Las reacciones agudas con síntomas severos, por otro lado, requieren la detención inmediata de la infusión y la estabilización de las vías respiratoria y circulatoria, de acuerdo con las guías de manejo de las reacciones anafilácticas.<sup>4,7,8</sup> Aunque se ha utilizado exitosamente un segundo anti-TNF en casos de hipersensibilidad, existe la posibilidad de que ocurra también la misma reacción, por lo que se debe considerar elegir otra familia de agentes biológicos.<sup>12</sup>

## INFECCIONES

El uso de anti-TNF- $\alpha$  puede estar asociado a un aumento del riesgo de infecciones, y hasta 36% de los pacientes pueden desarrollar alguna infección en las primeras 51 semanas de terapia.<sup>7</sup> Dicho riesgo es más alto en los pacientes que reciben terapia combinada con inmunomoduladores o corticosteroides, al igual que en los pacientes con fenotipos más agresivos de la EII y la presencia de otras comorbilidades.<sup>7,10,13</sup> Los anti-TNF también se han asociado al desarrollo de infecciones oportunistas con organismos como *Histoplasma*, *Legionella*, *Leishmania*, *Candida* y *Pneumocystis*.<sup>14</sup>

### Infecciones por micobacterias

El uso de anti-TNF aumenta el riesgo de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En estos casos la tuberculosis (TB) suele presentarse con síntomas extrapulmonares o diseminados, de manera contraria a la manifestación de TB en los pacientes inmunocompetentes.<sup>4,15</sup> Se cree que la mayoría de los casos representan una reactivación de la TB latente,<sup>15</sup> resaltando así la importancia de llevar a cabo una evaluación meticulosa antes del inicio de la terapia con anti-TNF (cuadro 13-1). En caso de TB latente se recomienda comenzar la terapia contra la TB al menos tres semanas antes de empezar el anti-TNF. Si el paciente es diagnosticado con TB activa durante el tratamiento con anti-TNF se recomienda discontinuar el anti-TNF y comenzar la terapia contra la TB (cuadro 13-2). El anti-TNF puede ser reiniciado luego de dos meses, una vez se tengan los resultados

### Cuadro 13–1. Evaluación relacionada con el uso de antifactor de necrosis tumoral alfa

Evaluaciones indicadas antes del inicio de la terapia con anti-TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pruebas para tuberculosis</li> <li>• Prueba de Papanicolaou y vacunación para el virus del papiloma humano</li> <li>• Prueba para la detección del virus de la hepatitis B</li> <li>• Prueba para la detección del virus de la hepatitis C (en los pacientes de alto riesgo)</li> <li>• Vacunación contra el virus de la varicela zoster (en los pacientes seronegativos)</li> <li>• Vacunación contra el herpes zoster (en pacientes con exposición previa a la varicela zoster)</li> </ul>
Evaluaciones indicadas durante el uso de un agente anti-TNF- $\alpha$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación anual por parte de un dermatólogo</li> <li>• Prueba de la tuberculosis</li> </ul>

Anti-TNF- $\alpha$ : medicamentos antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

de susceptibilidad microbiológica y el paciente haya mostrado una respuesta a la terapia contra la TB; de lo contrario se puede considerar cambiar la terapia a otro agente biológico, como vedolizumab o ustekinumab.

## Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas en los pacientes que reciben terapia con anti-TNF comúnmente involucran la vía respiratoria, la piel, el tracto urinario y el tracto digestivo.<sup>4,13</sup> Las infecciones comunes pueden ser tratadas con antibióticos, sin

### Cuadro 13–2. Contraindicaciones para la terapia con antifactor de necrosis tumoral alfa

- Tuberculosis activa
- Infección bacteriana severa con compromiso sistémico (sepsis)
- Listeriosis activa
- Pacientes con virus de la hepatitis B o C y daño hepático severo (clasificado como Child-Pugh B o C)
- Infección activa con los virus de la varicela zoster o del herpes zoster
- Virus de la inmunodeficiencia humana con un conteo de CD4 < 200 células/mL
- Neutropenia o trombocitopenia grave
- Historial de esclerosis múltiple o neuritis óptica
- Falla cardíaca avanzada (clasificada como clase III o IV de la *New York Heart Association*)
- Desarrollo de lupus inducido por anti-TNF con manifestación sistémica

Anti-TNF: antagonistas de factor de necrosis tumoral alfa.

descontinuar el anti-TNF; en caso de una infección severa con compromiso sistémico el anti-TNF debe ser descontinuado (cuadro 13-2) y reiniciado una vez que la infección sea eliminada.<sup>4</sup> También se ha observado una asociación entre el uso de anti-TNF y el desarrollo de infecciones no comunes, como la listeriosis y la enfermedad del legionario. Aunque hay pocos casos reportados, la listeriosis en los pacientes que reciben terapia anti-TNF tiene una mortalidad significativa, por lo que el anti-TNF debe ser descontinuado hasta que la infección sea eliminada (cuadro 13-2). Con la intención de evitar estas y otras infecciones asociadas al consumo de alimentos, como la disentería por *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Campylobacter*; algunos expertos sugieren evitar el consumo de alimentos crudos y productos lácteos no pasteurizados.<sup>4</sup>

La relación entre el uso de agentes anti-TNF y el desarrollo de infecciones perioperatorias no está completamente clara, y las evidencias hasta el momento son controversiales.<sup>14,16</sup> Aunque algunos estudios han mostrado un riesgo aumentado de infecciones posoperatorias en los pacientes que consumen anti-TNF,<sup>7</sup> otros estudios indican que el riesgo no se eleva con la monoterapia de agentes biológicos, sino con el uso concomitante de inmunomoduladores o corticosteroides, o ambos, particularmente en los pacientes con un estado nutricional pobre, anemia o historial de cirugías intraabdominales previas.<sup>16</sup> El beneficio cuestionable de detener el anti-TNF para evitar una complicación posoperatoria debe ser evaluado individualmente en el contexto de cada paciente, tomando también en consideración el riesgo de un posible brote de la EII si el anti-TNF es detenido.<sup>17</sup>

## Infecciones virales

El uso de anti-TNF resulta en un riesgo aumentado de infecciones virales, incluyendo la reactivación del virus de varicela zoster, el citomegalovirus y el virus de la hepatitis B (VHB). También puede resultar en un riesgo elevado de infecciones virales asociadas a malignidad, como el virus de Epstein-Barr y el virus del papiloma humano, resaltando así la importancia de llevar a cabo pruebas de detección en los pacientes de alto riesgo y de promover la vacunación como método de prevención (cuadro 13-1).

La reactivación del VHB en los pacientes tratados con agentes anti-TNF tiene un riesgo estimado de 1 a 10%.<sup>4</sup> Por ello se recomienda hacer pruebas de detección del VHB antes de comenzar la terapia con anti-TNF (cuadro 13-1). Ante infección crónica se recomienda recibir la profilaxis antiviral antes de comenzar terapia con anti-TNF. En caso de hepatitis B crónica inactiva se recomienda monitorear los niveles de DNA del VHB cada tres meses mientras el paciente esté utilizando el anti-TNF, y proveer terapia antiviral en caso de detectar la reactivación del virus. Los anti-TNF estarían contraindicados únicamente en la infección



con VHB no tratada y en los pacientes con daño hepático severo (cuadro 13–2), definido con la clasificación Child–Pugh B o C. En relación con el virus de la hepatitis C (VHC), los anti–TNF tienen un perfil de seguridad aceptable y no están contraindicados en los pacientes con infección activa. No obstante, sería prudente llevar a cabo la prueba de detección del virus de la hepatitis C en los pacientes de alto riesgo (cuadro 13–1). La decisión de utilizar anti–TNF dependerá en la severidad de la EII y del grado de enfermedad hepática del paciente.<sup>4</sup> La terapia con anti–TNF estaría contraindicada en caso de elevaciones de los niveles de aminotransferasas o de daño hepático severo, definido con la clasificación Child–Pugh B o C (cuadro 13–2).

La infección con el virus de la varicela zoster (VVZ) en los pacientes con inmunosupresión es potencialmente severa. Por tal razón se recomienda administrar la vacuna de varicela en los pacientes seronegativos al menos tres semanas antes de comenzar la terapia con anti–TNF (cuadro 13–1). En los pacientes que reciben anti–TNF con exposición previa al VVZ la reactivación del virus que resulta en herpes zoster es común, con una incidencia de hasta 3%.<sup>8</sup> En estos casos se recomienda la vacuna contra el virus zoster, de preferencia la recombinante no viva, antes de comenzar la terapia (cuadro 13–1). En caso de exposición al VVZ durante el uso de anti–TNF se recomienda administrar la inmunoglobulina de VVZ. Ante el desarrollo de una infección activa (VVZ) o la reactivación del virus (zoster) se recomienda detener el anti–TNF (cuadro 13–2) y administrar terapia antiviral.<sup>4</sup>

En relación con los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana, los estudios han mostrado que los agentes anti–TNF son seguros si el paciente está recibiendo terapia antiviral y el conteo de CD4+ es mayor de 200 células/mL (cuadro 13–2). Es importante mantener un monitoreo cercano y un alto grado de sospecha de infecciones oportunistas.<sup>4</sup> También se han reportado casos de reactivación del virus del herpes simple, con una incidencia de hasta 1 a 5%; casos de infección por citomegalovirus, mediante úlceras cutáneas, colitis o retinitis; y casos de infección por el virus del papiloma humano, por lo que se recomienda proveer la vacuna contra él antes de iniciar con los agentes anti–TNF y hacer la prueba de Papanicolaou según las guías establecidas (cuadro 13–1).

## Infecciones micóticas

Los datos en relación con las infecciones micóticas en los pacientes tratados con anti–TNF son limitados. Los patógenos más comunes son aquellos que causan histoplasmosis, candidiasis y aspergilosis; la neumonía es la manifestación más común.<sup>6</sup> Con menos frecuencia se han reportado casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en los pacientes que consumen anti–TNF, y se recomienda proveer

profilaxis en los casos de inmunosupresión severa o el empleo de otros agentes inmunosupresores, como los corticosteroides. Es importante obtener un historial médico meticuloso y mantener un alto grado de vigilancia en los pacientes que provienen de algún área endémica.<sup>7</sup>

## EFFECTOS HEMATOLÓGICOS

Los efectos hematológicos suelen ser asintomáticos e identificados mediante pruebas de laboratorio. El mecanismo no está definido, pero se entiende que la inhibición de la molécula TNF- $\alpha$  resulta en una diferenciación limitada de células progenitoras, lo que causa una interrupción del funcionamiento de la médula ósea. Los neutrófilos son los más afectados, y hasta 20% de los pacientes desarrollan neutropenia. El historial de neutropenia o conteos bajos antes de comenzar la terapia son factores de riesgo. Se recomienda observar el conteo celular antes de iniciar la terapia y cada tres a seis meses, y discontinuar el medicamento ante una neutropenia con niveles menores de 500 células/mm<sup>3</sup> (cuadro 13-2). Se han reportado casos de trombocitopenia, ante lo cual los modelos sugieren la destrucción de plaquetas mediante anticuerpos, complejos inmunitarios o reacciones idiosincrásicas. La presencia de trombocitopenia severa obliga a detener el medicamento (cuadro 13-2) y consultar con un especialista hematológico. La anemia relacionada con la inflamación o la malnutrición es frecuente, por lo que es difícil asociarla al uso de anti-TNF. No obstante, se han reportado casos de anemia aplásica luego de recibir infliximab, aunque la mayoría de los estudios incluyen pacientes con artritis reumatoide.<sup>4</sup>

## EFFECTOS NEUROLÓGICOS

Los síntomas de desmielinización se presentan en 4% de los pacientes.<sup>18</sup> La mayoría de los pacientes manifiestan neuropatía periférica, pero han sido reportadas otras condiciones, como neuritis óptica, parestesia de los nervios craneales, mononeuritis múltiple, mielitis transversa y síndrome de Guillan-Barré; sin embargo, los estudios son controversiales. Los expertos sugieren que el uso de anti-TNF no causa desmielinización *de novo* en el sistema nervioso central, sino que desenmascara los desórdenes de desmielinización existentes. El compromiso del sistema nervioso periférico puede ser una manifestación extraintestinal de EII, lo que dificulta el establecimiento de una relación directa entre los anti-TNF y las manifestaciones neurológicas. Debido a este riesgo potencial, los agentes

anti-TNF son evitados en los pacientes con historial de esclerosis múltiple o neuritis óptica (cuadro 13-2).<sup>19</sup>

## **EFFECTOS CARDIOVASCULARES**

Se ha observado deterioro de la función cardiaca en algunos pacientes, pero su mecanismo se desconoce. Un estudio con pacientes sometidos a altas dosis de IFX reportó un deterioro de la función cardiaca en los pacientes con historial previo (clase III o más de la *New York Heart Association*) persistente hasta cinco meses luego de discontinuar el medicamento. También se han descrito arritmias y bloqueos cardiacos, aunque la mayoría de los reportes incluyen pacientes con enfermedades reumatológicas que se asocian a manifestaciones cardiacas.<sup>20</sup> Los datos relacionados con este asunto son contradictorios, ya que algunos sugieren que no existe riesgo de deterioro y que incluso puede resultar en una mejoría de los biomarcadores cardiacos.<sup>21-24</sup> La terapia anti-TNF en los pacientes con insuficiencia cardiaca debe ser evaluada de manera individual. Se recomienda evitar la terapia anti-TNF en los pacientes con falla cardiaca avanzada (clase III o IV de la *New York Heart Association*) (cuadro 13-2) y discontinuar el medicamento si se presenta deterioro.<sup>20</sup>

## **EFFECTOS INMUNITARIOS**

Se han descrito trastornos autoinmunitarios, como vasculitis, síndrome antifosfolípidos, sarcoidosis, enfermedad pulmonar intersticial y lupus inducido por anti-TNF. Contrario al lupus inducido por otros fármacos, el que es ocasionado por anti-TNF se presenta con anticuerpos anti-DNA de doble cadena y niveles bajos de complementos.<sup>25</sup> Los anticuerpos antinucleares pueden ser positivos hasta en 56% de los pacientes luego de recibir terapia anti-TNF, y su presencia aislada no es una indicación para detener la terapia. La presentación sintomática se ha observado en menos de 1% de los pacientes, mediante manifestaciones dermatológicas la mayoría de las veces. En caso del desarrollo de síntomas con manifestación sistémica —riñones, pulmones, sistema nervioso— se debe detener la terapia (cuadro 13-2) y brindar tratamiento con esteroides o inmunosupresores.<sup>26</sup> También se han reportado casos aislados de vasculitis asociada al uso de anti-TNF, junto con la presencia de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.<sup>27</sup>

## **REACCIONES DERMATOLÓGICAS**

Se ha reportado una amplia variedad de condiciones dermatológicas asociadas

a los anti-TNF, incluidas psoriasis, alopecia, eczema, vitíligo, reacciones liquenoides, eritema nodoso y lesiones acneiformes. Algunas de estas condiciones pueden ser manifestaciones extraintestinales de la EII, por lo que el establecimiento de una relación temporal con el anti-TNF es de suma importancia para diferenciar las manifestaciones extraintestinales de las complicaciones asociadas al medicamento.<sup>4</sup> Estas reacciones pueden ocurrir justo después de iniciar con el anti-TNF o años más tarde,<sup>28</sup> y hasta 65% de ellas se pueden resolver luego de discontinuar la terapia.<sup>28</sup>

Aunque los anti-TNF se han utilizado para tratar casos severos de psoriasis, también se han visto asociados al desarrollo de psoriasis y reacciones psoriasiformes entre 1.5 y 5% de los pacientes.<sup>4</sup> Esto puede ocurrir de dos a seis meses luego de iniciar la terapia, y es más común en las mujeres (70%), las personas fumadoras y los pacientes con EII fistulizante.<sup>4,28</sup> El mecanismo específico que lleva al desarrollo de psoriasis *de novo* no se conoce en su totalidad, pero se cree que puede ser secundario a un aumento de la expresión cutánea de interferón alfa.<sup>4,7,28</sup> El diagnóstico se lleva a cabo al establecer una relación temporal entre el inicio de la terapia y el desarrollo de la lesión psoriásica, y mediante los hallazgos histológicos de las lesiones cutáneas.<sup>4,7,28</sup> También se han reportado casos de alopecia asociada a la utilización de anti-TNF, lo cual se debe diferenciar de la psoriasis, ya que ambas condiciones se pueden manifestar de manera concomitante.<sup>28</sup> Es necesario tomar biopsias del área afectada para confirmar el diagnóstico.<sup>28,29</sup> No hay un consenso respecto a la suspensión de la terapia anti-TNF en estos casos, y dicha decisión debe ser tomada de manera individualizada.

El eczema asociado a anti-TNF usualmente se presenta con erupciones similares a las de la dermatitis atópica o como lesiones cutáneas eczematosas. Comúnmente involucra las fosas antecubital y poplítea, aunque también se ha apreciado el compromiso de la cara y del tronco corporal. El eczema se ha visto asociado a la deficiencia y la pérdida de la función de las células CD8+ supresoras/citotóxicas, y a una disminución de la actividad de las células asesinas naturales luego de la exposición a la terapia anti-TNF.<sup>28</sup> Se recomienda que la terapia anti-TNF se descontinúe sólo en los casos en los que la terapia tópica no sea exitosa.<sup>4,28</sup>

El vitíligo se ha relacionado con la utilización de anti-TNF, con una incidencia de 5.9 por cada 10 000 personas al año.<sup>30</sup> Se sabe que la infiltración de células T citotóxicas en la piel inducida por TNF es reactiva a los melanocitos y se relaciona con el inicio de vitíligo. Varios estudios sugieren que la terapia anti-TNF induce vitíligo *de novo* en los pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias sin vitíligo preexistente.<sup>28,30</sup> En adición, se ha demostrado que en los pacientes con vitíligo el uso de IFX ha llevado a un empeoramiento del mismo.<sup>30</sup>

Se han descrito reacciones liquenoides inducidas por IFX y ADA, aunque la incidencia de dicho evento adverso se desconoce. El liquen plano cutáneo es una pápula prurítica, violácea y poligonal plana que puede aglomerarse para formar

placas. Posiblemente el liquen plano sea mediado por células dendríticas y células T, en las cuales el TNF- $\alpha$  desempeña un rol especial.<sup>28,31</sup> También se han reportado casos de eritema nodoso como una posible complicación dermatológica de agentes anti-TNF, en especial IFX y CZP.<sup>28</sup> No obstante, el eritema nodoso es una manifestación extraintestinal muy común en los pacientes con EII, por lo que es difícil poder establecer una relación directa entre este evento adverso y la utilización de anti-TNF. Aunque no se ha descrito su patogénesis, también se han reportado cinco casos de erupciones acneiformes asociadas a IFX y a ADA.<sup>28</sup>

## **MALIGNIDAD**

Los agentes anti-TNF se han asociado al desarrollo de determinadas malignidades. Sin embargo, es difícil establecer una relación directa entre los agentes anti-TNF y el desarrollo de malignidades, ya que muchos de los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado de malignidad por su enfermedad subyacente y han tenido exposición a otros medicamentos que están asociados a malignidades, como los agentes inmunomoduladores. Los datos relacionados con este tema son controversiales.<sup>4</sup> Algunos estudios muestran que los anti-TNF no aumentan el riesgo de la mayoría de los tumores sólidos, con excepción de algunos tipos de cáncer de piel, pero otros estudios —incluidos los reportes de poscomercialización y los metaanálisis de ensayos clínicos— sugieren que hay un riesgo potencial de linfoma y algunos tipos de cáncer de piel en los pacientes con artritis reumatoide. El riesgo de malignidad asociado al uso de anti-TNF debe ser interpretado en el contexto de los posibles beneficios de esta terapia, y la decisión de utilizar un agente anti-TNF debe ser tomada de manera individualizada para cada paciente.

### **Linfoma**

La mayor parte de las evidencias disponibles no han logrado establecer una asociación directa entre los agentes anti-TNF y el desarrollo de linfoma. Los múltiples metaanálisis de pacientes con artritis reumatoide han reportado factores de desviación por exposición a la terapia con agentes inmunosupresores,<sup>4</sup> y ninguno de esos análisis ha logrado asociar la exposición de la terapia anti-TNF con el desarrollo de linfoma. También se han reportado algunos casos de linfoma de células T hepatoesplénico asociado a la utilización de agentes anti-TNF, aunque la mayoría de los casos son de hombres jóvenes con EII que habían recibido terapia combinada con agentes anti-TNF y agentes inmunomoduladores.

## Cáncer cervical

El riesgo de displasia cervical pudiera estar aumentado en los pacientes expuestos a los agentes anti-TNF. Múltiples estudios han demostrado un aumento mínimo de la displasia, en especial en las mujeres con artritis reumatoide. De igual manera, se piensa que este riesgo se debe la mayoría de las veces a la severidad de la artritis reumatoide y a la exposición pasada a otras terapias inmunosupresoras. Los estudios en mujeres con EII reportan hallazgos controversiales.<sup>4,32</sup>

## Cáncer de piel

Múltiples estudios han mostrado un riesgo aumentado de cáncer de piel no melanoma en los pacientes tratados con anti-TNF, en comparación con aquellos que no reciben estos agentes. Sin embargo, algunos expertos argumentan que el riesgo de este tipo de cáncer se asocia a la enfermedad inflamatoria subyacente o al uso concomitante de agentes inmunomoduladores.<sup>33</sup>

También se ha demostrado una asociación entre el uso de agentes anti-TNF y el desarrollo de melanoma. Se cree que el aumento del riesgo se relaciona con una combinación de factores, como la disfunción del sistema inmunitario asociado a EII o a artritis reumatoide, las terapias utilizadas para el manejo de la EII y el aumento de la detección de melanoma en esta población secundario a un mayor número de visitas médicas. En otros estudios poblacionales no se ha encontrado una relación entre el uso de inhibidores de anti-TNF y el melanoma, quizá porque muchos de estos estudios se llevaron a cabo en una época en la que el uso de estas terapias era menor.<sup>33</sup> No obstante, es de suma importancia que los pacientes que estén utilizando anti-TNF sepan que deben evitar la alta exposición al sol, que utilicen protectores solares y que acudan a una evaluación anual (cuadro 13-1) para la identificación precoz de cualquier malignidad cutánea.<sup>7,28</sup>

## MISCELÁNEOS

De manera muy poco común se han reportado casos aislados de efectos oculares en los pacientes que utilizan anti-TNF, los cuales han sido descritos como efectos paradójicos, ya que los anti-TNF, como el etanercept, han sido utilizados para tratar condiciones de inflamación ocular.<sup>34</sup> También se ha descrito una asociación entre el uso de anti-TNF y el desarrollo de daño hepático, con cerca de 130 casos reportados desde 2004. Se cree que el daño hepático en estos casos puede ocurrir a través de una lesión idiosincrásica o mediante entidades autoinmunitarias asociadas a anticuerpos.<sup>35</sup>

## CONCLUSIÓN

Los agentes anti-TNF llevan más de dos décadas de uso en el tratamiento de las EII. A pesar del aparente perfil extenso de riesgos, en la práctica su beneficio sobrepasa por mucho los efectos adversos reportados. La individualización del tratamiento, la evaluación de los factores de riesgo y el reconocimiento temprano de posibles efectos adversos hacen que esta modalidad terapéutica sea segura y eficaz.<sup>32</sup>

## REFERENCIAS

1. **Peake STC, Bernardo D, Mann ER, Al-Hassi HO, Knight SC et al.:** Mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor alpha agents in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1546–1555.
2. **Levin AD, Wildenberg ME, van den Brink GR:** Mechanism of action of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:989–997.
3. **Slevin SM, Egan LJ:** New insights into the mechanisms of action of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:2909–2920.
4. **Shivaji U, Sharratt C, Thomas T, Smith S, Lacucci M et al.:** Managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49:664–680.
5. **Adegbola S, Sahnan K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P:** Anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:2244.
6. **Hoentjen F, Bodegraven A:** Safety of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2067–2073.
7. **McLean L, Cross R:** Adverse events in IBD: to stop or continue immune suppressant and biologic treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:223–240.
8. **Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L:** Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7: 769–779.
9. **Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben HS, Israeli E et al.:** Infliximab-related infusion reactions: systematic review. *J Crohns Colitis* 2015;9:806–815.
10. **Afzali A, Fausel R:** Biologics in the management of ulcerative colitis—comparative safety and efficacy of TNF-alpha antagonists. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:63–73.
11. **Choquette D, Faraawi R, Chow A, Rodrigues J, Bensen W et al.:** Incidence and management of infusion reactions to infliximab in a prospective real-world community registry. *J Rheumatol* 2015;42:1105–1111.
12. **Steenholdt C, Svenson M, Bendtzen K, Thomsen O, Brynskov J et al.:** Acute and delayed hypersensitivity reactions to infliximab and adalimumab in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2012;6:108–111.
13. **Kirchgesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F et al.:** Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2018;155:337–346.
14. **Sousa P, Allez M:** Complications of biologics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin*

- Gastroenterol* 2015;31:296–302.
15. **Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile LE, Kasznica J et al.:** Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor  $\alpha$ -neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–1104.
  16. **Lightner AL, McKenna NP, Alsughayer A, Harmsen WS, Taparra K et al.:** Biologics and 30-day postoperative complications after abdominal operations for Crohn's disease: are there differences in the safety profiles? *Dis Colon Rectum* 2019;62:1352–1362.
  17. **Qiu Y, Zheng Z, Liu G, Zhao X, He AQ:** Effects of preoperative anti-tumour necrosis factor alpha infusion timing on postoperative surgical site infection in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7:1198–1214.
  18. **Kaltsonoudis E, Zikou AK, Voulgari PV, Konitsiotis S, Argyropoulou MI et al.:** Neurological adverse events in patients receiving anti-TNF therapy: a prospective imaging and electrophysiological study. *Arthr Res Ther* 2014;16:R125.
  19. **Ali F, Laughlin RS:** Asymptomatic CNS demyelination related to TNF- $\alpha$  inhibitor therapy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;4:e298.
  20. **Chung ES:** Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003;107:3133–3140.
  21. **Al-Aly Z, Pan H, Zeringue A, Xian H, McDonald JR et al.:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade, cardiovascular outcomes, and survival in rheumatoid arthritis. *Transl Res* 2011;157:10–18.
  22. **Wolfe F, Michaud K:** Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004;116:305–311.
  23. **Listing J, Strangfeld A, Kekow J, Schneider M, Kapelle A et al.:** Does tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2008;58:667–677.
  24. **Baniaamam M, Handoko ML, Agca R, Heslinga SC, Konings TC et al.:** The effect of anti-TNF therapy on cardiac function in rheumatoid arthritis: an observational study. *J Clin Med* 2020;9:3145.
  25. **Costa MF, Said NR, Zimmermann B:** Drug-induced lupus due to anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  agents. *Sem Arthr Rheumatism* 2008;37:381–387.
  26. **Prinz JC:** Autoimmune-like syndromes during TNF blockade: does infection have a role? *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:429–434.
  27. **Chandra T, Tabanor GJ, Lakshminarayanan S:** Adalimumab-induced anti-neutrophilic cytoplasmic antibody vasculitis: a rare complication of an increasingly common treatment. *Cureus* 2019;11:e5598.
  28. **Moran G, Lim A, Bailey J, Dubeau M, Leung Y et al.:** Review article: dermatological complications of immunosuppressive and anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1002–1024.
  29. **Ribeiro LB, Rego JC, Estrada BD, Bastos PR, Piñeiro MJM et al.:** Alopecia secondary to anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *An Bras Dermatol* 2015;90:232–235.
  30. **Bae JM, Kim M, Lee H, Kim K, Shin H et al.:** Increased risk of vitiligo following anti-tumor necrosis factor therapy: a 10-year population-based cohort study. *J Invest Dermatol* 2018;138:768–744.
  31. **McCarty M, Basile A, Bair B, Fivenson D:** Lichenoid reactions in association with tumor necrosis factor alpha inhibitors: a review of the literature and addition of a fourth lichenoid



- reaction. *J Clin Aesthet Dermatol* 2015;8:45–49.
32. **Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgesner J:** Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:1324–1335.
  33. **Long MD, Martin CF, Pipkin CA:** Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390–399.
  34. **Susanna FN, Pavesio C:** A review of ocular adverse events of biological anti-TNF drugs. *J Ophthalmic Inflamm Infect* 2020;10:11.
  35. **Mancini S, Amorotti E, Vecchio S, Leon MP, Roncucci L:** Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literature. *Intern Emerg Med* 2010;5:193–200.

---

## Medición sérica del antifactor de necrosis tumoral e inmunogenicidad en la optimización de la terapia

---

*Luis Felipe Garrido Treviño, Daniel Bastán Fabián,  
Manuel Martínez Vázquez*

### PERSPECTIVA HISTÓRICA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha convertido en un problema de salud pública en México y a nivel mundial, debido a que en las décadas recientes se han incrementado la incidencia, la carga de la enfermedad, las hospitalizaciones, la discapacidad y el costo médico asociado al uso de fármacos biológicos.<sup>1</sup>

Los fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) son una clase de medicamentos denominados anticuerpos monoclonales, que son producidos por un solo clon de linfocitos B tomados de un animal o un ser humano inmunizado. Estos anticuerpos son idénticos, debido a su producción por un mismo tipo de células madre.<sup>2</sup>

Los principales anticuerpos monoclonales anti-TNF- $\alpha$  empleados en el tratamiento de la EII son el infliximab (IFX) (Remicade<sup>®</sup>, Remsima<sup>®</sup>), el adalimumab (ADA) (Humira<sup>®</sup>), el certolizumab pegol (CZP) (Cimzia<sup>®</sup>) y el golimumab (GOL) (Simponi<sup>®</sup>).

En las guías más recientes existe una tendencia a brindar un abordaje individualizado de acuerdo con el grado de actividad de la enfermedad o su gravedad.<sup>3</sup> De esta forma, se considera que en las presentaciones limitadas con baja actividad se puede comenzar con un esquema de “abajo hacia arriba” (*step-up*) y en los pacientes jóvenes con enfermedad extensa (o alta carga inflamatoria de la enfermedad) con un esquema “de arriba hacia abajo” (*top-down*).

## **RACIONAL PARA EL USO DE ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA**

La utilidad de la medición sérica de estos medicamentos radica en que se estima que hasta 40% de los pacientes que tuvieron una respuesta inicial perderán dicha respuesta después de un año de tratamiento.<sup>4</sup> Debido a esta problemática, con frecuencia se debe incrementar la dosis del fármaco. Varios estudios han demostrado que el mantenimiento de niveles mínimos de estos medicamentos en sangre se asocia a resultados favorables.<sup>5</sup>

Los objetivos de este capítulo son:

- Definir la utilidad de la medición sérica de fármacos anti-TNF- $\alpha$ .
- Definir el concepto de inmunogenicidad.
- Proveer estrategias para optimizar el uso de fármacos biológicos.

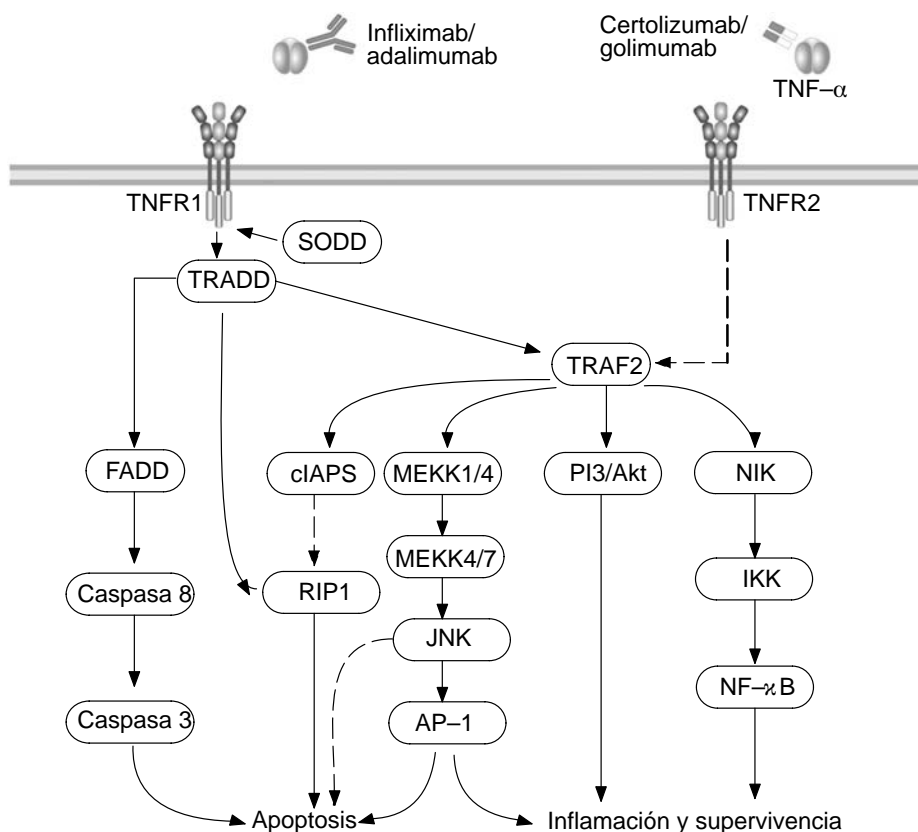
## **FÁRMACOS ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA, DESCRIPCIÓN DE LOS FÁRMACOS Y COMPLICACIONES**

Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  funcionan en distintos niveles en la vía de dicha citocina, por lo que se puede experimentar con diferentes agentes. El primero es el IFX, un anticuerpo murino que actúa mediante su unión a la forma tanto soluble como transmembrana del TNF- $\alpha$ . Luego está el ADA, un anticuerpo humanizado que bloquea la unión del TNF- $\alpha$  a sus receptores p55 (TNFR1) y p75 (TNFR2) en la superficie celular. Ambos activan la vía del complemento, causando citotoxicidad directa. El CZP y el GOL también se unen a las formas solubles y transmembrana del TNF- $\alpha$ ; sin embargo, no cuentan con una porción de fragmento cristalizante (no activan la vía de complemento) (figura 14-1).<sup>6</sup>

Es importante mencionar que no todas las células contienen ambos receptores para el TNF- $\alpha$ , debido a que el receptor tipo 2 (TNFR2) solamente se encuentra de manera nativa en las células mieloides, los linfocitos T reguladores, la microglía y algunas células endoteliales. Sin embargo, puede ser inducido en algunas células epiteliales, los fibroblastos y los subtipos de linfocitos B y T.<sup>7</sup>

Las dosis de cada uno de estos medicamentos varían:<sup>4,8,11,25</sup>

- IFX:
  - Inducción: 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6.
  - Mantenimiento: de 5 a 10 mg/kg cada ocho semanas.
  - Dosis máxima: 10 mg/kg cada ocho semanas.



**Figura 14–1.** Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales antifacto de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ). TNFR 1: tumor de necrosis del factor receptor 1; TNFR 2: tumor de necrosis del factor receptor 2; SODD: silenciador del dominio de muerte; TRADD: receptor TNFR-asociado al dominio de muerte; TRAF2: receptor TNF asociado al factor 2; FADD: dominio de muerte asociado a Fas; cIAPs: proteínas inhibidoras de apoptosis; RIP1: *receptor interacting protein 1*; MEKK: cinasa activada por mitógenos; JNK: cinasa c-Jun N-terminal; AP-1: proteína activadora 1; PI3/Akt: vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa; NIK: cinasa inductora de factor nuclear kappa beta; IKK: cinasa IκB; NF-κB: factor nuclear kappa beta.

- ADA:
  - Inducción: 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2 y 40 mg en la semana 4.
  - Mantenimiento: 40 mg cada una a dos semanas, partiendo de la cuarta semana.
- CZP:
  - Inducción: 400 mg en las semanas 0, 2 y 4.

- Mantenimiento: 400 mg cada cuatro semanas, partiendo de la semana 4.
- En caso de recaída se puede incrementar la frecuencia de la dosis a cada dos a tres semanas, o se puede dar una dosis de 400 mg entre cada dos dosis de mantenimiento.
- GOL:
  - Inducción de 200 mg en la semana 0 y de 100 mg en la semana 2.
  - Mantenimiento: 100 mg cada cuatro semanas (peso > 80 kg) o 50 mg cada cuatro semanas (peso < 80 kg).

Los efectos secundarios de este tipo de fármacos son variados, y algunos de ellos son más comunes que otros. Los efectos secundarios más leves incluyen reaccio-

Cuadro 14–1.

<i>American Gastroenterological Association</i>	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>	<i>American College of Gastroenterology</i>
<p>La terapia biológica induce remisión en los pacientes con EC de moderada a severa (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>La monoterapia biológica es superior a las tiopurinas para inducir la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>La terapia biológica con tiopurinas es superior a la monoterapia con estos fármacos para inducir la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa (<b>recomendación fuerte, evidencia de alta calidad</b>)</p> <p>La terapia biológica mantiene la remisión en los pacientes con EC (<b>recomendación fuerte, evidencia de alta calidad</b>)</p>	<p>La terapia biológica induce la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa que no han respondido a la terapia convencional (<b>recomendación fuerte, evidencia de alta calidad</b>)</p> <p>La terapia biológica junto con tiopurinas induce la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa que no han respondido a la terapia convencional (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p>	<p>Usar terapia biológica en los pacientes con EC resistente a la terapia con corticosteroides (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>Usar terapia biológica en los pacientes con EC refractaria a las tiopurinas o el metotrexato (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>Usar terapia biológica en conjunto con tiopurinas en los pacientes no expuestos a estos medicamentos (<b>recomendación fuerte, evidencia de alta calidad</b>)</p> <p>Usar terapia biológica en los pacientes con EC grave activa (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>Usar Infliximab en los pacientes con EC fulminante (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>El infliximab es efectivo en el tratamiento de las fistulas perianales, enterocutáneas y rectovaginales en la EC (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p> <p>El adalimumab y el certolizumab pegol pueden ser efectivos en el tratamiento de las fistulas perianales (<b>recomendación fuerte, evidencia de baja calidad</b>)</p> <p>La terapia con infliximab, adalimumab y certolizumab pegol se debe usar para mantener la remisión de la EC (<b>recomendación fuerte, evidencia de alta calidad</b>)</p> <p>La monoterapia con anti TNF-<math>\alpha</math> es efectiva para mantener la remisión, pero es mejor combinarla con tiopurinas o metotrexato (<b>recomendación fuerte, evidencia de moderada calidad</b>)</p>

nes en el sitio de inyección y reacciones cutáneas (urticaria, psoriasis, eczema, liquen plano). Otros efectos más serios incluyen infecciones (en especial por *Mycobacterium tuberculosis* y oportunistas), el desarrollo de anticuerpos (explicado más adelante), reacciones hematológicas (en especial neutropenia), elevación de las transaminasas hepáticas, reactivación del virus de la hepatitis B y reacciones de hipersensibilidad; se encuentra en debate el riesgo de desarrollo de neoplasias malignas, como linfoma hepatoesplénico de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemias.<sup>12</sup>

Existen recomendaciones provenientes de la *American Gastroenterological Association* (AGA), la *European Crohn's and Colitis Organization*, el *American College of Gastroenterology* y la Asociación Mexicana de Gastroenterología.<sup>13-15</sup>

## Mecanismos que influyen en los niveles séricos de fármaco

Existen mecanismos modificables y no modificables que tienen un impacto directo en la absorción, el metabolismo y la eliminación de los fármacos. Uno de estos factores no modificables es el sexo, pues se ha demostrado que los hombres tienen un aclaramiento del fármaco más rápido que sus contrapartes femeninas. Un factor modificable importante es el peso, de modo que los pacientes con un índice de masa corporal  $> 25$  también tienen un aclaramiento acelerado de esos anticuerpos. Otro mecanismo modificable es la albúmina, pues los pacientes con niveles de albúmina  $> 3.5$  mg/dL cuentan con un aclaramiento acelerado del fármaco.<sup>16,17</sup>

La inducción de la autoinmunidad puede ser entendida como la formación de anticuerpos dirigidos contra el fármaco y, con menor frecuencia, la aparición de enfermedad autoinmunitaria clínicamente evidente, que ocurre después de iniciar el tratamiento. Todos los anti-TNF- $\alpha$  incrementan el riesgo de generar autoanticuerpos, incluidos los anticuerpos antinucleares, de los cuales los más frecuentes son los anticuerpos anti-DNA de doble cadena. Las enfermedades autoinmunitarias ligadas a los fármacos anti-TNF- $\alpha$  son el lupus eritematoso sistémico por fármacos, la vasculitis sistémica, la sarcoidosis, los síndromes antifosfolípidos y la dermatomiositis/polimiositis.<sup>18,19</sup>

El desarrollo de anticuerpos antifármaco son un factor determinante de los niveles séricos en los pacientes; existen dos tipos de anticuerpos antifármaco:<sup>20</sup>

- **Neutralizantes:** se unen a la proteína en el sitio de unión al antígeno, lo cual tiene un efecto directo en la farmacodinámica de estos medicamentos.
- **No neutralizantes:** se unen a la proteína en otro sitio que no es el de unión al antígeno; aunque esto no tiene un efecto directo en la farmacodinámica, sí parece tener un efecto en la farmacocinética.

Además de ello, existen los anticuerpos transitorios, los cuales no han sido diluidados por completo. Éstos se desarrollan comúnmente contra el IFX, y se ha descrito que 42% desaparecen espontáneamente y el resto desaparecen al optimizar la dosis.<sup>21</sup> La carga inflamatoria elevada aumenta el aclaramiento de estos anticuerpos, por lo que se debe contar con una proteína C reactiva basal y evaluar sus niveles en determinados intervalos. El uso de inmunomoduladores es un factor que aumenta la concentración sérica de estos fármacos, debido a la inhibición, al menos parcial, de la producción de anticuerpos antifármaco. Su uso también parece decrementar la tasa de aclaramiento del medicamento.<sup>16,17</sup>

Se han propuesto niveles mínimos de estos agentes en sangre, los cuales son:<sup>22</sup>

- IFX: > 5 µg/mL.
- ADA: > 7.5 µg/mL.
- CZP: no disponible comercialmente.
- GOL: no disponible comercialmente.

## Monitoreo proactivo y reactivo

Estos niveles se han asociado a mejores resultados clínicos y al mantenimiento de la remisión. También se sabe que la medición de estos niveles a partir de la inducción puede predecir los resultados a largo plazo. Para determinar estos niveles existe el monitoreo de los niveles de fármaco en sangre, de los cuales hay dos tipos: monitoreo proactivo y reactivo. El monitoreo proactivo consiste en la revisión, en periodos determinados, para evaluar los niveles de medicamento del paciente sin que haya falla en la respuesta al tratamiento. Por otro lado, el monitoreo reactivo se hace cuando se presenta una recaída o una falla de respuesta al tratamiento, con el fin de tomar decisiones terapéuticas para el incremento de la dosis o la frecuencia de la administración, o el cambio de agente. Cabe mencionar que el monitoreo proactivo implica costos más elevados para el paciente que el monitoreo reactivo, por lo que es importante individualizar a cada paciente, dependiendo de sus características y capacidades económicas.<sup>23</sup>

Según la AGA, el monitoreo reactivo con base en las tiopurinas y los anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  es el que cuenta con más evidencias a su favor, por lo que es considerado el estándar de atención. Sin embargo, el monitoreo proactivo parece cobrar relevancia en los pacientes con un fenotipo agresivo de la enfermedad. Asimismo, un consenso reciente acordó que el monitoreo proactivo es apropiado después de las dosis de inducción y al menos una vez durante la terapia de mantenimiento. También destacaron que el monitoreo reactivo es apropiado en todos los agentes biológicos, tanto para la falla de la respuesta primaria como para la pérdida secundaria de la respuesta.<sup>23</sup>

## ANTICUERPOS ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA; CUÁLES SON Y CÓMO SE MIDEN

Para el monitoreo terapéutico de los fármacos utilizados para la EII hay que tomar tres aspectos en cuenta si se desea optimizar la terapia: los niveles séricos del fármaco, sus metabolitos activos y los anticuerpos antifármaco (ADAb, por sus siglas en inglés). Esto es importante, debido a que la AGA recomienda que cuando se haga el monitoreo reactivo de los pacientes que toman estos anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  se tomen las concentraciones séricas y los ADAAb del fármaco en cuestión.<sup>4</sup>

Como se mencionó, los ADAAb pueden ser de dos tipos: neutralizantes y no neutralizantes. La diferencia radica en la forma en que estos anticuerpos interactúan con el fármaco. El desarrollo de estos ADAAb, particularmente los de tipo neutralizante, son una causa importante de falla en la respuesta a la terapia y de aumento de los costos. Es importante mencionar que los ADAAb dirigidos contra el IFX y el ADA parecen ser específicos para éstos, y que las reacciones cruzadas con otros anticuerpos monoclonales, como el rituximab, han sido escasamente reportadas.<sup>6</sup>

La medición terapéutica de los niveles séricos del medicamento y los ADAAb, junto con el ajuste de dosis para alcanzar los niveles deseados, resulta en menos exacerbaciones agudas durante el curso del tratamiento, además de que es más costo-efectiva, en comparación con el escalamiento de dosis de manera empírica en los pacientes que han perdido la respuesta al tratamiento.<sup>24</sup>

En los pacientes con niveles de ADAAb elevados y cifras adecuadas de fármaco en la sangre es apropiado discontinuar el uso del agente empleado y cambiar a otro agente con un mecanismo de acción distinto. Si se presentan niveles elevados de ADAAb con niveles subóptimos del fármaco en sangre será sensato cambiar a otro medicamento de la misma clase (anti-TNF- $\alpha$ ), con lo cual podría haber un beneficio si se agrega un inmunomodulador. Sin embargo, ante niveles bajos de ADAAb, aunados a un nivel subóptimo de fármaco, se puede escalar la dosis del fármaco en cuestión.<sup>22,25</sup>

Cuando el paciente tiene niveles indetectables de ADAAb y un nivel sérico subóptimo de fármaco se asume que la falla no es debida a mecanismos de autoinmunidad, sino a otra falla en la farmacocinética del agente, por lo que se recomienda escalar la dosis. Esto es distinto a la situación en la que no hay ADAAb detectables y hay un nivel sérico óptimo del medicamento; en este caso está indicado el cambio a otro agente con un mecanismo de acción distinto.<sup>22,25</sup>

Para la medición de anticuerpos antifármacos se pueden realizar pruebas de detección de fase sólida, como la técnica de ELISA y el inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia; sin embargo, estas pruebas solamente detectan anti-



cuerpos que no están unidos al fármaco. Por otro lado, han surgido pruebas que pueden detectar anticuerpos tanto libres como unidos al fármaco, y esto es posible mediante el etiquetado del fármaco con material fluorescente y la incubación en suero. Una vez incubado, si hay presencia de anticuerpos, el complejo fármaco-anticuerpo presenta un peso molecular mayor que el fármaco libre y es posible cuantificar los niveles de anticuerpos al separarlos por peso. Todos los otros métodos (inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia, radioinmunoanálisis, ensayo por movilidad homogénea) no están validados ni disponibles por ahora.<sup>20,26</sup>

## Falla primaria y falla secundaria

Se estima que 33% de los pacientes no responderán inicialmente a la terapia y que, en los pacientes con una respuesta primaria, ésta se pierde entre 40 y 50%. La falla de la terapia se puede dividir en primaria y secundaria, dependiendo de la existencia o la ausencia de respuesta al inicio del manejo. La falla primaria ocurre cuando no se demuestra beneficio alguno desde el inicio de la terapia y se refleja después de la fase de inducción con fármacos biológicos, cuando no se pueden destetar los esteroides sistémicos. La falla secundaria implica que, durante el lapso del tratamiento, el paciente pierde la respuesta al fármaco, lo cual se denomina pérdida de la respuesta.<sup>4,22</sup>

No existe un consenso universal que defina esta pérdida de respuesta, pero generalmente se considera como una reemergencia de los síntomas clínicos después de una respuesta de inducción. Esto puede ser verificado con un incremento del índice de actividad de la enfermedad de Crohn > 70 puntos o una puntuación de Mayo > 3 puntos, junto con la percepción o la perspectiva del paciente de un incremento de los síntomas. Las guías de la *European Crohn's and Colitis Organization* consideran la pérdida de la respuesta para la EC con un índice de actividad de la enfermedad de Crohn > 150 o un incremento de más de 70 puntos respecto al basal. Para la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) no hay definiciones; sin embargo, se considera una puntuación de Mayo > 2 o un incremento > 3 puntos.<sup>22</sup>

La falla a la respuesta (primaria o secundaria) se puede dividir en tres categorías, con el fin de idear una solución:<sup>2-4,22</sup>

- **Niveles séricos inadecuados de fármaco con la presencia de ADA<sub>b</sub>:** aquí se pueden emplear inmunomoduladores para disminuir el nivel de ADA<sub>b</sub> y así elevar los niveles séricos del fármaco. Cuando el paciente ya se encuentra en tratamiento combinado (biológico e inmunomodulador) es prudente incrementar la dosis o acortar la frecuencia de aplicación.

- **Niveles inadecuados de fármaco sin la presencia de ADA<sub>b</sub>:** en esta situación se puede lograr el incremento de los niveles séricos del biológico con el incremento de la dosis o el acortamiento de la frecuencia de aplicación.
- **Niveles adecuados de fármaco sin la presencia de ADA<sub>b</sub>:** en esta situación el bloqueo de la vía del TNF- $\alpha$  no es la opción terapéutica correcta y se debe considerar cambiar el fármaco por uno con un mecanismo de acción distinto.

## Frecuencia para medir los anticuerpos

La frecuencia para medir los anticuerpos depende de si se desea hacer un monitoreo proactivo o reactivo. Si se está haciendo monitoreo proactivo se recomienda medir los niveles séricos del fármaco y los de ADA<sub>b</sub> al terminar la inducción y cada 6 a 12 meses después de ello, así como medir la calprotectina en las heces cada 3 a 6 meses. Cuando se realiza el monitoreo reactivo la medición de los niveles séricos y del ADA<sub>b</sub> se hace cuando hay una recaída en el curso clínico del paciente o cuando se pierde la respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que los pacientes que recibieron monitoreo proactivo experimentaron menos falla al tratamiento y una menor tasa de hospitalización, en comparación con los pacientes que recibieron monitoreo reactivo solamente.<sup>26</sup>

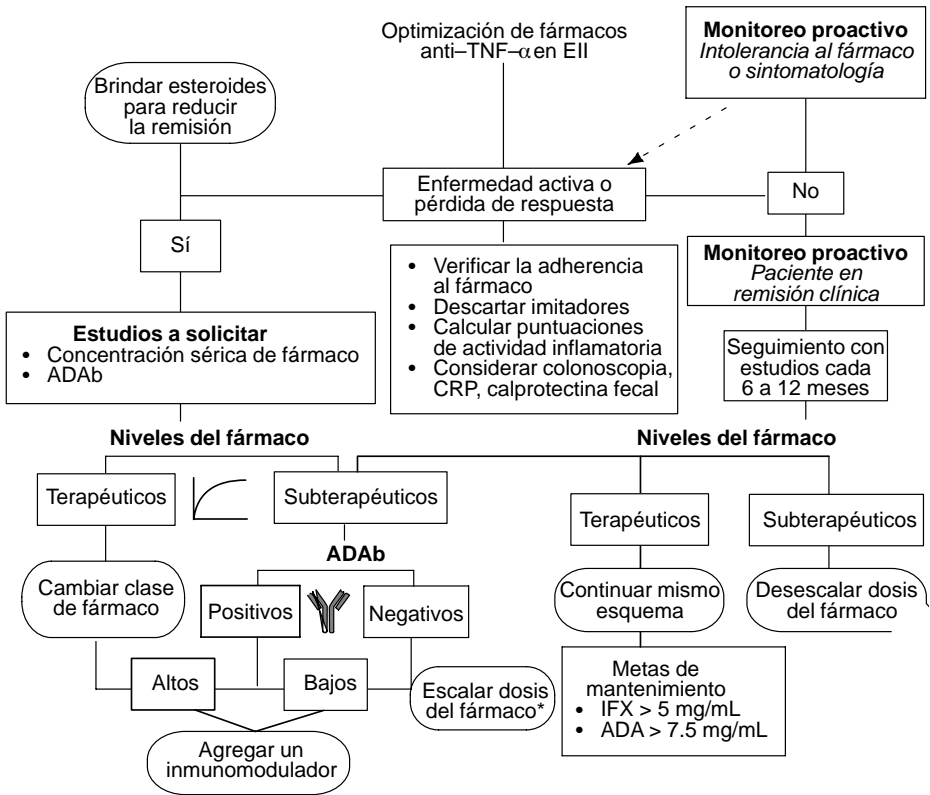
## VALIDACIÓN DEL MONITOREO PROACTIVO

Aunque hoy en día el estándar de monitoreo es el reactivo, cada día surgen más evidencias que demuestran la utilidad del monitoreo proactivo. Sin embargo, esto implica costos adicionales para el paciente que deben ser considerados, ya que cada paciente es diferente, tanto en términos de manifestación de la enfermedad como en solvencia económica.<sup>25-27</sup>

Recientemente, aunado a la necesidad de proporcionar un pronóstico a pacientes con EII, se han propuesto los niveles de transcritos de mucosa de TNF- $\alpha$  como biomarcador para evaluar la respuesta a la terapia y los criterios de decisión para detener la terapia anti-TNF- $\alpha$ . El uso combinado de transcritos de TNF- $\alpha$  y un puntaje histológico en el debut de la CUCI pueden predecir un pronóstico de gravedad y la necesidad de terapia anti-TNF- $\alpha$  con mayor grado de precisión, además de que proporcionan la posibilidad de un abordaje *top-down* para los pacientes seleccionados.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES FINALES

Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  requieren un ajuste durante el tratamiento para mantener la respuesta terapéutica. Asimismo, existen lineamientos para la medición de



**Figura 14–2.** Algoritmo propuesto para el manejo de la falla y optimización de fármacos anticuerpo de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-α) en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). \* Para escalar la dosis del fármaco se puede incrementar la dosis aplicada o acortar el intervalo de aplicación. Para desescalar la dosis se recomienda disminuir la dosis aplicada o extender el intervalo de aplicación. Los inmunomoduladores pueden ser metotrexato, azatioprina, leflunomida y micofenolato. CRP: proteína C reactiva; ADAb: anticuerpo antifármaco; IFX: infliximab; ADA: adalimumab.

anticuerpos, de los cuales los más comunes son el ADA y el IFX, con un mejor nivel de evidencia. Los niveles terapéuticos de fármacos anti-TNF se encuentran bien definidos para el ADA y el IFX; sin embargo, este no es el caso del CZP y el GOL.

El monitoreo terapéutico es deseable, sobre todo si se analizan todos los factores que influyen en el nivel sérico del fármaco y los desenlaces clínicos que se encuentran en juego. Los consensos han cambiado, y se aceptan las formas de monitoreo reactivo y proactivo de acuerdo con los expertos, pero aún no se definen la frecuencia ni las poblaciones específicas.

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto FJK, Bosques PFJ, Charúa GL, Cortés ET, Miranda CRM et al.:** Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol Méx* 2020;85(3):246–256.
2. **Papamichael K, Cheifetz AS:** Use of anti-TNF drug levels to optimize patient management. *Frontline Gastroenterol* 2016;7(4):289–300.
3. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ et al.:** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–s106.
4. **Vande CN, Herfarth H, Katz J, Falck YY, Singh S:** American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;153(3):835–857.
5. **Papamichael K, Vande CN, Ferrante M, Gils A, Cheifetz AS:** Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(9):1510–1515.
6. **Dörner T, Kay J:** Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11(12):713–724.
7. **Blüml S, Scheinecker C, Smolen JS, Redlich K:** Targeting TNF receptors in rheumatoid arthritis. *Int Immunol* 2012;24(5):275–281.
8. **Terdiman JP, Gruss CB, Heidelbaugh JJ, Sultan S, Falck YYT:** American Gastroenterological Association Institute guideline on the use of thiopurines, methotrexate, and anti-TNF- $\alpha$  biologic drugs for the induction and maintenance of remission in inflammatory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;145(6):1459–1463.
9. **Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB et al.:** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.
10. **Moss AC, Farrell RJ:** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;131(5):1649–1651.
11. **Probert CSJ, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S et al.:** Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003;52(7):998–1002.
12. **Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgessner J:** Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(6):1324–1335.
13. **Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD:** AGA Clinical practice update on management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic: expert commentary. *Gastroenterology* 2020;159(1):350–357.
14. **Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB et al.:** ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):481–517.
15. **Danese S, Gomollon F:** ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohn's Colitis* 2013;7(7):586–589.
16. **Schreiber S, Schreiber S:** The IBD management puzzle: do we have all the pieces? Putting the pieces together: when should anti-TNF. *Eur Med J* 2019:18–26.
17. **Colombel JF, Narula N, Peyrin BL:** Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;152(2):351–361.
18. **Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, Cassinotti A, Varisco V et al.:** Immunogenicity and autoim-

- munity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2013;12(7):703–708.
19. **Pérez AR, Pérez de Lis M, Ramos CM:** Biologics-induced autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25(1):56–64.
  20. **Steenholdt C:** Personalized therapy with TNF-inhibitors in Crohn's disease: optimizing treatment outcomes by monitoring drug levels and anti-drug antibodies. *Dan Med J* 2016; 63(8).
  21. **Vande Castele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S et al.:** Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol* 2013; 108(6):962–971.
  22. **Greuter T, Maillard MH, Juillerat P, Michetti P, Seibold F et al.:** Therapeutic drug monitoring to guide clinical decision-making in inflammatory bowel disease patients with loss of response to anti-TNF: a delphi technique-based consensus. *Digestion* 2019.
  23. **Papamichael K, Vogelzang EH, Lambert J, Wolbink G, Cheifetz AS:** Therapeutic drug monitoring with biologic agents in immune mediated inflammatory diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15(8):837–848.
  24. **Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J et al.:** Individualized therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomized, controlled trial. *Gut* 2014;63(6): 919–927.
  25. **Strik AS, Bots SJA, Dhaens G, Löwenberg M:** Optimization of anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016;9(3):429–439.
  26. **Adam S, Cheifetz JDF:** *Treatment of inflammatory bowel disease with biologics*. Suiza, Springer International Publishing, 2018:113–128.
  27. **Papamichael K, Cheifetz AS:** Therapeutic drug monitoring in IBD: the new standard-of-care for anti-TNF therapy. *Am J Gastroenterol* 2017;112(5):673–676.
  28. **Florholmen JR, Johnsen KM, Meyer R, Olsen T, Moe ØK et al.:** Discovery and validation of mucosal TNF expression combined with histological score—a biomarker for personalized treatment in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2020;20(1):1–9.

---

## Eficacia y seguridad de los fármacos biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Guillermo Veitia, Beatriz Pernalet*

### INTRODUCCIÓN

Durante las últimas dos décadas la terapia biológica con anticuerpos monoclonales dirigidos al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) se ha convertido en una piedra angular en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los anti-TNF son medicamentos biológicos, producidos o derivados de organismos vivos y eficaces para el tratamiento de los pacientes con EII, como la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI),<sup>1</sup> y se ha determinado que son terapias efectivas y seguras para inducir la remisión y la curación de la mucosa, así como una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con EII. Al cumplir los 10 años de mercadeo el medicamento original pierde la protección de la patente y puede ser comercializado el biosimilar, con un precio menor que el compuesto de referencia. Estos medicamentos representan el sector de mayor crecimiento en la industria farmacéutica mundial. En 2007 su producción rondaba los 100 000 millones de dólares, pero en 10 años ha crecido tanto que en 2017 sus ventas se estimaron en 20% del total del mercado farmacéutico mundial y en 2020 quizá en más de 250 000 millones de dólares.<sup>2</sup>

### LOS AGENTES BIOSIMILARES SON UNA REALIDAD ACTUAL

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son moléculas complejas, y aunque los biosimilares tienen la misma secuencia de aminoácidos no son una copia exacta

de la original. El producto depende del proceso de fabricación (p. ej., línea celular, condiciones de crecimiento, procesos de purificación, formulación), almacenamiento y transporte. Esto se puede reflejar en las diferencias en glucosilación, fosforilación, sulfatación y otras modificaciones postraduccionales, que pueden afectar en última instancia la eficacia y la inmunogenicidad de los fármacos.<sup>3,4</sup>

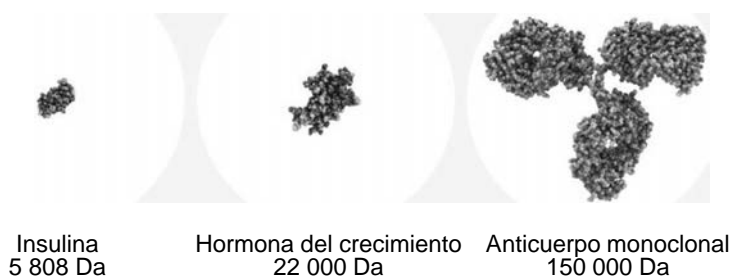
Un fármaco biosimilar aprobado es, por definición, muy parecido al fármaco de referencia, de manera que cualquier molécula y disimilitud estructural o diferencia potencial en los mecanismos subyacentes no afectan la calidad, la seguridad o la eficacia<sup>3,5</sup> (cuadro 15–1).

El concepto “fármacos biosimilares” no es nuevo. En 2003 la Unión Europea (UE) estableció un marco legal para la permisología, lo que significa que sólo pueden ser autorizados de manera centralizada a través de la *European Medicine Agency* y no por cada país que la conforma. Esta agencia desarrolló por primera vez directrices para la aprobación de estos productos a través de un proceso de registro abreviado durante 2005 y 2006, y desde entonces ha publicado muchas pautas generales y específicas para ellos.

Varios biosimilares para diferentes enfermedades han recibido aprobación, incluidas las moléculas con acción hormonal, como somatropina, folitropina, filgrastim y eritropoyetina. Sin embargo, estas proteínas se caracterizan por su peso molecular relativamente bajo, un solo sitio de unión, un definido mecanismo de acción y una predecible relación farmacocinética/farmacodinámica. Por el contrario, los mAbs son moléculas grandes y complejas (150 kDa) (figura 15–1) que

#### **Cuadro 15–1. Características específicas de los medicamentos biosimilares**

Muy similar al medicamento de referencia	El fármaco biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy parecidas a las del medicamento de referencia. Puede haber pequeñas diferencias con el medicamento de referencia que no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o de la eficacia
Ninguna diferencia clínicamente significativa del medicamento original	No se espera que haya diferencias en el rendimiento clínico. Los estudios clínicos en los que se basa la aprobación de un fármaco biosimilar confirman que las diferencias no tendrán efectos sobre la seguridad ni la eficacia
La variabilidad del fármaco biosimilar se mantiene dentro de unos límites estrictos	Sólo se permite un pequeño margen de variabilidad cuando las pruebas científicas demuestran que no afecta la seguridad ni la eficacia del fármaco biosimilar. El rango de variabilidad es el mismo que el permitido entre los lotes del medicamento de referencia. Esto se consigue mediante un proceso de fabricación consistente, que garantice que todos los lotes tienen la calidad probada
Las mismas normas rigurosas de calidad, seguridad y eficacia	Para ser aprobados tienen que cumplir con las mismas normas estrictas de calidad, seguridad y eficacia aplicadas a cualquier otro medicamento



**Figura 15–1.** Ejemplos de proteínas en los fármacos biológicos aprobados.

tienen un mecanismo de acción característico y una variable farmacocinética (PK) importante.<sup>6</sup> Aunque los factores responsables de la variabilidad de la farmacocinética del mAb no están bien entendidos, las diferencias en las características del paciente y la enfermedad, las comorbilidades, las medicaciones concomitantes y el perfil de riesgo de inmunogenicidad desempeñan un papel importante. Las pequeñas diferencias estructurales pueden resultar en distintas farmacocinéticas a través de interacciones con los factores mencionados.<sup>7,8</sup>

## FÁRMACOS BIOSIMILARES APROBADOS DEL INFLIXIMAB Y DEL ADALIMUMAB

Las pruebas obtenidas a lo largo de 10 años de experiencia clínica demuestran que los fármacos biosimilares aprobados por la EMA pueden ser utilizados de forma segura y eficaz en todas las indicaciones autorizadas, al igual que otros medicamentos biológicos. Hasta ahora hay 10 biosimilares del adalimumab aprobados por la UE:<sup>9</sup> Amsparity® (Pfizer), Amgevita® (Amgen), Cyltezo® (Boehringer Ingelheim), Idacio® (Fresenius Kabi), Hyrimoz® (Sandoz), Hefiya® (Sandoz), Hulio® (Mylan), Imraldi® (Samsung Bioepis), Halimatoz-® (Sandoz) y Solymbic® (Amgen Europe) y cuatro de IFX: Remsima® (Celltrion), Inflectra® (Pfizer), Flixabi® (Bioepis) y Zessly® (Sandoz).

Los productos biosimilares fueron autorizados en 2010 por la *Food and Drug Administration* (FDA), después de que el Congreso de EUA estableciera una vía acelerada para la aprobación de versiones clínicamente comparables. A diferencia de la mayoría de los medicamentos genéricos de molécula pequeña, los requisitos de aprobación de un fármaco biosimilar incluían estudios en animales y un ensayo clínico de eficacia parecida. Los fármacos biosimilares del IFX aprobados por la FDA son Renflexis® (Merck/Samsung Bioepis), Inflectra® (Pfizer), Ixifi® (Pfizer) y Avsola® (Amgen). Los medicamentos biosimilares del adali-



mumab aprobados por la FDA incluyen Abrilada® (Pfizer), Amjevita® (Amgen), Cyltezo® (Boehringer Ingelheim), Hulio® (Mylan), Hyrimoz® (Novartis/Sandoz) y Hadlima® (Merck/Samsung). Todos han sido aprobados y saldrán al mercado en 2023.<sup>10</sup> En 2013 la *Health Canada*, la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO: *European Crohn's and Colitis Organization*) y otras sociedades científicas expresaron su preocupación con respecto a la extrapolación automática en EII, con base en una serie de incertidumbres y datos limitados disponibles,<sup>11–15</sup> dudas que se fueron aclarando en los años siguientes con la publicación de estudios sobre la eficacia, la seguridad y las aprobaciones de agencias reguladoras y sociedades científicas.

### **¿Por qué generar fármacos biosimilares?**

Hay varios factores que han impulsado el desarrollo y el uso posterior de los fármacos biosimilares, como la expiración de patentes de varios agentes biológicos. Además, la innovación tecnológica en biomanufactura puede desempeñar un papel importante, incluida una selección mejorada de líneas celulares de alta producción que conducen a mejores rendimientos.<sup>16</sup> Asimismo, se incluye la socioeconomía global, que tiene crecientes presiones de costos sobre los presupuestos gubernamentales, y el freno de los ascendentes costos de la atención médica. El desarrollo de terapias biosimilares se debe a la razón fundamental de que el uso de estos agentes podría reducir los costos de la terapia anti-TNF en la EII en porcentajes variables según el país, lo que conlleva a un mayor acceso a la terapia.<sup>17,18</sup> Se estima que estos fármacos pueden adquirir aproximadamente 40% de la cuota de mercado para mAbs en Europa<sup>19</sup> y el resto del mundo. En este momento están en desarrollo múltiples fármacos biosimilares para el IFX y el adalimumab.<sup>20–24</sup> En 2015 se publicó una revisión centrada en farmacología, efectividad comparativa y políticas reguladoras sobre los fármacos biosimilares en la EII,<sup>25</sup> que concluyó que “es probable que estos fármacos se utilicen ampliamente para el tratamiento de la EII, debido al ahorro en sus costos y eficacia comparable”. Hay obstáculos importantes que deben ser superados para aumentar el uso de las terapias biosimilares. Esto incluye varios factores que siguen siendo exclusivos de EUA, como retrasos de las políticas regulatorias, actividades de litigio de patentes prolongadas, reglas diversas de reembolsos federales y políticas de contratación, además de que la competencia es limitada.

### **PREGUNTAS Y RESPUESTAS ACERCA DE LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES**

Con la finalidad de aclarar los conceptos acerca de esta materia, es importante hacer varias definiciones y responder una serie de preguntas.

## ¿Qué es un fármaco biosimilar?

- **FDA:** un producto biosimilar es altamente similar a un producto de referencia, a pesar de las diferencias menores en los componentes clínicos inactivos.<sup>26</sup> No hay diferencias clínicas significativas en términos de seguridad, pureza y potencia.
- **EMA:** un fármaco biosimilar es un producto similar a un medicamento biológico que ya ha sido autorizado, denominado producto de referencia. El principio activo es similar al del producto de referencia.<sup>27</sup> Se espera que un producto de referencia y uno biosimilar tengan los mismos perfiles de seguridad y eficacia. Generalmente se usan para tratar las mismas afecciones.
- **Organización Mundial de la Salud:** son productos bioterapéuticos similares, en términos de calidad, seguridad y eficacia, a un producto de referencia autorizado previamente.

## ¿Es lo mismo un fármaco biosimilar que uno genérico?

Es muy importante dejar claro que un fármaco biosimilar no es una versión genérica de un fármaco. Existen varias diferencias entre estos medicamentos y uno genérico, la primera es una proteína y la segunda son los componentes químicos orgánicos. Un medicamento biosimilar tiene una estructura variable tridimensional, mientras que el genérico posee una estructura bien definida, que es menos compleja. La vía de administración también puede diferir, pues puede ser oral para un fármaco genérico o parenteral para uno biosimilar. El proceso de degradación también puede ser distinto.

En el agente biosimilar el mecanismo de acción involucra típicamente el bloqueo o la depleción, pero el genérico se basa en la inhibición enzimática. Los costos de manufacturación de los fármacos genéricos son más bajos que los de los que son biosimilares, dado que éstos requieren más trabajo para controlar y regular el proceso de manufacturación, un mayor control de calidad y pruebas de estabilidad y un alto nivel de recopilación de datos para asegurar la calidad, alargando el tiempo de su disponibilidad.<sup>28-30</sup>

## ¿Cómo se definen la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad, el cambio (*switching*) y la sustitución?

### Extrapolación de indicaciones

Es un principio fundamental en el desarrollo de los medicamentos biosimilares. Consiste en hacer uso de los datos de seguridad y eficacia procedentes de los estu-

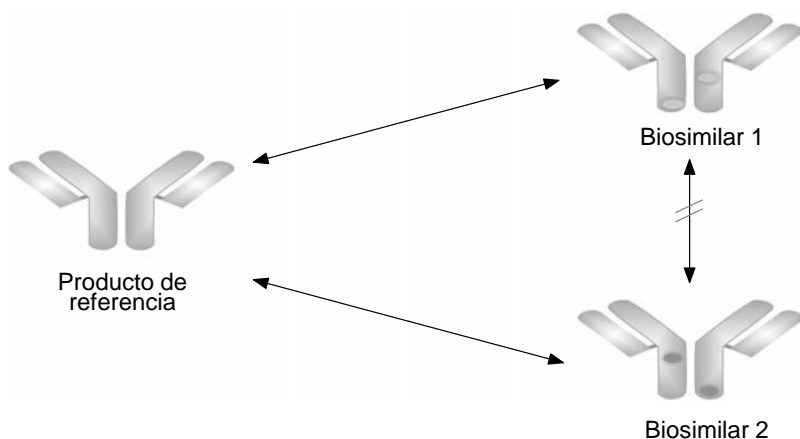


Figura 15–2. Cambio entre varios fármacos biológicos.

dios clínicos en las indicaciones más sensibles para dar soporte a la autorización de otras indicaciones menos sensibles. Una vez concedida la extrapolación, el medicamento biosimilar puede ser usado en el tratamiento de todas las indicaciones para las que haya sido aprobado el producto de referencia.

### Intercambiabilidad

Para la FDA, la intercambiabilidad incluye el concepto de cambiar y alternar un producto biológico original (O) y sus biosimilares (B). El término “intercambiabilidad” significa que el producto biológico es biosimilar al producto de referencia y debe tener los mismos resultados clínicos en cualquier paciente; en el caso de productos administrados más de una vez, los riesgos de seguridad y eficacia derivados de alternar y cambiar el tratamiento no deben ser mayores que con el uso del producto de referencia.

### Switching o cambio

El concepto de cambio de tratamiento no sólo se refiere a los cambios de medicamento original a biosimilar (de O a B) y de biosimilar a original (de B a O) (sentido estricto de intercambiabilidad) (figura 15–2), sino también al cambio de original a original (de O a O) y de biosimilar a biosimilar (de B a B) (sentido amplio de la intercambiabilidad).

### Sustitución

Es la práctica de administrar un medicamento en lugar de otro equivalente e intercambiabile a nivel farmacéutico sin consultar con el médico prescriptor.

Dada la relevancia de estas definiciones, cuando se habla de biosimilaridad es importante tratar con detalle algunos aspectos relacionados con estos términos.

## INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El fármaco biosimilar se usa en los pacientes con diagnóstico de EC o CUCI, con brote de moderado a grave que no responden favorablemente a tratamientos convencionales o cuando éstos están contraindicados o hay intolerancia. Se puede usar tanto el medicamento de referencia como su versión biosimilar.<sup>31</sup>

La extrapolación de indicaciones es un concepto central para la aprobación reguladora de los fármacos biosimilares. Se refiere a la aprobación de un biosimilar para una o más de las indicaciones que posee su producto biológico de referencia, a pesar de que ese biológico no haya sido estudiado en un ensayo clínico comparativo para todas las indicaciones. Por ello se debe proporcionar una justificación científica suficiente en el contexto de la totalidad de la evidencia, como una evaluación del mecanismo de acción del ingrediente activo en cada indicación.<sup>32</sup>

La extrapolación se refiere a la autorización por parte de una agencia reguladora de un fármaco biosimilar ya aprobado para ser usado en una enfermedad en la cual no ha sido estudiado clínicamente. Esto es precisamente lo que ha pasado con CT-P13 Remsima®. Con los extensos estudios comparativos *in vitro*, pero ninguno clínico en EII y sólo dos de comparación cabeza a cabeza en pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondilitis anquilosante, bajo la premisa de que una “alta similitud” en los estudios predice resultados clínicos “altamente similares”, las diferentes agencias reguladoras (EMA, FDA, *Health Canada*) los han autorizado para ser usados en todas las otras indicaciones (extrapolación) que el fármaco original (Remicade®). El principal argumento para aceptar la extrapolación es que la alta similitud analítica es la base científica más robusta para comparar los agentes biológicos de orígenes independientes.

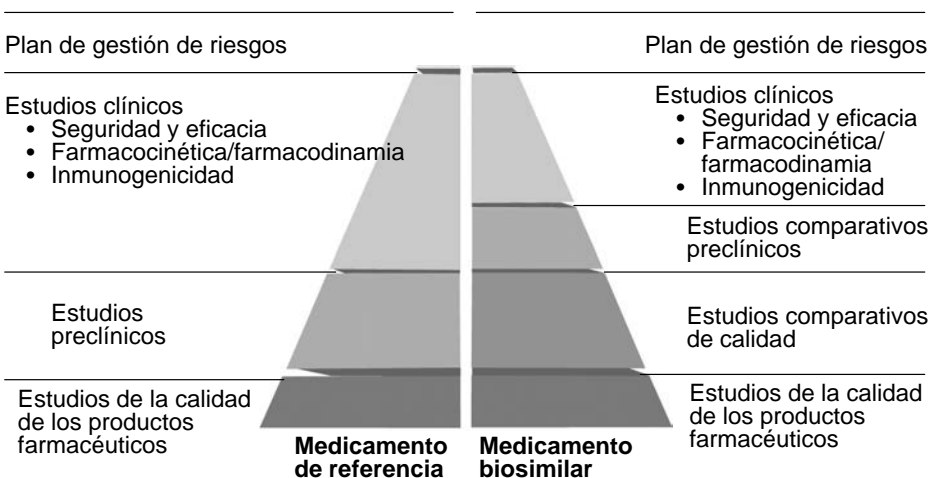
Pero al analizarlos más detalladamente se encontró el estudio PLANETRA de no inferioridad fase 3 en AR de 606 pacientes con Remicade® como comparador, diseñado como de equivalencia; el IC 95% para la diferencia terapéutica entre ambas moléculas para el objetivo primario fue de 6 a 10%, lo cual entra en el margen de equivalencia seleccionado  $\pm 15\%$  y reportando una diferencia frente a éste de 2% de efectividad y con unos niveles de inmunogenicidad similares entre el CT-P13 y el original. Es importante destacar que en este trabajo los pacientes recibieron conjuntamente metotrexato, el cual actúa como un inmunomodulador, lo que evita o retrasa la formación de anticuerpos anti-infliximab (ATI) y, por ende, no permite que se aprecien temprana o fácilmente las diferencias de la in-

munogenicidad de ambos productos. Además, se eligió la enfermedad menos sensible como modelo clínico para detectar una diferencia potencial en la eficacia del fármaco biosimilar y del original, que en otras circunstancias sí sería evidente. En otras palabras, la efectividad de la similitud demostrada por el CT-P13 y el Remicade® para la AR no excluye la posibilidad de una diferencia clínicamente significativa de la efectividad de ambas moléculas si se aplican en un modelo mucho más sensible, tal como la EII.<sup>33</sup>

La EMA indica que cuando se demuestra la comparabilidad del biosimilar en una indicación la extrapolación de datos clínicos a otras indicaciones del producto de referencia podría ser aceptable, aunque justificada científicamente. La extrapolación se debe considerar a la luz de la totalidad de evidencia, es decir, de los datos de calidad no clínicos y clínicos.

Se espera que la seguridad y la eficacia puedan ser extrapoladas cuando la comparabilidad del biosimilar se haya demostrado mediante análisis fisicoquímicos y estructurales exhaustivos, así como pruebas funcionales *in vitro* complementadas con datos clínicos (datos de eficacia y seguridad o farmacocinética/farmacodinámica) en una indicación terapéutica.

En cualquier medicamento biológico con un principio activo nuevo la relación positiva riesgo–beneficio se determina principalmente sobre la base de los datos relativos a la seguridad y a la eficacia obtenidos a partir de la realización de ensayos esenciales en seres humanos (figura 15–3), fundamentados en sólidos estudios de la calidad farmacéutica y en datos de estudios preclínicos.



**Figura 15–3.** Comparación de los requisitos en materia de datos para la autorización de un fármaco biosimilar vs. el medicamento de referencia. Tomado de la referencia 5.

En el caso de los medicamentos biosimilares, la relación riesgo–beneficio positiva se basa en la demostración de la biosimilitud; es decir, el principio activo es muy parecido al del medicamento de referencia (figura 15–3). Esto se consigue al realizar estudios exhaustivos de comparabilidad con el medicamento de referencia, piedra angular del desarrollo de los fármacos biosimilares.

También hay que justificar la extrapolación de la inmunogenicidad de la indicación/vía de administración estudiada a otros usos del producto de referencia.<sup>34</sup> La guía EMA de 2012 establece que es posible la extrapolación de datos de eficacia clínica y seguridad a otras indicaciones del mAb de referencia, no estudiadas específicamente durante el desarrollo clínico del mAb biosimilar, basándose en la evidencia general de comparabilidad y con la justificación adecuada.<sup>35</sup> En este sentido, la EMA ha incorporado el modo de acción de los medicamentos biosimilares del mAb en la totalidad de las pruebas, con una justificación adecuada y pertinente. Del mismo modo, la FDA refiere que “si el producto propuesto cumple con los requisitos legales para obtener la licencia como producto biosimilar, en los datos derivados de un estudio o estudios clínicos suficientes para demostrar la seguridad, la pureza y la potencia en una condición de uso apropiada”, el solicitante puede requerir la autorización para una o más condiciones de uso adicionales para las cuales el producto de referencia tiene autorización. Sin embargo, se deberá proporcionar una justificación científica suficiente para extrapolar los datos clínicos que respalden una determinación de biosimilaridad para cada condición de uso por la cual se solicita la aprobación.<sup>36</sup> La declaración más reciente de la *British Society of Gastroenterology* informa que el IFX original o el biosimilar CT–P13 se pueden indicar en los pacientes no tratados previamente.<sup>37</sup>

## INTERCAMBIABILIDAD

De acuerdo con la FDA, un medicamento biosimilar puede ser designado como intercambiable si se espera que logre el mismo resultado clínico que el producto de referencia en un determinado paciente; la alternancia repetida entre el medicamento biosimilar y el producto de referencia no supone riesgos de seguridad ni eficacia.<sup>38</sup>

La EMA no había expresado recomendaciones sobre intercambiabilidad y las pautas de sustitución quedan a criterio de cada estado miembro de la UE.<sup>39</sup>

El intercambio puede ocurrir por motivos médicos; el intercambio de un fármaco por otro sucede por razones clínicas en un paciente con una respuesta inadecuada a un tratamiento o que presenta un evento adverso intolerable.

El intercambio por motivos no médicos incluye el cambio de un fármaco por otro en un paciente que está recibiendo un tratamiento adecuado y bien tolerado, debido a razones administrativas o de pagador.

El problema consiste en entender la respuesta inmunitaria en un contexto de intercambios múltiples porque sólo entenderla en un determinado medicamento biológico ya es complicado y no es completamente explicable ni entendible; además, es posible que no se detecten reacciones inmunogénicas hasta un tiempo después del inicio de la administración; por tanto, puede ser difícil entender y rastrear estas reacciones después de realizar múltiples cambios.<sup>40</sup>

La EMA es muy estricta en cuanto a la farmacovigilancia de los fármacos biosimilares y exige un plan detallado del manejo de riesgos; este plan se considera inclusive más importante si la extrapolación es aceptada.

En 2016 Ben-Horim S. y col. publicaron en *Gut* un estudio que investigó la comparabilidad inmunogénica entre el Remicade® y el CT-P13,<sup>41</sup> al saber que todos los anticuerpos monoclonales generan una respuesta inmunitaria contra el medicamento. Fue por esta razón que se quiso examinar si los anticuerpos producidos por el tratamiento con Remicade® en los pacientes con EII también reaccionan de manera cruzada y reconocen el CT-P13 en un grado similar. Si lo anterior fuera cierto, se podría pensar en intercambiar de manera libre el agente innovador y el similar sin perder la eficacia y la seguridad comprobadas del primero a un costo hasta 40% menor. Lo anterior sugiere que en un individuo que haya generado títulos altos de ATI y que presente alguna reacción adversa a la infusión o pérdida de la respuesta no se justifica utilizar el otro “agente” IFX, ya que con alta probabilidad presentará el mismo evento adverso. En contraste, en un individuo con ATI negativos se podrían intercambiar libremente ambos agentes sin provocar algún tipo de reacción inmunitaria adversa porque, de acuerdo con lo anterior, los anticuerpos anti-Remicade® de los pacientes con EII reconocen y funcionalmente inhiben el CT-P13 en un grado parecido, lo que sugiere una inmunogenicidad similar al compartir estos dos agentes IFX epítomos inmunodominantes; pero es importante hacer énfasis en que antes de estandarizar este abordaje para su uso rutinario es necesario hacer estudios clínicos en los que se examine el suero de los pacientes tratados con CT-P13 y que desarrollen ATI anti-CT-P13 para evaluar su reactividad cruzada con el IFX.

Cabe resaltar que, aunque hay anticuerpos compartidos por el Remicade® y el CT-P13, puede haber otros exclusivos para cada uno, pues son similares, aunque no iguales.<sup>42</sup>

Los anticuerpos antiadalimumab en los pacientes tratados con EII no presentan reacción cruzada hacia el CT-P13 o el Remicade®; por lo tanto, se infiere que si un paciente presenta una reacción adversa o la falta de respuesta debido a anticuerpos antiadalimumab, éstos podrían ser cambiados por CT-P13 o Remicade® indistintamente, con una buena respuesta.

También se ha documentado que un paciente con los ATI altos tendrá una probabilidad de generar tempranamente anticuerpos antiadalimumab cuando sea expuesto al medicamento.

En febrero de 2019 se publicó el estudio PROSIT, en el cual se utilizó el biosimilar CT-P13 en pacientes con EII.<sup>43</sup> Otra fortaleza de este estudio, además de la evaluación clínica, consiste en la información al inicio, a los seis meses y a los 12 meses acerca de los biomarcadores inflamatorios y la actividad endoscópica. En la cohorte general y todos los subgrupos hubo una mejora significativa tanto en la EC como en la CUCI en la puntuación clínica de los meses 6 y 12 (índice de Harvey-Bradshaw e índice de Mayo,  $P < 0.0001$ ) y la puntuación endoscópica a los 12 meses (índice de Mayo, escala simplificada de la actividad de la EC,  $P < 0.0001$ ) (índice de Rutgeerts,  $P = 0.01$ ).

El estudio NOR-SWITCH, también con datos de la vida real, se diseñó como un estudio observacional, prospectivo, aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos con estabilidad clínica mayor de seis meses y el consumo de IFX; se comparó el CT-P13 con el IFX original en seis enfermedades inflamatorias inmunitariamente mediadas: EC, CUCI, espondilitis anquilosante, AR, psoriasis y artritis psoriásica. A la mitad (240) se intercambió (*switch*) por CT-P13 y el otro 50% (240) continuó con la terapia estándar con IFX. El objetivo primario era evaluar el empeoramiento de la enfermedad después de 52 semanas. De manera global, recayeron 53 pacientes (26.2%) en el grupo del IFX original vs. 61 pacientes (29.6%) tratados con CT-P13 con un índice de confianza de 95% (de -12.7 a 3.9%), lo cual muestra que no hay diferencias clínicamente significativas luego de un año.<sup>44-47</sup>

## ¿CUÁLES SON LAS VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS BIOSIMILARES?

Los fármacos biosimilares de IFX se administran por vía endovenosa. Recientemente en algunos países se ha dispuesto del biosimilar de IFX CT-P13 por vía subcutánea.<sup>48</sup> Los medicamentos biosimilares de adalimumab se administran por vía subcutánea.

## ¿QUÉ DOSIS ESTÁN INDICADAS?

Las dosis y los esquemas de administración son los mismos que se indican para el producto original.

### Camino recorrido

Se ha recorrido un largo camino desde que surgieron los fármacos biosimilares para poder llegar al convencimiento que hoy existe acerca de la igualdad de los



resultados cuando se usan el fármaco original y el biosimilar.<sup>49</sup> Inicialmente, en 2013 la ECCO planteó que se tuviera cierta cautela acerca del uso de medicamentos biosimilares. Una comprensión insuficiente de sus características y uso se hizo evidente en una encuesta web entre sus miembros en el mismo periodo,<sup>50</sup> hasta que fueron publicados más estudios que evidenciaron la eficacia y la seguridad; cuatro años más tarde se cuenta con declaraciones más claras en relación con el tema.

Dado que los fármacos biosimilares se introdujeron en el mercado de la UE a principios de 2015, más datos de pacientes con EII<sup>51</sup> han respaldado la biosimilitud del biosimilar IFX CT-P13 y el producto de referencia, sin diferencias significativas en términos de eficacia o seguridad, ya sea en pacientes sin experiencia con el fármaco o cambiados en estudios de cohortes.

## INMUNOGENICIDAD

La inmunogenicidad es una complicación bien conocida durante el tratamiento con agentes biológicos que implica la formación de anticuerpos antifármacos (ADA, por las siglas en inglés de *anti drug antibodies*) que afectan el tratamiento. Para los medicamentos anti-TNF, los ADA están asociados a alteraciones de los niveles de anti-TNF, eficacia reducida y efectos secundarios, que incluyen reacciones alérgicas. El mejor nivel de evidencia fuera de la EII provino de dos ensayos controlados (PLANETRA y PLANETAS), que no muestran diferencias en términos de la formación de ADA entre el estudio de las poblaciones tratadas con IFX original y con CT-P13.

Una revisión sistemática<sup>52</sup> informó que no hubo aumento de la formación de ADA en los pacientes con AR tratados con medicamentos biosimilares, y concluyó que la inmunogenicidad parecía comparable en los grupos de tratamiento en todos los estudios previos.

Los datos del programa de desarrollo clínico que condujo a la aprobación del biosimilar SB2 de IFX (Flixabi®) mostraron un ligero incremento de la positividad de los ADA, que fue mayor en el ensayo de AR. Las tasas de ADA fueron entre 5 y 12% más altas en la cohorte de Flixabi®. A pesar de estas diferencias numéricas observadas, no hubo un efecto significativo en cualquiera de los parámetros de eficacia analizados.

Los análisis de subgrupos no revelan diferencias de relevancia clínica en ninguno de los sujetos con ADA negativos al comparar el Flixabi® y el fármaco original. Las limitaciones en los ensayos de inmunogenicidad que se utilizaron para probar ADA pueden explicar la mayor incidencia de ADA en el grupo con Flixabi®.<sup>53</sup>

## Posición de las asociaciones de gastroenterología en la introducción de fármacos biosimilares como opciones terapéuticas y su evolución en el tiempo

En 2013 la Asociación Canadiense de Gastroenterología se manifestó en contra de la intercambiabilidad del agente de referencia y las sustituciones automáticas a nivel farmacéutico con base en una motivación de costos.<sup>54</sup> Ese mismo año la Sociedad Española de Patología Digestiva se manifestó en contra de la extrapolación de los resultados del estudio PLANETRA a la población que padece EII, debido a la variabilidad biológica a través de los diferentes estados de la enfermedad; en cambio, abogaba por estudios clínicos del biosimilar para las indicaciones individuales, como se les exigió a los agentes biológicos de referencia.<sup>55</sup>

En 2013 la ECCO hizo énfasis en la necesidad de un mayor número de estudios clínicos específicos de la EII con el suficiente poder estadístico de la terapia biosimilar para detectar las diferencias no sólo en cuanto a la eficacia en el corto plazo, sino en relación con la seguridad y la inmunogenicidad a largo plazo.<sup>56</sup>

En 2016 la posición de la Fundación de Crohn y Colitis de América acerca de la terapia biosimilar enfatizó la necesidad de tomar una decisión compartida y transparente en contra de las sustituciones automáticas, y permitir a los proveedores determinar si la sustitución de un fármaco biosimilar frente a un producto de referencia era aceptable. Adicionalmente, sería necesario tener precauciones en contra de la intercambiabilidad hasta que hubiera mayores pruebas basadas en las evidencias acerca de su seguridad, eficacia e inmunogenicidad.<sup>57</sup>

En 2016 la Sociedad Británica de Gastroenterología publicó unas guías en las que apoya el inicio de la terapia con CT-P13 y la aprobación del cambio de pacientes estables con el IFX original al biosimilar, pero no recomiendan la sustitución automática en la farmacia sin el conocimiento del médico tratante.<sup>58</sup>

En 2017, después de una reunión de consenso de expertos realizada el 15 de octubre de 2016 en Viena, Austria, la ECCO publicó un nuevo documento al respecto, en el que su posición cambió de manera importante y es mucho más abierta, gracias a nuevos conceptos, como las ocho declaraciones<sup>59</sup> siguientes:

1. La biosimilaridad se caracteriza más por la realización de adecuados ensayos *in vitro* que por estudios clínicos.
2. Los estudios clínicos de equivalencia en la indicación más sensible pueden proporcionar la base para la extrapolación. Por lo tanto, los datos para el uso de los biosimilares en la EII se pueden extrapolar de otras indicaciones.
3. Cuando un producto biosimilar está registrado en la UE se considera que es tan eficaz como el producto de referencia cuando se utiliza de acuerdo con la información proporcionada en el resumen de las características del producto.

4. La demostración de la seguridad de los fármacos biosimilares requiere una gran cantidad de estudios observacionales con seguimiento a largo plazo en los pacientes con EII. Asimismo, se debe complementar con registros respaldados por todos los involucrados (fabricante, profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes).
5. Los eventos adversos y la pérdida de respuesta debidos a la inmunogenicidad a un fármaco biológico no se puede esperar que sean superados con un agente biosimilar de la misma molécula.
6. Como ocurre con todos los productos biológicos, la trazabilidad se debe basar en un sistema robusto de farmacovigilancia y un plan de gestión de riesgos de fabricación.
7. El cambio del original a un biosimilar en los pacientes con EII es aceptable. Los estudios de cambio (*switching*) pueden proporcionar evidencias valiosas de seguridad y eficacia. Faltan evidencias científicas y clínicas respecto al cambio inverso, múltiple y cruzado entre los fármacos biosimilares en los pacientes con EII.
8. El cambio de fármaco original a uno biosimilar debería realizarse después de una discusión apropiada entre los médicos, las enfermeras, los farmacéuticos y los pacientes, de acuerdo con las recomendaciones nacionales. La EII puede desempeñar un papel clave en la comunicación de la importancia y la equivalencia de la terapia con biosimilares.

Todas las sociedades recomiendan contar con números de identificación únicos y nombre en concordancia con los nombres internacionales no patentados, como lo exige la Organización Mundial de la Salud, para prevenir la confusión por parte del paciente, el proveedor y la farmacia cuando se hace referencia a un medicamento original vs. uno biosimilar. El grupo de expertos de dicha organización acerca de los nombres internacionales no propietarios (INN, por las siglas en inglés de *international nonproprietary name*) propuso en 2014 un sistema de dos componentes para identificar los agentes biosimilares, que consiste en el INN como el primer componente del nombre y en un código único (identificador biológico) de cuatro letras asignadas de manera aleatoria como segundo componente.<sup>60</sup>

En Europa un fármaco biosimilar comparte el mismo INN que el original, para así mantener una relación cercana con él, ya que si se asignaba un INN diferente se hubiera creado desconfianza tanto en el público como en el personal sanitario para el uso de estos productos.<sup>61</sup>

En enero de 2017 la FDA publicó las guías relacionadas con el nombramiento de agentes biosimilares no patentados para evitar confusión y asumir de manera inadvertida su intercambiabilidad. Los nombres incluirían sufijos sin ningún significado, compuestos de cuatro letras. De acuerdo con esta regla, el Inflectra® llevaría el sufijo -dyyb para su diferenciación (infliximab-dyyb). De manera im-

portante, esta regla también afecta a los agentes antiguamente aprobados, como el Remicade<sup>®</sup>, cuyo nombre oficial sería “infiximab–hjmt”. Esto evita percepciones imprecisas acerca de que un agente biosimilar difiere de manera clínicamente significativa o es inferior para las indicaciones prescritas.<sup>62,63</sup>

En 2019 la FDA finalizó la guía<sup>64</sup> que explica que los biosimilares pueden ser considerados intercambiables, lo que significa que pueden sustituir el producto biológico de referencia sin la intervención de un prescriptor, punto controversial que debe ser discutido en cada país. La mayoría de los ensayos de eficacia comparativa que respaldan la aprobación de los agentes biosimilares por parte de la FDA parecen ser muy rigurosos y a menudo más grandes, más duraderos y costosos que los ensayos que justificaron la aprobación de las nuevas entidades moleculares. Los requisitos de autorización de los fármacos biosimilares en EUA, establecidos por la FDA, se basan en el mismo fundamento científico que en la UE,<sup>65</sup> si bien los requisitos específicos referidos a los datos pueden variar entre las dos regiones debido a las diferencias que presentan sus marcos jurídicos.

## CONCLUSIÓN

Los fármacos biosimilares son una realidad en el mundo; surgieron de la necesidad de abaratar los costos de tan importantes terapias y aumentar el acceso a más pacientes que debido al precio de los originales tienen dificultad para adquirirlos. Son productos biológicos altamente similares al producto de referencia que ya está autorizado, y hay un consenso de las diferentes asociaciones de enfermedad inflamatoria intestinal y de gastroenterología acerca de que tienen una eficacia y una seguridad parecidas a las de los productos originales.

## REFERENCIAS

1. **Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, van Assche G, Vermeire S:** Targeting TNF- $\alpha$  for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:75–101.
2. **Rickwood S, Iervolino A:** *Shaping the biosimilars opportunity: a global perspective on the evolving biosimilars landscape*. IMS Health, 2011.
3. **McCamish M, Woollett G:** The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:405–417.
4. **Schiestl M, Stangler T, Torella C, Cepeljnik T, Toll H et al.:** Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals. *Nat Biotechnol* 2011;29:310–312.
5. European Medicines Agency: *Guideline on similar biological medicinal products*. Londres, EMA, 2014.
6. **Brekke OH, Sandlie I:** Therapeutic antibodies for human diseases at the dawn of the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:52–62.

7. **Kozlowski S, Woodcock J, Midthun K et al.:** Developing the nation's biosimilars program. *N Engl J Med* 2011;365(5):385–388.
8. **Jung SK, Lee KH, Jeon JW et al.:** Physicochemical characterization of Remsima. *MAbs* 2014;6:1163–1177.
9. **Calleja HMA, Martínez SJM, Santiago JB:** Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades. *Farm Hospital* 2020;44(31):100–108.
10. **Joachim R:** *Weighing the potential of Humira biosimilars in the U. S.—expected winners and losers.* Bioprocess Online, 2020.
11. **Fiorino G, Girolomoni G, Lapadula G et al.:** The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDEmaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmun Rev* 2014;13:751–755.
12. **Devlin SM, Bressler B et al.:** Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics. *Can J Gastroenterol* 2013;27:567–571.
13. **Annese V, Vecchi M,** Italian Group for the Study of IBD (IG-IBD): Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: statements of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2014;46:963–968.
14. **Danese S, Gomollon F,** Governing Board and Operational Board of ECCO: ECCO position statement: The use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2013;7:586–589.
15. **Vermeire S, Louis E, Dewit O et al.,** on behalf of the Belgian IBD Research & Development (BIRD) Group: Clinical and scientific aspects related to biosimilars in Inflammatory Bowel Diseases Group (BIRD) (IBD): position document of the Belgian IBD Research & Development. *Acta Gastroenterol Belg* 2015;78:26–29.
16. **Lakatos PL:** Biosimilars: what are they and how will they change the way we practice. *Gastroenterol Hepatol* 2017;13(12 Suppl 4):6–8.
17. **Kim J, An Hong J:** 5 year budget impact analysis of CT-P13 (infliximab) for the treatment of Crohn's disease in UK, Italy and France. *J Crohns Colitis* 2015;9:S144–S145.
18. **Jha A, Dunlop W, Upton A:** Budget impact analysis of introducing biosimilar infliximab for the treatment of gastro intestinal disorders in five European countries. *J Crohns Colitis* 2015;9:S427.
19. **Kay J, Smolen JS:** Biosimilars to treat inflammatory arthritis: the challenge of proving identity. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1589–1593.
20. **Beck A, Reichert JM:** Approval of the first biosimilar antibodies in Europe: a major landmark for the biopharmaceutical industry. *MAbs* 2013;5:621–623.
21. **Rinaudo GM, Paul S, Tedesco ED, Genin C, Roblin X et al.:** Review article: biosimilars are the next generation of drugs for liver and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:914–924.
22. **Hlavaty T, Letkovsky J:** Biosimilars in the therapy of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:581–587.
23. **Buchner AM, Schneider Y, Lichtenstein GR:** Biosimilars in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2021;116:45–56.
24. **McClellan JE, Udata C, Yin D et al.:** Comparative structural, functional, nonclinical, and phase 1 similarity assessments of PF-06438179, a potential biosimilar to infliximab, and marketed reference products. *J Crohns Colitis* 2015;9:S94–S95.
25. **Papamichael K et al.:** Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in

- inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:1158–1169.
26. Food & Drug Administration: *Biosimilar and interchangeable products*. 2017.
  27. European Medicines Agency: *EMA procedures advise for users of the centralized procedure for similar biological medicinal products applications*. 2019.
  28. **Goncalves J, Araujo F et al.**: Biosimilar monoclonal antibodies: preclinical and clinical development aspects. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(4):698–705.
  29. International Alliance of Patients Organizations: *Briefing paper on biological and biosimilars medicines*. 2013.
  30. **Mocsai A, Kovacs L, Gergely P**: What is the future of targeted therapy in rheumatology: biologics or small molecules? *BMC Med* 2014;12:43.
  31. **Gargallo C, Lué A, Gomollon F**: Biosimilars in inflammatory bowel disease. *Minerva Med* 2017;108(3):239–254.
  32. **Eleryan MG, Akhiyat S, Rengifo PM, Ehrlich A**: Biosimilars: potential implications for clinicians. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2016;9:135–142.
  33. **Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V et al.**: The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologicals* 2014;42(4):177–183.
  34. **Hooker N**: Answers to commonly asked questions about biosimilar of infliximab. *LMEN* 2015.
  35. European Medicines Agency: *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies—nonclinical and clinical issues*. Londres, EMA, 2012.
  36. Food and Drug Administration: *Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product. Guidance for industry*. 2019.
  37. British Society of Gastroenterology: *BSG guidance on the use of biosimilar infliximab CTP13 in inflammatory bowel disease*. BSG, 2016.
  38. Food and Drug Administration: *Designation of official names and proper names for certain biological products: proposed rule*. FDA, 2015.
  39. European Commission: *Consensus information paper 2013. What you need to know about biosimilar medicinal products*. European Commission, 2013 .
  40. **Vermeer NS, Spierings I, Mantel TAK et al.**: Traceability of biologicals: present challenges in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14(1):63–72.
  41. **Ben HS, Yavzori M, Benhar I et al.**: Cross immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade–treated patients with IBD similarly recognize the biosimilar Remsima. *Gut* 2016;65 (7):1132–1138.
  42. **Márquez VJR**: Inmunogenicidad cruzada: anticuerpos para infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con Remicade reconocen similarmente al biosimilar Remsima. *Enferm Inflamatoria Intest Dia* 2016;15(1):19–21.
  43. **Armuzzi A, Fiorino G, Variola A, Manetti N, Fries W et al.**: The PROSIT cohort of infliximab biosimilar in IBD: a prolonged follow–up on the effectiveness and safety across Italy. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(3):568–579.
  44. **Jørgensen K et al.**: LB15–biosimilar infliximab (CTP13) is not inferior to originator infliximab: results from the 52–week randomized NOR–SWITCH trial. En: *United European Gastroenterology (UEG) Week meeting*. 2016:15–19.
  45. European Medicines Agency: *CHMP assessment report Remsima*. Londres, EMA, 2013.
  46. **Park W, Hrycaj P, Jeka S et al.**: A randomized, double–blind, multicentre, parallel–group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT–P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605–1612.
  47. **Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P et al.**: A randomized, double–blind, parallel group study

- to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT–P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613–1620.
48. **Verma A:** *Switching from intravenous to subcutaneous infliximab biosimilar (Remsima®) in adult patients with inflammatory bowel disease: experience at an NHS trust.* 2020.
  49. **Eberl A et al.:** Switching maintenance infliximab therapy to biosimilar infliximab in inflammatory bowel disease patients. *Scand J Gastroenterol* 2017;52(12):1348–1353.
  50. **Danese S, Fiorino G, Michetti P:** Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis* 2014;8:1548–1550.
  51. **Farkas K, Rutka M, Bálint A et al.:** Efficacy of the new infliximab biosimilar CT–P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis—experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015;15:1257–1262.
  52. **Chingcuanco F, Segal JB, Kim SC, Alexander GC:** Bioequivalence of biosimilar tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors compared with their reference biologics: a systematic review. *Ann Intern Med* 2016;165:565–574.
  53. European Medicines Agency: *Flixabi*. Londres, EMA, 2016.
  54. **Devlin SM, Bressler B et al.:** Overview of subsequent entry biologics for the management of inflammatory bowel disease and Canadian Association of Gastroenterology position statement on subsequent entry biologics. *Can J Gastroenterol* 2013;27(10):567–571.
  55. **Argüelles AF, Barreiro de Acosta M, Carballo F et al.:** Joint position statement by Sociedad Española de Patología Digestiva (Spanish Society of Gastroenterology) and Sociedad Española de Farmacología (Spanish Society of Pharmacology) on biosimilar therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enf Dig* 2013;105(1):37–43.
  56. **Danese S, Gomollon F,** Governing Board and Operational Board of ECCO: ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2013;7(7):586–589.
  57. *Crohn's and Colitis Foundation of America Position Statement on Biosimilars.* 2016. <http://www.crohnscolitisfoundation.org/assets/pdfs/advocacy/ccfacomments-to-fda-re.pdf>.
  58. British Society of Gastroenterology: *BSG guidance on the use of biosimilar infliximab CT–P13 in inflammatory bowel disease.* BSG, 2016.
  59. **Danese S, Fiorino G, Raine T et al.:** ECCO position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease—an update. *J Crohns Colitis* 2017;11(1):26–34.
  60. World Health Organization: *Biological qualifier: an INN proposal.* WHO, 2014.
  61. **Annese V, Avendaño SC et al.:** Roundtable on biosimilars with European regulators and medical societies, Brussels, Belgium, 12 January 2016. *GaBI J* 2016;5(2): 74–83.
  62. Food and Drug Administration: *Nonproprietary naming of biological products.* FDA, 2017.
  63. Food and Drug Administration: *Designation of official names and proper names for certain biological products: proposed rule.* FDA, 2015.
  64. **Moore TJ, Mouslim MC, Blunt JL, Alexander GC, Shermock KM:** Assessment of availability, clinical testing, and US Food and Drug Administration review of biosimilar biologic products. *JAMA Intern Med* 2020;181(1):52–60.
  65. Agencia Europea de Medicamentos, Comisión Europea: *Los biosimilares en la UE. Guía informativa para profesionales sanitarios.* 2019.

---

## Natalizumab en la enfermedad de Crohn

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). La etiología de estas enfermedades es idiopática, y son caracterizadas por presentar un aumento en la expresión de mediadores proinflamatorios e infiltración celular a nivel tisular. Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la EII y la falla en la respuesta al tratamiento convencional en la mayoría de los pacientes han impulsado la generación de nuevas terapias que prometen optimizar el manejo de estas enfermedades en beneficio de cada uno de los pacientes que la padecen.

La selección de cada uno de estos tratamientos depende de la meta clínica: inducción o mantenimiento de la remisión, extensión, gravedad de la enfermedad, falta de respuesta al tratamiento médico convencional y la presencia de complicaciones. En la actualidad el tratamiento médico continúa siendo el manejo ideal de la EII, y el tratamiento quirúrgico está reservado a las complicaciones o la falta de respuesta al mismo. El arsenal terapéutico disponible incluye fármacos antiinflamatorios (aminosalicilatos y esteroides) e inmunomoduladores (azatioprina, 6–mercaptopurina, ciclosporina y metotrexato). Estos fármacos producen una supresión inespecífica de los procesos inflamatorios, y la utilización de los mismos en los últimos años ha determinado un gran avance en el control de la EII.

El papel de la inflamación en la EII y su entendimiento durante las últimas dos décadas han llevado al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos y al desa-



**Cuadro 16–1. Mecanismo de acción de natalizumab**

	Natalizumab
<b>Se une a la integrina:</b>	
$\alpha_4\beta_1$	✓
$\alpha_4\beta_7$	✓
$\alpha_E\beta_7$	
<b>Es antagonista de:</b>	
MAdCAM–1	✓
VCAM–1	✓
Fibronectina	✓
<b>Bloquea la migración en:</b>	
Intestino	✓
Sistema nervioso central	✓
Otro	✓

AcM: anticuerpo monoclonal; MAdCAM–1: molécula de adhesión celular del tipo adhesina vascular mucosal 1; VCAM–1: molécula de adhesión de las células vasculares 1.

rollo de alternativas terapéuticas diseñadas para neutralizar los efectos de la inflamación crónica en pacientes refractarios a la terapia convencional, como los dirigidos al bloqueo de las subunidades de las integrinas o de adhesión molecular leucocitaria endotelial, que evitan el paso de células del sistema inmunitario del espacio intravascular al sitio de inflamación intestinal.

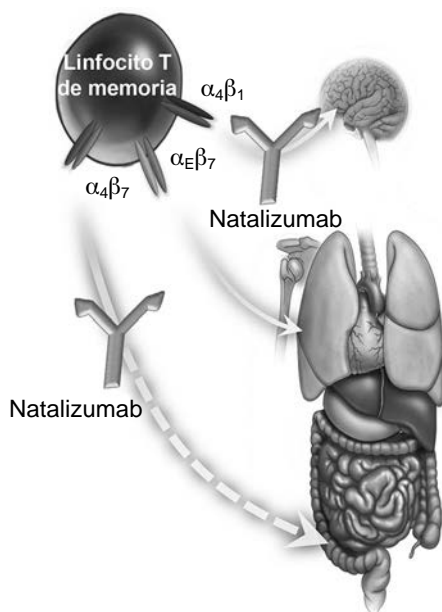
## **NATALIZUMAB (TYSABRI®)**

### **Mecanismo de acción**

Es un anticuerpo recombinante monoclonal IgG4 humano que se dirige a la subunidad  $\alpha_4$  de las integrinas aprobado por la FDA en 2008<sup>1</sup> para el tratamiento en pacientes con EC y esclerosis múltiple. La integrina  $\alpha_4\beta_1$  interactúa con VCAM–1 en el endotelio vascular celular en el sistema nervioso central, así como en el intestino,<sup>2</sup> tal como se ilustra en el cuadro 16–1. Este tratamiento se encuentra disponible para la inducción y remisión en pacientes con EC con actividad de moderada a grave en EUA con fracaso a la terapia convencional, ya sean vírgenes o no a la terapia anti TNF– $\alpha$ . La dosis indicada es de 300 mg IV cada cuatro semanas, por lo que se debe suspender la terapia en pacientes que no tengan respuesta clínica a la semana 12 y en pacientes a los que después de seis meses no se les pueda retirar la terapia con esteroides.<sup>3</sup>

### **Papel fisiopatológico de las integrinas**

Los ligandos de estas dos integrinas  $\alpha_4\beta_1$  y  $\alpha_4\beta_7$  están localizados en el endotelio de la lámina propia intestinal, pero adicionalmente la integrina  $\alpha_4\beta_1$  se encuentra



**Figura 16–1.** Inhibición selectiva de natalizumab de la subunidad alfa 4 a nivel cerebral e intestinal.

involucrada en la migración leucocitaria hacia el sistema nervioso central a través de la interacción con la molécula de adhesión endotelial VCAM-1,<sup>4,5</sup> como se ilustra en la figura 16–1.

## Eficacia en enfermedad de Crohn

En un ensayo clínico controlado doble se evaluó la eficacia de natalizumab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con EC activa. En el primer estudio, llamado ENACT-1, se incluyeron 905 pacientes que fueron aleatoriamente asignados para recibir natalizumab o placebo a las semanas 0, 4 y 8. El principal objetivo de este estudio fue la respuesta, definida como una disminución del puntaje de actividad para EC (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) de al menos 70 puntos a la semana 10. En el segundo estudio, ENACT-2, se incluyeron 339 pacientes que respondieron a natalizumab en el primer estudio y se aleatorizaron para recibir 300 mg de natalizumab o placebo cada cuatro semanas por un periodo de 56 semanas. El objetivo principal de este estudio es la respuesta alrededor de la semana 36. El objetivo principal en ambos estudios fue la remisión clínica de la EC (CDAI < 150). Los resultados del primer estudio demostra-

ron que natalizumab y placebo obtuvieron tasas de respuesta similares (56 y 49%, respectivamente;  $P = 0.05$ ) y remisión clínica (37 y 30%, respectivamente;  $P = 0.12$ ) a la semana 10, mientras que los pacientes que continuaron con natalizumab en el segundo estudio presentaron altas tasas de respuesta clínica sostenida de manera significativa, de 61 vs. 28% del grupo placebo ( $P = 0.001$ ), así como mayor remisión clínica, de 44 vs. 26% del grupo placebo ( $P = 0.003$ ) en la semana 36.<sup>6</sup> Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos.

### **Metaanálisis de natalizumab en enfermedad de Crohn<sup>7</sup>**

Se incluyeron un total de cinco ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 1 771 participantes. Cuatro estudios (1 692 participantes) compararon una, dos o tres infusiones de natalizumab (300 mg o 3 mg/kg o 6 mg/kg) con placebo. Un estudio (79 participantes) comparó tres infusiones de natalizumab (300 mg) e infliximab (5 mg/kg) con infliximab y placebo. Cuatro estudios se calificaron como de bajo riesgo de sesgo. Un estudio se calificó como de riesgo incierto de sesgo para la notificación selectiva. Una, dos y tres infusiones de natalizumab fueron superiores al placebo para la inducción de la remisión y la respuesta clínica. Las infusiones se administraron en las semanas 0, 4 y 8. Después de una infusión, 76% (849/1 117) de los participantes con natalizumab no lograron entrar en remisión a las cuatro semanas, en comparación con 83% (411/494) de los participantes que recibieron placebo, con riesgo relativo (RR) de 0.91 e intervalo de confianza (IC) 95% de 0.86 a 0.96; tres estudios, GRADE de alta calidad. A las cuatro semanas el RR para la respuesta clínica fue 0.78 (IC 95% de 0.66 a 0.92; tres estudios, 1 611 participantes, calidad moderada GRADE). Después de dos infusiones u ocho semanas, 66% (693/1 049) de los participantes con natalizumab no lograron entrar en remisión clínica, en comparación con 77% (382/494) de los participantes con placebo (RR 0.85; IC 95% de 0.76 a 0.95; tres estudios, GRADE moderada calidad). A las ocho semanas el RR para la respuesta clínica fue 0.73 (IC 95% de 0.58 a 0.91; tres estudios, 1 543 participantes, GRADE de baja calidad). Después de tres infusiones a las 12 semanas 61% (596/983) de los participantes con natalizumab no lograron entrar en remisión clínica, en comparación con 73% (313/431) de los participantes con placebo (RR 0.85; IC 95% de 0.78 a 0.92; dos estudios, GRADE alta calidad). A las 12 semanas el RR para la respuesta clínica fue 0.76 (IC 95% de 0.67 a 0.86; dos estudios, 1 414 participantes, GRADE de alta calidad).

Un estudio con 507 participantes informó sobre el cambio en el índice de actividad de la EC (CDAI, por sus siglas en inglés) desde el inicio. Los participantes con natalizumab tuvieron mayor disminución en las puntuaciones medias del CDAI que los participantes con placebo a las 4, 8 y 12 semanas.

## Seguridad de natalizumab<sup>7</sup>

Las tasas de eventos adversos (EA) fueron similares entre los grupos a las 4, 8 y 12 semanas. Después de una infusión 74% (50/68) de los participantes con natalizumab experimentaron un EA en comparación con 81% (51/63) de los participantes con placebo (RR 0.91; IC 95% de 0.75 a 1.09; calidad moderada GRADE). El retiro debido a un EA ocurrió en 1% (1/68) de los participantes con natalizumab y en 3% de los participantes con placebo (RR 0.46; IC 95% de 0.04 a 4.98; GRADE de baja calidad). Los eventos adversos graves (EAG) ocurrieron en 10% (7/68) de los participantes con natalizumab en comparación con 11% (7/63) de los participantes con placebo (RR 0.93; IC 95% de 0.34 a 2.49; GRADE de baja calidad). Después de dos infusiones 86% (57/66) de los participantes con natalizumab experimentaron un EA en comparación con 81% (51/63) de los participantes con placebo (RR 1.07; IC 95% de 0.92 a 1.24; calidad moderada GRADE). El retiro debido a un EA ocurrió en 3% (2/66) de los participantes con natalizumab en comparación con 3% (2/63) de los participantes con placebo (RR 0.95; IC 95% de 0.14 a 6.57; GRADE de baja calidad). Los EAG ocurrieron en 9% (6/66) de los participantes con natalizumab y en 11% (7/63) de los participantes con placebo (RR 0.82; IC 95% de 0.29 a 2.30; GRADE de baja calidad). Después de tres infusiones 86% (848/984) de los participantes con natalizumab experimentaron un EA en comparación con 83% (359/431) de los participantes con placebo (RR 1.03; IC 95% de 0.98 a 1.08; GRADE de alta calidad). Los retiros debido a EA ocurrieron en 8% (82/984) de los participantes con natalizumab en comparación con 10% (45/431) de los participantes con placebo (RR 0.86; IC 95% de 0.59 a 1.26; calidad moderada GRADE). Los EAG ocurrieron en 7% (65/983) de los participantes con natalizumab y 8% (36/431) de los participantes con placebo (RR 0.76; IC 95% de 0.37 a 1.56; GRADE de baja calidad). Los eventos adversos incluyeron dolor de cabeza, náuseas, nasofaringitis, dolor abdominal, fatiga, vómitos y exacerbación de la EC. El estudio que comparó la terapia combinada con natalizumab e infliximab con infliximab y placebo demostró tasas de remisión similares a las 10 semanas. No lograron la remisión 64% (33/52) de los participantes asignados a natalizumab e infliximab en comparación con 70% (19/27) de los asignados a placebo e infliximab (RR 0.90; IC 95% de 0.65 a 1.24; calidad moderada GRADE). Las tasas de EA (evidencia de calidad moderada), retiros debido a EA (evidencia de baja calidad) y EA graves (evidencia de baja calidad) fueron similares entre los grupos a las diez semanas. Los eventos adversos incluyeron cefalea, exacerbación de la EC, náuseas y nasofaringitis. El natalizumab se asocia con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que ocasiona la muerte de algunos pacientes. Actualmente no existen pruebas que puedan predecir de manera confiable a las personas en riesgo de desarrollar LMP. Se ha reportado que al reducir el tráfico de células T al cere-

bro natalizumab puede afectar la inmunidad cerebral contra los virus, y en algunos casos puede causar una infección cerebral fatal, llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva, debido a la reactivación del virus de John Cunningham (JC). Se recomienda realizar serología viral para el virus JC, ya que una prueba positiva para dicho anticuerpo antiviral JC es un factor de riesgo para LMP y habría que considerar otra terapia diferente de natalizumab como tratamiento a largo plazo.

## **NUEVA MOLÉCULA ORAL INHIBIDORA DE LA INTEGRINA ALFA 4 (AJM300) EN COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

Es una molécula pequeña oral que inhibe la integrina  $\alpha_4$  y que fue evaluada en Japón en un estudio multicéntrico clínico controlado y aleatorizado con placebo que incluyó a 102 pacientes con CUCI moderada. Los resultados mostraron que se observó una respuesta clínica de 62.7 vs. 25.5% en el grupo con AJM300, comparado con placebo, respectivamente (RM: 5.35; IC 95% de 2.23 a 12.82;  $P = 0.0002$ ). La remisión clínica en la semana 8 fue de 23.5 vs. 3.9% (RM: 7.81; IC 95% de 1.64 a 37.24;  $P = 0.0099$ ), y la cicatrización de la mucosa a la semana 8 fue de 58.8 vs. 29.4% (RM: 4.65; IC 95% de 1.81 a 11.90;  $P = 0.0014$ ) en el grupo AJM300 comparado con placebo, respectivamente.<sup>8</sup>

## **CONCLUSIÓN**

Natalizumab es un anticuerpo recombinante monoclonal IgG4 humano que se dirige a la subunidad  $\alpha_4$  de las integrinas aprobado por la FDA para la inducción y remisión en pacientes con EC con actividad de moderada a grave en EUA, con fracaso a la terapia convencional y terapia anti TNF- $\alpha$ . La dosis indicada es de 300 mg IV cada cuatro semanas; se debe suspender la terapia en pacientes que no tengan respuesta clínica a la semana. Se ha reportado que al reducir el tráfico de células T al cerebro natalizumab puede afectar la inmunidad cerebral contra los virus, y en algunos casos puede causar leucoencefalopatía multifocal progresiva debido a la reactivación del virus de John Cunningham. Se recomienda realizar serología viral para el virus JC, ya que la prueba positiva para dicho anticuerpo antiviral JC es un factor de riesgo para LMP y habría que considerar otra terapia diferente de natalizumab como tratamiento a largo plazo. Además, se pueden presentar efectos adversos más leves, como cefalea, fatiga, artralgias, infecciones de vías urinarias, infecciones de vías respiratorias bajas y gastroenteritis.

## REFERENCIAS

1. **Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R et al.:** *Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease? Results of the ENCORE trial.* 2007;1672–1683.
2. **Park SC, Jeen YT:** Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24:1868–1880.
3. U. S Food & Drug Administration [Internet]: *TYSABRI (natalizumab) injection, for intravenous use. Initial U. S. approval.* 2004. Citado 2020 Mar 26. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf).
4. **Sheridan BS, Lefrançois L:** Regional and mucosal memory T cells. *Nature Immunology* 2011;12:485–491.
5. **Haanstra KG, Hofman SO, Lopes Estêvão DM, Blezer EL, Bauer J et al.:** Antagonizing the  $\alpha_4\beta_1$  integrin, but not  $\alpha_4\beta_7$ , inhibits leukocytic infiltration of the central nervous system in Rhesus monkey experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2013;190:1961–1973
6. **Sandborn WJ, Colombel JF et al.:** Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353:18.
7. **Nelson SM, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK:** Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8(8):CD006097.
8. **Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S 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(7):1775–1783.



---

## Vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) representan los dos tipos principales de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la cual es una condición inflamatoria crónica compleja y de etiología desconocida. De los múltiples factores que participan en ella, se sabe que el sistema inmunitario desempeña un papel crucial, caracterizado por respuestas inapropiadas al componente antigénico de las bacterias intestinales. Precisamente, el intestino no sólo es el lugar de residencia de una gran parte del tejido linfoide asociado a las mucosas, sino también de la más grande y diversa microbiota, que en condiciones normales se mantiene en un balance bien controlado con el sistema inmunitario. Sin embargo, cuando existe EII este balance se pierde y desencadena una compleja cascada, en la que participan diversas células y moléculas —como las citoquinas proinflamatorias—, diferentes interleucinas y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>1,2</sup>

El tratamiento convencional está basado en la administración de cinco aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexato); sin embargo, en los pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional es necesario el inicio de terapia biológica enfocada en la administración de la terapia anti-TNF- $\alpha$ , como el infliximab, el adalimumab, el certolizumab pegol y el golimumab; alrededor de 33% de dichos pacientes pueden ser no respondedores primarios, y el resto durante el seguimiento llegan a presentar pérdida de la respuesta secundaria, que va de 35 a 45% durante los primeros dos años de tratamiento.<sup>3</sup>



por lo que es necesario contar con terapia biológica basada en otros mecanismos de acción dirigidos al bloqueo selectivo de integrinas, como el vedolizumab o el bloqueo de interleucinas 12 y 23, como el ustekinumab, las cuales han mostrado eficacia y seguridad en los pacientes con EII. El objetivo de este capítulo es mostrar las evidencias científicas acerca del uso de vedolizumab en los pacientes con CUCI y EC.

## **Vedolizumab**

### **Mecanismo de acción**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado tipo IgG1, que reconoce y bloquea el heterodímero  $\alpha 4\beta 7$ , inhibiendo el paso de leucocitos del espacio intravascular al sitio de inflamación a nivel intestinal. Su mayor ventaja es que su mecanismo de acción altamente selectivo restringe sus efectos a nivel intestinal.<sup>4</sup> Actualmente el vedolizumab se encuentra aprobado para el tratamiento de la CUCI y la EC en México, mediante la administración intravenosa de 300 mg a las semanas 0, 2 y 6 como inducción y más adelante cada ocho semanas como terapia de mantenimiento.

### **Papel fisiopatológico de las integrinas**

La migración de los leucocitos de la circulación sanguínea a través del endotelio intestinal acontece a través de una serie de mecanismos basados en sistemas de adhesión, en los que participan las subunidades de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$ , así como las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1) y la molécula de adhesión celular adreína de la mucosa 1 (MAdCAM-1).<sup>5-7</sup> La integrina  $\alpha 4\beta 7$  se expresa en un subtipo concreto de linfocitos T cooperadores de memoria que migran de preferencia al tracto gastrointestinal y causan la inflamación característica de la EII.<sup>8</sup> Una vez que la migración transendotelial de leucocitos tiene lugar el proceso inflamatorio se propaga gracias a la proliferación y la activación local de linfocitos, y a la reducción de la salida de linfocitos de la mucosa. Las moléculas de adhesión también participan en la interacción entre las células T y las células dendríticas o mesenquimales de la mucosa y la submucosa intestinal, facilitando la activación de los linfocitos T.<sup>9</sup> Por otra parte, las integrinas  $\alpha 4$  también juegan un importante papel en el proceso inflamatorio a través de interacciones con diversos ligandos tisulares, que a su vez inducen señales coestimuladoras que determinan la proliferación y la adhesión de los linfocitos T, la producción de citocinas y el aumento de la expresión de las células T de las metaloproteinasas de matriz, que degradan la matriz extracelular y facilitan la migración celular.<sup>10</sup>

## Farmacocinética y farmacodinamia del vedolizumab

Los parámetros farmacocinéticos son similares en los pacientes con CUCI y EC, sin necesidad de variar la dosis en función de la edad, el sexo, el peso, los anticuerpos antivedolizumab y la albúmina. La distribución del vedolizumab (VDZ) es de aproximadamente 5 L, con un aclaramiento total en el organismo de 0.157 L al día y una vida media plasmática de 25.5 días. En los ensayos clínicos de VDZ en el rango de dosis de 2 a 10 mg/kg se observó un grado de saturación superior a 95% del receptor  $\alpha 4\beta 7$  en los linfocitos circulantes implicados en la vigilancia inmunitaria del intestino. Las concentraciones terapéuticas de VDZ son  $> 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ , pero pueden disminuir con el desarrollo de anticuerpos anti-VDZ, los cuales se presentan en alrededor de 10% de los casos.<sup>11</sup>

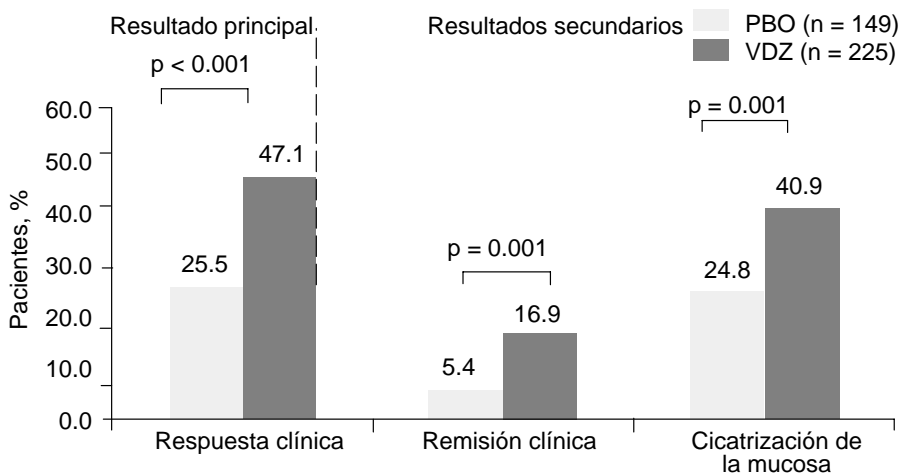
## Eficacia en la colitis ulcerosa crónica idiopática

### **Estudio GEMINI 1**

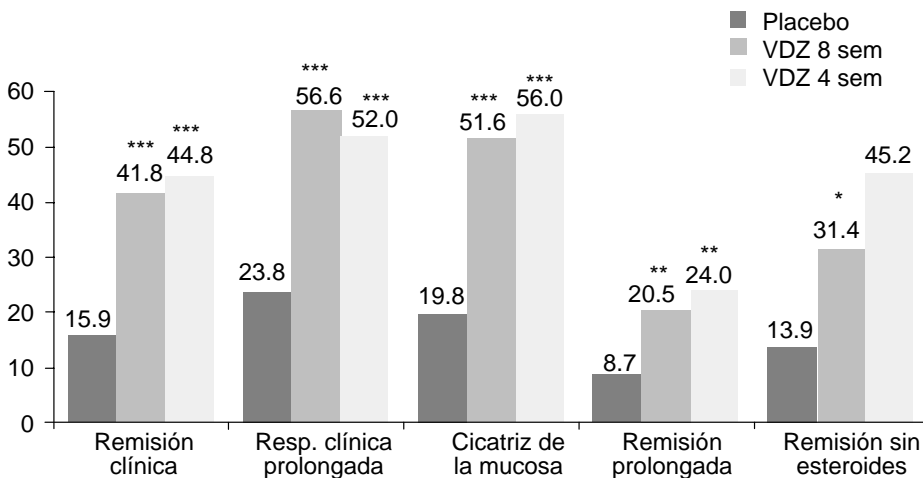
Incluyó dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, que incluyeron a pacientes con CUCI activa, definida como una puntuación del índice de Mayo de 6 a 12, con una subpuntuación mínima de dos en la sigmoidoscopia y fracaso o intolerancia a los tratamientos previos, incluyendo los esteroides inmunomoduladores o los agentes anti-TNF- $\alpha$ . En este estudio la terapia de inducción abarcó dos cohortes: la cohorte 1, formada por 374 pacientes con CUCI que fueron tratados con 300 mg de vedolizumab por vía intravenosa o placebo en las semanas 0 y 2, y la cohorte 2 (estudio abierto), formada por 521 pacientes con CUCI tratados con vedolizumab en esas mismas semanas. Se evaluó la respuesta clínica en ambas cohortes a la sexta semana. En el estudio de terapia de mantenimiento los pacientes de ambas cohortes que mostraron respuesta al vedolizumab en la sexta semana fueron aleatorizados a continuar siendo tratados con vedolizumab cada cuatro u ocho semanas, o placebo hasta las 52 semanas.<sup>12</sup> La variable principal en la fase de inducción fue la respuesta clínica a la sexta semana, definida como una disminución de la puntuación de Mayo de al menos tres puntos y una reducción de mínimo 30% respecto a la puntuación basal, con una disminución de al menos un punto en la puntuación de rectorragia o una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 a 1. Las variables secundarias incluían la remisión clínica (índice de Mayo de 2 o inferior sin subpuntuación de rectorragia  $> 1$  y cicatrización de la mucosa, definida como una subpuntuación endoscópica de 0 a 1). La variable principal para la fase de mantenimiento era la remisión clínica a la semana 52, y las variables secundarias fueron la respuesta clínica y la remisión clínica sostenidas (a las 6 y las 52 semanas), la cicatrización de la mucosa a las 52 semanas y la ausencia de tratamiento con esteroides. La calidad de vida

se midió con el cuestionario específico para pacientes con EII.<sup>12</sup> En el ensayo del tratamiento de inducción y mantenimiento las diferencias entre los grupos de tratamiento con vedolizumab y placebo fueron estadísticamente significativas en la respuesta y la remisión clínica sostenida, la remisión libre de esteroides y la cicatrización de la mucosa en los pacientes que recibieron vedolizumab. Asimismo, los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron mejorías significativas en la puntuación parcial de Mayo, en el puntaje de calidad de vida, en la concentración de calprotectina fecal y en el uso de esteroides, en comparación con los pacientes tratados con placebo. En un análisis *post hoc* no se observaron diferencias aparentes en cuanto a la eficacia del vedolizumab administrado cada cuatro u ocho semanas.

Los resultados del estudio GEMINI 1 demostraron que el vedolizumab es eficaz como terapia de inducción y mantenimiento de la CUCI de moderada a grave, tanto en los pacientes vírgenes como en los refractarios a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Se observó una significativa respuesta clínica en 47.1% de los casos, remisión clínica en 16.9% y remisión endoscópica en 40.9% en los pacientes que recibieron vedolizumab, en comparación con el grupo placebo, tal como se ilustra en la figura 17-1. En cuanto a la terapia de mantenimiento con vedolizumab, también se observaron mayores tasas de remisión clínica, respuesta clínica prolongada, cicatrización de la mucosa, remisión clínica prolongada y remisión libre de esteroides, en comparación con el grupo placebo a la semana 52, tal como se ilustra en la figura 17-2. El análisis por subgrupos, incluyendo el fracaso previo al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  o con inmunomoduladores en las cohortes 1 y 2 no res-



**Figura 17-1.** Resultados de la fase de inducción con vedolizumab en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática a la sexta semana. PBO: placebo; VDZ: vedolizumab.



**Figura 17–2.** Resultados de la fase de mantenimiento a la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática a la quincuagésima segunda semana. VDZ: vedolizumab.

pondedores a las semanas 6 y 32, también mostró la superioridad de vedolizumab vs. placebo a las semanas 6 y 52. La medición de la calidad de vida mediante instrumentos genéricos, tales como la versión abreviada del cuestionario de salud SF-36 y la escala analógica visual del cuestionario EQ-5D, además del cuestionario específico IBDQ, también demostraron que el tratamiento con vedolizumab ejerce efectos beneficiosos en la calidad de vida de los pacientes.

Por otra parte, se dispone de datos de la eficacia del vedolizumab a más largo plazo derivados del estudio abierto de extensión del ensayo GEMINI 1 (GEMINI LTS), que incluyeron resultados de remisión clínica hasta la semana 104.<sup>13</sup> De un total de 275 pacientes que completaron el ensayo GEMINI 1 y recibieron cualquier dosis de vedolizumab durante el GEMINI LTS, se obtuvo la remisión clínica en 73% de los casos. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con fracaso previo al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  65% mantenían la remisión clínica a la semana 104.<sup>14</sup> Más allá de la actividad clínica, también se dispone de resultados preliminares en relación con la cicatrización de la mucosa a las 52 semanas, que fue de 28% en el grupo de vedolizumab vs. 8.7% en el grupo de placebo ( $P < 0.001$ ), con tasas de mejoría endoscópica y remisión clínica de 31 y de 13%, respectivamente ( $P = 0.001$ ). Estos estudios también han confirmado la eficacia del vedolizumab, independientemente de la edad, los valores de calprotectina fecal y el uso concomitante de esteroides e inmunomoduladores. Por último, un estudio de extensión del ensayo GEMINI I demostró la seguridad de la readministración de vedolizumab cada cuatro semanas tras un año sin tratamiento.

Dos revisiones sistemáticas han analizado la eficacia del vedolizumab en el tratamiento de la CUCI.<sup>15,16</sup> En una de ellas se incluyeron ocho ensayos aleatorizados y controlados de tratamiento con terapia biológica (vedolizumab, abatacept, visilizumab, golimumab), en los que el vedolizumab fue significativamente más efectivo que el placebo para lograr la respuesta clínica, la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa en la fase de inducción, con beneficios relativos de 82, 66 y 75%, respectivamente ( $P < 0.001$  para todas las comparaciones). Durante la fase de mantenimiento el vedolizumab alcanzó un mayor porcentaje de remisión clínica y una significativa cicatrización de la mucosa de manera con respecto al grupo de placebo ( $P < 0.01$ ). En otra revisión sistemática en donde se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparaban vedolizumab con placebo en un total de 606 pacientes, los análisis agregados demostraban la superioridad estadísticamente significativa de vedolizumab frente a placebo para inducir la remisión, la respuesta clínica, la remisión endoscópica y el mantenimiento de la remisión clínica.<sup>17</sup>

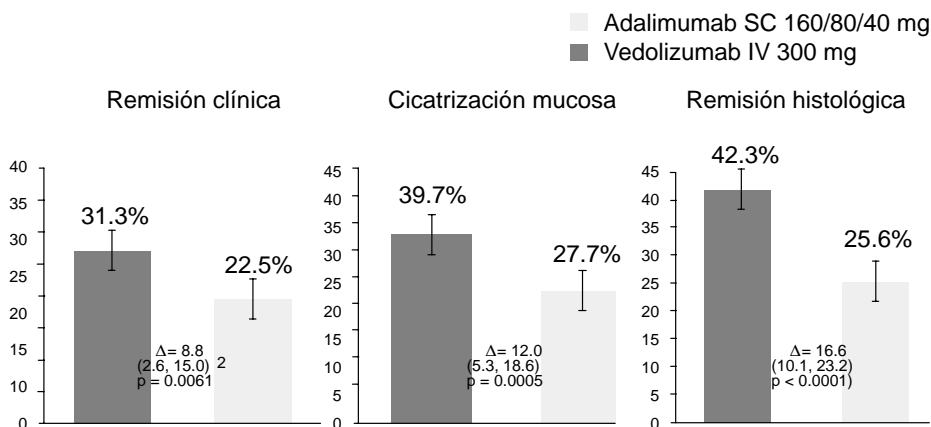
### **Estudio VARSITY**

Es el primer estudio fase 3b clínico, controlado y doble ciego que comparó directamente (*head to head*) la eficacia y la seguridad de vedolizumab y el adalimumab, mediante la inclusión de 769 pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave que fueron aleatorizados a recibir vedolizumab por vía intravenosa o adalimumab por vía subcutánea. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron vedolizumab presentaron una significativa mayor frecuencia de remisión clínica (31.3 vs. 22.5%, respectivamente;  $P < 0.006$ ), una mejoría endoscópica (39.7 vs. 27.7%, respectivamente;  $P < 0.001$ ) y una remisión histológica (37.6 vs. 19.9%, respectivamente), a excepción de la remisión libre de esteroides, que fue mayor en los pacientes que recibieron adalimumab a la semana 52,<sup>18</sup> tal como se muestra en la figura 17-3.

## **Eficacia en la enfermedad de Crohn**

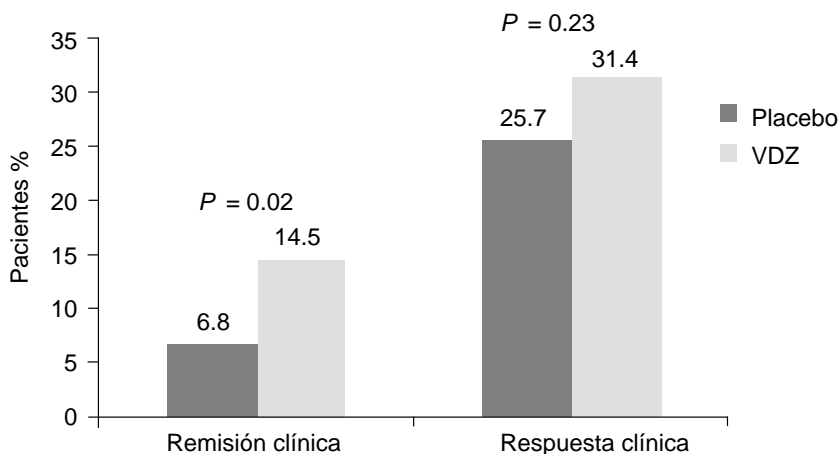
### **Estudios GEMINI II y III**

El estudio GEMINI II<sup>19</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que las variables de eficacia se evaluaron en las semanas 6 y 52. Los pacientes con EC ( $n = 368$ ) fueron aleatorizados a recibir dos dosis de 300 mg de vedolizumab por vía intravenosa o placebo en las semanas 0 y 2. Las dos variables principales fueron la tasa de remisión clínica (definida como una puntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn, o CDAI,  $< 150$  puntos) en la semana 6 y la tasa de respuesta clínica (definida como una disminución  $< 100$  puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6, tal como se ilustra en la figura 17-4.

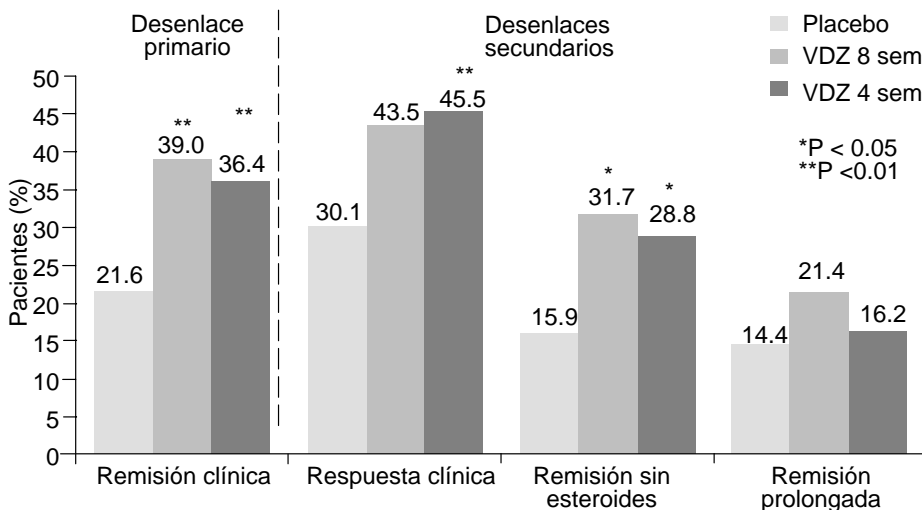


**Figura 17-3.** Tasas de remisión clínica, cicatrización de la mucosa y remisión histológica en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática que recibieron vedolizumab vs. adalimumab a la semana 52. SC: vía subcutánea; IV: vía intravenosa.

El ensayo incluyó dos cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2. En la cohorte 1 los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab por vía intravenosa o placebo mediante un diseño doble ciego. En la cohorte 2 los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab por vía intravenosa en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y que habían



**Figura 17-4.** Respuesta y remisión clínica con vedolizumab (VDZ) en pacientes con enfermedad de Crohn a la sexta semana.

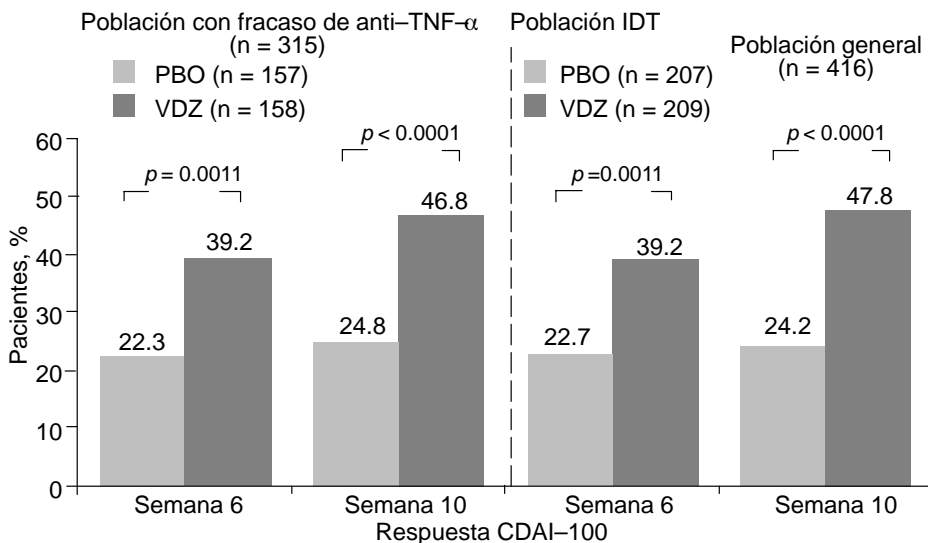


**Figura 17-5.** Terapia de mantenimiento con vedolizumab (VDZ) en pacientes con enfermedad de Crohn a la semana 52.

logrado una respuesta clínica (definida en este caso como una disminución de 70 puntos en la puntuación del CDAI) en la sexta semana fueron aleatorizados mediante un diseño doble ciego (1:1:1) a uno de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la sexta semana: dosis de 300 mg de vedolizumab cada ocho semanas, dosis de 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas o placebo. La variable principal fue la proporción de pacientes en respuesta clínica, remisión clínica, remisión libre de esteroides y remisión prolongada en la semana 52, tal como se observa en la figura 17-5.

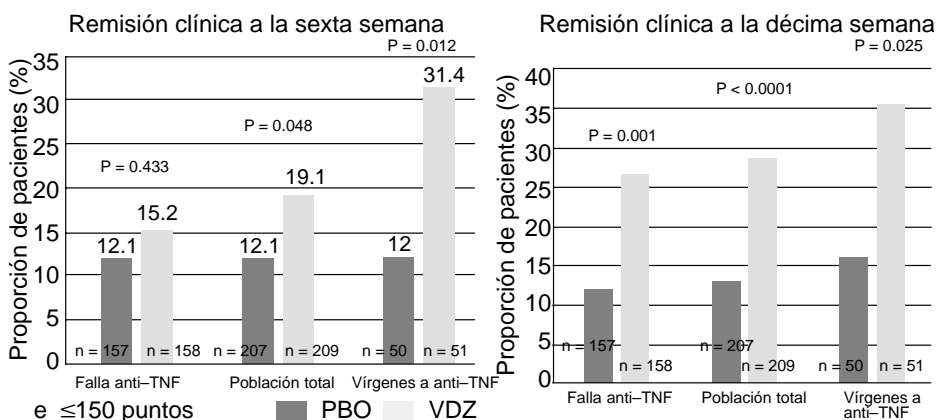
El estudio GEMINI III<sup>20</sup> es un segundo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional y al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , o eran vírgenes a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Los pacientes con EC (n = 416), de los cuales 75% habían fracasado previamente al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , fueron aleatorizados mediante un diseño doble ciego (1:1) a recibir 300 mg de vedolizumab por vía intravenosa o placebo en las semanas 0, 2 y 6. Las variables evaluadas fueron la tasa de respuesta y de remisión en los pacientes con EC que habían fracasado al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en las semanas 6 y 10, como se ilustra en las figuras 17-6 y 17-7.

La eficacia de vedolizumab a largo plazo (GEMINI LTS) se evaluó inicialmente en un estudio en el que los pacientes con EC fueron aleatorizados a recibir vedolizumab a las semanas 2, 6 o 10.<sup>21</sup> Los pacientes fueron tratados con un esquema de inducción los días 1, 15 y 43, seguido de una dosis de mantenimiento



**Figura 17-6.** Respuesta clínica al vedolizumab de los pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-α) a las semanas 6 y 10. CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn; IDT: intención de tratar; PBO: placebo; VDZ: vedolizumab.

cada ocho semanas durante cerca de 18 meses. Al final del seguimiento (día 491), la eficacia se pudo evaluar en sólo 10 pacientes con EC. La remisión clínica se alcanzó en 40% de los casos, pero 70% evidenciaron una respuesta clínica.<sup>22</sup> Se trató de un estudio de extensión, abierto, en el que 295 pacientes que completaron



**Figura 17-7.** Remisión clínica con vedolizumab en los pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF-α) a las se-



el GEMINI II (durante el primer año de tratamiento) tuvieron un seguimiento a lo largo de un segundo año, durante el cual recibían vedolizumab en dosis de 300 mg por vía intravenosa cada cuatro semanas. La tasa de remisión global a los dos años del comienzo del tratamiento con vedolizumab fue de 61%.

### **Estudio VERSIFY**

Es un estudio de fase 3b, abierto, de un solo grupo de 101 pacientes con al menos tres meses de EC activa (CDAI de 220 a 450, puntaje endoscópico simple para CD, o SES-CD, de siete o más, una o más ulceraciones de la mucosa y fracaso de la terapia convencional) desde marzo de 2015 hasta diciembre de 2017. En 54.5% los pacientes incluidos había fallado uno o más anti-TNF- $\alpha$  y 44.6% tenían actividad de enfermedad endoscópica grave (puntuaciones SES-CD mayores de 15) al inicio del estudio. Los pacientes con EC recibieron vedolizumab (300 mg por vía intravenosa) en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada ocho semanas durante 26 semanas (estudio primario) o 52 semanas (subestudio, 56 pacientes). El objetivo primario fue la remisión endoscópica en la semana 26 (puntuación SES-CD de cuatro o menos) y los objetivos secundarios fueron la respuesta endoscópica (reducción de 50% en el SES-CD), la remisión radiológica (índice de resonancia magnética de la puntuación de actividad por debajo de 7) y la respuesta histológica (puntuación de la actividad de la enfermedad histológica global modificada de 4 o menos).

Los resultados mostraron que 11.9% de los pacientes con EC estaban en remisión endoscópica (intervalo de confianza [IC] 95% de 6.3 a 9.8) en la semana 26 y 17.9% de los pacientes estaban en remisión endoscópica (IC 95% de 8.9 a 30.4) en la semana 52. Una mayor proporción de pacientes con EC que no habían recibido terapia anti-TNF- $\alpha$  alcanzaron una mayor remisión endoscópica que los pacientes que habían presentado falla a alguna terapia anti-TNF- $\alpha$  en las semanas 26 y 52. Una mayor proporción de pacientes con EC moderada (puntuaciones SES-CD, 7 a 15) lograron la remisión endoscópica en las semanas 26 y 52, en comparación con los pacientes con EC grave (puntuaciones SES-CD > 15). La proporción de pacientes con cicatrización completa de la mucosa aumentó con el tiempo, con mayores tasas de cicatrización en el colon que en el íleon. La remisión transmural se detectó mediante enterografía por resonancia magnética en 21.9% de los pacientes con EC en la semana 26 (IC 95% de 9.3 a 40.0) y en 38.1% en la semana 52 (IC 95% de 18.1 a 61.6). En la semana 26, 24.4% de los pacientes presentaron una respuesta histológica en el colon (IC 95% de 15.3 a 35.4) y 28.3% de los pacientes mostraron una respuesta histológica en el íleon (IC 95% de 17.5 a 41.4).

En la quincuagésima segunda semana 20.5% de los pacientes con EC presentaron una respuesta histológica en el colon (IC 95% de 9.8 a 35.3) y 34.3% tuvieron respuesta histológica en el íleon (IC 95% de 19.1 a 52.2).<sup>23</sup>

## Seguridad del vedolizumab

La seguridad del vedolizumab se ha estudiado con detalle en tres ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con CUCI (GEMINI I)<sup>12</sup> o EC (GEMINI II y III).<sup>19,20</sup> En dos ensayos controlados (GEMINI I y II) participaron 1 434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en las semanas 0, 2 y 6 más adelante cada ocho o cuatro semanas durante 52 semanas. Se reportaron eventos adversos en 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y en 78% de los pacientes que recibieron placebo. Durante 52 semanas 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron acontecimientos adversos graves vs. 13% de los pacientes del grupo placebo. Se observaron tasas similares de acontecimientos adversos en los grupos con administración de dosis cada ocho y cuatro semanas. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 9% en el grupo tratado con vedolizumab y de 10% en los que recibieron placebo. En los estudios combinados GEMINI I y II las reacciones adversas que se produjeron en más de 5% de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, fiebre, fatiga, cefalea y tos. Por último, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión en 4% de los pacientes tratados con vedolizumab.<sup>24</sup>

## Vedolizumab en el embarazo

El estudio CONCEIVE tuvo el objetivo de evaluar los resultados del embarazo y los hijos de las mujeres embarazadas expuestas al vedolizumab, y comparar a las mujeres expuestas a terapia anti-TNF- $\alpha$  y como grupo control a aquellas no expuestas a inmunomoduladores y agentes biológicos. Setenta y nueve embarazos en 73 mujeres con EII se incluyeron en este estudio, que es el más grande hasta la fecha para informar acerca de los desenlaces en las mujeres embarazadas con EII tratadas con vedolizumab. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de aborto espontáneo en los grupos expuestos a vedolizumab (16%), los expuestos a anti-TNF- $\alpha$  (13%) y el grupo control sin tratamiento biológico o inmunosupresor (10%); asimismo, la frecuencia de anomalías congénitas fue comparable entre los grupos. Finalmente, el riesgo de infección de los recién nacidos no difirió significativamente entre los tres grupos de tratamiento. Aunque este estudio fue controlado, cabe señalar que los dos grupos de control (anti-TNF expuestas y no expuestas a ningún tratamiento) se recolectaron en dos centros independientes con una clínica especializada en embarazos de EII, que incluía consultas estandarizadas antes de la concepción y monitoreo del embarazo, mientras que el seguimiento de embarazos expuestos al vedolizumab varió según la práctica clínica estándar en cada centro participante, cuestionando si la atención clínica fue diferente entre los grupos.<sup>25</sup> Todos los datos de embarazo fueron

recopilados durante el programa clínico de mayo de 2007 a junio de 2013, y en el entorno de la poscomercialización hasta noviembre de 2015.<sup>26</sup> En seis estudios se documentaron 27 participantes embarazadas. Entre las 24 mujeres con EII tratadas con vedolizumab hubo 11 nacidos vivos, cinco terminaciones electivas, cuatro abortos espontáneos y cuatro resultados indocumentados. Se informó una anomalía congénita de la agenesia del cuerpo calloso en un nacimiento vivo de una voluntaria sana con una amplia historia obstétrica, expuesta a vedolizumab en dosis única 79 días antes de la concepción estimada (dada la eliminación virtual de vedolizumab en el tiempo estimado de la organogénesis del cuerpo calloso, los factores maternos distintos de la exposición al vedolizumab pueden proporcionar una explicación de esta anomalía congénita). Los informes luego de la comercialización registraron 81 embarazos, lo que resultó en cuatro nacidos vivos, 11 abortos espontáneos y 66 embarazos que eran resultados indocumentados en curso o informados. Con base en estos resultados, los autores concluyeron que el análisis, limitado por el tamaño de la muestra y el seguimiento, no mostró nuevas preocupaciones de seguridad para los resultados del embarazo en mujeres expuestas al consumo de vedolizumab. Finalmente, se recomienda administrar la última dosis de vedolizumab durante el embarazo ocho semanas antes del nacimiento.<sup>27</sup>

## **Evidencia de la vida real del vedolizumab en la enfermedad inflamatoria intestinal (consorcio VICTORY)**

### ***Colitis ulcerosa crónica idiopática***

El consorcio VICTORY en CUCI consiste en un estudio de cohorte retrospectiva de mayo de 2014 a diciembre de 2016, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del vedolizumab, así como identificar los factores de predicción de respuesta a este fármaco en los pacientes con CUCI.

En esta cohorte se incluyeron 321 pacientes con CUCI (71% de exposición previa al antagonista del TNF- $\alpha$ , con una mediana de seguimiento de 10 meses). Las tasas acumuladas de remisión clínica y remisión endoscópica a los 12 meses fueron de 51 y 41%, respectivamente. Las tasas de remisión libre de esteroides y remisión profunda fueron de 37 y 30%, respectivamente. Usando el análisis de imputación sin respuesta, las tasas de 12 meses fueron de 20% ( $n = 64/321$ ) para la remisión clínica, de 17% ( $n = 35/203$ ) para la remisión endoscópica, de 15% ( $n = 30/195$ ) para la remisión sin corticosteroides y de 14% ( $n = 28/203$ ) para la remisión profunda. La mayoría de los pacientes sin un seguimiento adecuado a los 12 meses, que fueron considerados no respondedores mediante el análisis de imputación sin respuesta, ya habían alcanzado la remisión clínica ( $n = 70$ ) o una respuesta clínica significativa ( $n = 36$ ) antes de 12 meses. Se observó la suspensión de VDZ antes de 12 meses en 91 pacientes, debido a falta de respuesta ( $n =$

56), necesidad de cirugía ( $n = 29$ ) o evento adverso ( $n = 6$ ). En el análisis multivariado la exposición previa a un antagonista del TNF- $\alpha$  se asoció a una probabilidad reducida de lograr la remisión clínica (razón de riesgo —HR— de 0.53, IC 95% de 0.38 a 0.75) y la remisión endoscópica (HR 0.51, IC 95% de 0.29 a 0.88). Se notificaron eventos adversos e infecciones graves en 6 y 4% de los pacientes, respectivamente. Las tasas generales acumuladas de colectomía durante 12 meses fueron de 13%, con tasas más bajas observadas en los pacientes que no habían recibido tratamiento con terapia anti-TNF- $\alpha$  (2%), en comparación con aquellos que habían estado expuestos a terapia anti-TNF- $\alpha$  (19%), concluyéndose que el VDZ es efectivo y seguro para alcanzar las metas de tratamiento en esta gran cohorte de pacientes con CUCI.<sup>28</sup>

### **Enfermedad de Crohn**

El consorcio VICTORY en EC es un estudio de cohorte, retrospectivo, llevado a cabo entre mayo de 2014 y diciembre de 2015, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la seguridad del vedolizumab en la vida real de pacientes con EC de moderado a grave. En este estudio se incluyeron 212 pacientes con EC de moderada a grave (mediana de edad de 34 años; 40% de hombres; 90% expuestos a terapia anti-TNF- $\alpha$ , con una mediana de seguimiento de 39 semanas, con rango de 25 a 53 semanas. Las tasas acumuladas de remisión clínica, cicatrización de la mucosa y remisión profunda (remisión clínica más cicatrización de la mucosa) de 12 meses fueron de 35, 63 y 26%, respectivamente. En los pacientes con exposición previa a antagonistas del TNF- $\alpha$  (HR 0.40; IC 95% de 0.20 a 0.81), antecedentes de tabaquismo (HR 0.47; IC 95% de 0.25 a 0.89), enfermedad perianal activa (HR 0.49; IC 95% de 0.27 a 0.88) y actividad grave (HR 0.54; IC 95%: 0.31 a 0.95) tuvieron una menor probabilidad de lograr la remisión clínica. Los pacientes con exposición previa a la terapia anti-TNF- $\alpha$  (HR 0.29; IC 95% de 0.12 a 0.73) y actividad grave (HR 0.54; IC 95% de 0.31 a 0.95) tenían menos probabilidad de lograr la cicatrización de la mucosa. En 160 pacientes-año de seguimiento (PYF) y 1 433 infusiones de VDZ cinco pacientes desarrollaron reacciones a la infusión (3.5 por 1 000 infusiones), 21 sufrieron infecciones graves (13 por 100 PYF) y 17 desarrollaron eventos adversos graves (10 por 100 PYF). Una minoría de eventos adversos requirieron la interrupción del tratamiento (6 por 100 PYF), por lo que se concluyó que el VDZ es eficaz y seguro para lograr la remisión clínica y endoscópica en los pacientes con EC de moderada a grave en la práctica clínica cotidiana.<sup>29</sup>

### **CONCLUSIÓN**

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado tipo IgG1 que bloquea de manera selectiva el heterodímero  $\alpha 4\beta 7$  y produce la inhibi-

ción del paso de leucocitos del espacio intravascular al sitio de inflamación a nivel intestinal. Ha demostrado su eficacia para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión sin esteroides, la cicatrización de la mucosa y la remisión radiológica e histológica en los pacientes con EII. Es un tratamiento aprobado en México para los pacientes con CUCI y EC en dosis de 300 mg por vía intravenosa a las semanas 0, 2 y 6, y después cada ocho semanas. Es una terapia biológica muy segura, cuya selectividad a nivel intestinal no incrementa el riesgo de infecciones ni de neoplasias, por lo que podría ser usada en poblaciones con antecedentes de cáncer e infecciones graves, los adultos mayores y la presencia de otras comorbilidades, como la insuficiencia cardiaca. De hecho, se han confirmado la eficacia y la seguridad del VDZ en la EII en estudios de la vida real. Asimismo, se ha observado que es una terapia segura durante el embarazo, ya que no incrementa el riesgo de malformaciones congénitas, abortos u otro tipo de eventos a nivel obstétrico.

## REFERENCIAS

1. **Baumgart DC, Carding SR:** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369(9573):1627–1640.
2. **Aggarwal A, Sabol T, Vaziri H:** Update on the use of biologic therapy in ulcerative colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2017;15(1):155–167.
3. **Yamamoto FJK, Al Harbi O, Armuzzi A et al.:** Incidence of suboptimal response to tumor necrosis factor antagonist therapy in inflammatory bowel disease in newly industrialized countries: the EXPLORE study. *Dig Liver Dis* 2020;52:869–877.
4. **Novak G, Hindryckx P, Khanna R, Jairath V, Feagan BG:** The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(4):501–507.
5. **Marafini I, Sedda S, Pallone F, Monteleone G:** Targeting integrins and adhesion molecules to combat inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1885–1889.
6. **Danese S, Semeraro S, Marini M, Roberto I, Armuzzi A et al.:** Adhesion molecules in inflammatory bowel disease: therapeutic implications for gut inflammation. *Dig Liver Dis* 2005:811–818.
7. **Fiorino G, Correale C, Fries W, Repici A, Malesci A et al.:** Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6:567–572.
8. **Ghosh N, Chaki R, Mandal SC:** Inhibition of selective adhesion molecules in treatment of inflammatory bowel disease. *Int Rev Immunol* 2012;31:410–427.
9. **Hogaboam CM, Snider DP, Collins SM:** Activation of T lymphocytes by syngeneic murine intestinal smooth muscle cells. *Gastroenterology* 1996;110:1456–1466.
10. **Madri JA, Graesser D, Haas T:** The roles of adhesion molecules and proteinases in lymphocyte transendothelial migration. *Biochem Cell Biol* 1996;74:749–757.
11. **Rosario M, Dirks NL, Milch C et al.:** A review of the clinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunogenicity of vedolizumab. *Clin Farmacokinet* 2017;56:1287–1301.
12. **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al.:** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
13. **Feagan B, Kaser A, Smyth M, Panaccione R, Sankoh S et al.:** Long-term efficacy of

- vedolizumab therapy for ulcerative colitis. UEG Week 2014 Oral Presentations. *United Eur Gastroenterol J* 2014;2(1S):A66.
14. **Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG et al.:** Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11(4):400–411.
  15. **Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S:** Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1159–1170.
  16. **Brickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK et al.:** Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;8:CD007571.
  17. **Danese S, Fiorino G, Peyrin BL, Lucenteforte E, Virgili G et al.:** Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;160(10):704–711.
  18. **Sands BE, Peyrin BL, Loftus EV Jr et al.:** Vedolizumab versus adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381:1215–1226.
  19. **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF et al.:** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–721.
  20. **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ et al.:** Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–627.
  21. **Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C et al.:** Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1691–1699.
  22. **Vermeire S, Loftus EV Jr, Colombel JF et al.:** Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2017;11(4):412–424.
  23. **Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF et al.:** Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;157:1007–1018.
  24. **Colombel JF, Sands BE, Feagan BG, Loftus EV, Sankoh S et al.:** Integrated safety analysis of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gastroenterology* 2013;144:S–S113.
  25. **Winter RW:** Effects of vedolizumab during pregnancy in the CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(2):307–308.
  26. **Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F et al.:** Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(7):941–950.
  27. **Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C et al.:** Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220:308–323.
  28. **Narula N, Peerani F, Meserve J et al.:** Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1345.
  29. **Dulai PS, Singh S, Jiang X 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;111:1147–1155.



---

## Otras terapias antiintegrinas y moléculas de adhesión celular en la enfermedad inflamatoria intestinal: presente y futuro

---

*Zunilda Borges Torres, Martín Medrano*

### INTRODUCCIÓN

La patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal sigue sin estar clara, pero se cree que es multifactorial y que incluye componentes genéticos, ambientales e inmunitarios, y es en la comprensión de estos factores donde la cascada de la inflamación desempeña un papel importante.

Es conocido el papel preponderante que representa el tráfico de los leucocitos al sitio de la inflamación y la acción de las moléculas de adhesión celular. A diferencia de los fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), los agentes antiintegrinas inhiben las interacciones entre los leucocitos y la vasculatura intestinal, y previenen selectivamente el influjo de células inflamatorias hacia las lesiones intestinales.<sup>1</sup>

En este capítulo se presenta la terapia enfocada en la inhibición de las moléculas de adhesión celular, en especial las antiintegrinas, así como los fármacos que están aprobados para su uso clínico y los que están en investigación y desarrollo.

### FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS

#### Moléculas de adhesión celular

Son receptores formados por glucoproteínas que se encuentran en la superficie de la mayoría de las células, que tienen características de especificidad con sus respectivos ligandos y al actuar sobre las células producen cambios en el citoes-



queleto y en su composición química. Las diferentes familias de moléculas de adhesión celular (MAC) que se han identificado en las interacciones leucocito–endotelio en la enfermedad inflamatoria intestinal son las selectinas, las integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas.<sup>2</sup> En el cuadro 18–1 se aprecian las diferentes MAC, su localización y sus respectivos ligandos.

**Cuadro 18–1. Moléculas de adhesión celular relacionadas con la enfermedad inflamatoria intestinal**

Familia de moléculas de adhesión	Molécula de adhesión	Localización	Ligando
Familia de las integrinas	CD11a/CD18 (LFA–1, $\alpha$ L $\beta$ 2)	Todos los leucocitos	ICAM–1 ICAM–2
	CD11b/CD18 (Mac–1, $\alpha$ M $\beta$ 2)	Granulocitos Monocitos	ICAM–1
	CD11c/CD18 ( $\alpha$ X $\beta$ 2)	Granulocitos Monocitos	Fibrinógeno C3b
	$\alpha$ 4 $\beta$ 1 (VLA–4)	Linfocitos Monocitos Granulocitos activados	VCAM–1 Fibronectina
	$\alpha$ 4 $\beta$ 7	Linfocitos	MAdCAM–1 VCAM–1 Fibronectina
Súper familia de las inmunoglobulinas	ICAM–1 (CD54)	Endotelio Monocitos	CD11a/CD18 CD11b/CD18
	ICAM–2 (CD102)	Endotelio	CD11a/CD18
	VCAM–1 (CD106)	Endotelio	$\alpha$ 4 $\beta$ 1 $\alpha$ 4 $\beta$ 7
	MAdCAM–1	Endotelio intestinal	$\alpha$ 4 $\beta$ 7 L–selectina
	PECAM–1 (CD31)	Endotelio Leucocitos Plaquetas	PECAM–1 aVb3?
Familia de las selectinas	P–selectina	Células endoteliales Plaquetas	L–selectina PSGL–1 CD24
	E–selectina	Células endoteliales	PSGL–1 ESL–1 L–selectina
	L–selectina	Todos los leucocitos	P–selectina E–selectina GlyCAM CD34 MAdCAM–1 PSGL–1 PCLP–1

## Selectinas

Las selectinas representan una familia de receptores, y pueden ser de tres tipos según su localización: L (leucocitos), P (plaquetas) y E (endotelio). Su acción ocurre básicamente en el territorio vascular.

## Integrinas

Las integrinas son heterodímeros (subunidad alfa y beta), cuya función principal es unir de forma mecánica el citoesqueleto celular de una célula a otra y a la matriz extracelular. La subunidad  $\alpha$  determina la especificidad del ligando de la integrina, y la subunidad  $\beta$  está conectada al citoesqueleto y afecta la señalización de múltiples vías.<sup>3</sup>

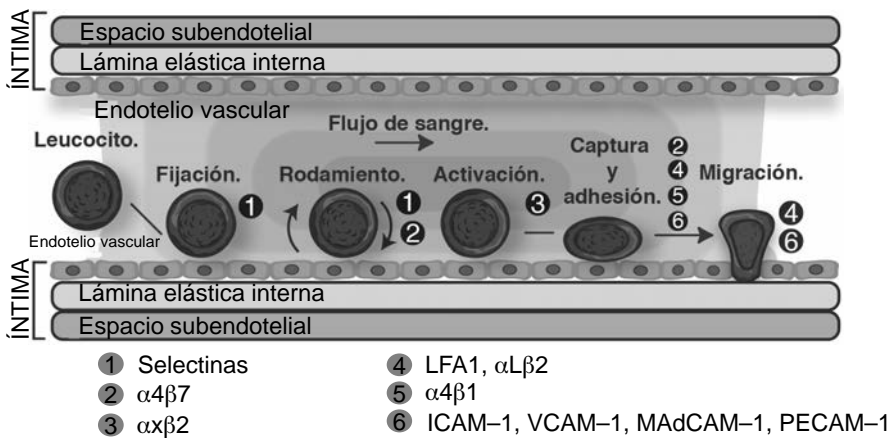
Del grupo de las integrinas las más estudiadas son  $\alpha4\beta1$  (se encuentra en la mayoría de los leucocitos),  $\alpha4\beta7$  (se encuentra específicamente en los linfocitos del tracto gastrointestinal) y  $\alpha E\beta7$  (se encuentra en las células T intraepiteliales, las células dendríticas, los mastocitos y las células T reguladoras,<sup>4</sup> las cuales se unen a la molécula de adhesión de células vasculares 1 —VCAM-1— en las células endoteliales vasculares, la molécula de adhesión de células de dirección mucosa 1 —MAdCAM-1— en las células endoteliales intestinales y la E-cadherina en las células epiteliales de la mucosa).<sup>5</sup>

## Superfamilia de las inmunoglobulinas

Cinco de estas moléculas intervienen en las interacciones leucocito-endotelio: ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, MAdCAM-1 y la molécula de adhesión celular endotelial y plaquetaria 1 (PECAM-1).<sup>6</sup>

## Interacción leucocito-endotelio

Un componente esencial de toda reacción inflamatoria es la migración de los leucocitos hacia el tejido afectado, pero para que esto se produzca hay que establecer una serie de interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales. Estas interacciones leucocito-endotelio están reguladas por las MAC y sus ligandos en la superficie de los leucocitos y de las células endoteliales.<sup>7</sup> Los leucocitos circulantes migran a los tejidos diana a través de un proceso que tiene varias etapas. En la figura 18-1 se muestra de forma esquemática la relación de los leucocitos y las MAC, y su interacción con el endotelio.



**Figura 18–1.** Proceso de la migración de los leucocitos a través del endotelio y las moléculas de adhesión celular implicadas.

## Fármacos antiadhesión celular aprobados y en desarrollo en la enfermedad inflamatoria intestinal

Las terapias antiadhesión celular están fundamentadas en el bloqueo de la acción de las MAC, disminuyendo el tráfico, la acción de las células inmunitarias y las células inflamatorias como linfocitos en su acción contra las células endoteliales, sistema vascular y el tejido intestinal.

La mayoría de los fármacos que se han desarrollado bloqueando la acción de las MAC se han enfocado principalmente en la familia de las integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas.

En la actualidad se han aprobado dos moléculas que tienen acción contra las integrinas (natalizumab y vedolizumab), pero está en desarrollo otro grupo de moléculas (cuadro 18–2). En este capítulo se revisan los aspectos más importantes de estas moléculas, excepto del vedolizumab, que se presenta en otro capítulo.

### Natalizumab

- Clase: anticuerpo IgG4 humano recombinante.
- Mecanismo de acción: actúa hacia la subunidad  $\alpha 4$  de las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha 4\beta 1$  de los leucocitos. Bloquea la unión de la integrina  $\alpha 1\beta 7$  a su receptor endotelial VCAM-1 e inhibe el paso de los linfocitos T y los monocitos.
- Fabricante: Biogen.
- **Ensayos clínicos:** los ensayos de fase III del natalizumab en la enfermedad de Crohn (EC) son el ENACT-1, el ENACT-2<sup>8</sup> y el ENCORE.<sup>9</sup> ENACT-1

**Cuadro 18–2. Terapias antimoléculas de adhesión celular en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Aprobadas	En desarrollo
Natalizumab	Abrilumab (AMG 181)
Vedolizumab	Etrolizumab
	AJM300
	Ontamalimab (PF00547659–SHP647)
	PTG–100
	Alicaforsen
	E6007

se realizó para probar el efecto de inducción del fármaco y mostró una respuesta clínica favorable en 56% y una remisión en 37%. El ENACT–2 comparó el efecto de mantenimiento y demostró una respuesta clínica significativamente mayor (61 vs. 28%) y remisión (44 vs. 26%), en comparación con el placebo. El ENCORE investigó los efectos del natalizumab en 509 pacientes con EC de moderada a grave tratados con natalizumab o placebo; el natalizumab logró una respuesta clínica mayor (48 vs. 16%) que el placebo en la semana 12. Sólo un estudio piloto de etiqueta abierta consideró los efectos del natalizumab en los pacientes con colitis ulcerosa (CU). Después de una única infusión el natalizumab fue bien tolerado y mostró una eficacia débil, pero positiva, hasta la semana 12.<sup>10</sup>

- **Indicaciones:** podría considerarse en los pacientes con EC de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada o una tolerancia inaceptable a las terapias convencionales y los inhibidores TNF- $\alpha$ .
- **Vía de administración:** endovenosa.
- **Situación comercial:** fue aprobado para la EC en 2004. No obstante, su uso fue limitado por el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Fue retirado del mercado temporalmente por la *Food and Drug Administration* (FDA). Sólo está disponible en EUA y Suiza para tratar la enfermedad de Crohn. Otras instancias no han aprobado este fármaco, debido al riesgo de LMP.<sup>11</sup> En EUA sólo está disponible bajo el programa especial de prescripción *Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health*, para el monitoreo de los pacientes en tratamiento. El natalizumab confiere un riesgo de LMP en los pacientes que son seropositivos al virus de John Cunningham, el uso previo de inmunosupresores y el aumento en la duración del tratamiento con natalizumab.<sup>12</sup>

## Etrolizumab

- **Clase:** anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1).

- **Mecanismo de acción:** contra la subunidad  $\beta 7$  de  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ , que bloquea no sólo la interacción entre  $\alpha 4\beta 7$  y MAdCAM-1, sino también la interacción entre  $\alpha E\beta 7$  y E-cadherina, expresada principalmente por células epiteliales. Suprime el tráfico de linfocitos hacia el intestino y la retención de linfocitos en el compartimento intraepitelial.<sup>13</sup>
- **Fabricante:** Genentech/Roche.
- **Indicaciones:** CU/EC.
- **Vía de administración:** intravenosa y subcutánea.
- **Ensayos clínicos:** HIBISCUS I y II fase III,<sup>14,15</sup> LAUREL fase III,<sup>16</sup> GARDENIA fase III,<sup>17</sup> HICKORY fase III,<sup>18</sup> estudio COTTONWOOD,<sup>19</sup> BERGAMOT<sup>20</sup> fase III y estudio JUNIPER.<sup>21</sup> En agosto de 2020 Roche anunció los resultados de su programa de estudio de fase III que evalúa el etrolizumab en personas con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) con actividad de moderada a grave.<sup>22</sup> Se observaron resultados mixtos en los estudios que evaluaron el etrolizumab como terapia de inducción; los dos estudios que evaluaron el etrolizumab como terapia de mantenimiento no lograron alcanzar sus criterios de valoración primarios y no mostraron diferencias significativas en la proporción de personas que lograron la remisión con el etrolizumab por vía subcutánea vs. placebo. En el estudio de inducción HIBISCUS I de personas sin tratamiento previo con anti-TNF el etrolizumab alcanzó el criterio de valoración principal. Por el contrario, el estudio de inducción HIBISCUS II, que también incluyó a personas sin tratamiento previo con anti-TNF, no alcanzó su criterio de valoración principal. En el estudio HICKORY, con personas con tratamiento previo anti-TNF, etrolizumab alcanzó el criterio de valoración principal en la inducción, pero no en el mantenimiento. En el estudio de mantenimiento de LAUREL en personas sin tratamiento previo con anti-TNF, etrolizumab no logró alcanzar su criterio de valoración principal. El perfil de seguridad de etrolizumab fue consistente con estudios previos y no se identificaron problemas importantes de seguridad en los cuatro ensayos clínicos de fase III informados hasta la fecha.
- **Estado de la molécula:** estudios fase III. Se están realizando más análisis de los datos.

### **Alicaforsen (ISIS 2302)**

- **Clase:** es una glucoproteína transmembrana de la familia de las inmunoglobulinas.
- **Mecanismo de acción:** inhibe la ICAM-1 de manera altamente selectiva, regula negativamente el RNA mensajero de la ICAM-1 y se une a las integrinas  $\beta 2$ , entre otras moléculas.<sup>23</sup>

- **Fabricante:** IONIS Pharmaceuticals (Carlsbad, California, EUA).
- **Ensayos clínicos:** el perfil farmacocinético de alicaforsen se ha evaluado para la administración tanto intravenosa como tópica.<sup>24</sup>
- **Enfermedad de Crohn:** en varios ensayos clínicos en fases II y III no se encontró que fuera más eficaz que placebo por vía parenteral.<sup>25–27</sup>
- **Colitis ulcerosa:** administrado como un enema tópico fue significativamente más eficaz que placebo en el tratamiento de la colitis distal. No hubo diferencias en comparación con los enemas de mesalamina, aunque el alicaforsen parece tener un efecto de tratamiento más duradero.<sup>28,29</sup>
- **Pouchitis:** un ensayo de etiqueta abierta en pacientes con pouchitis mostró resultados alentadores.<sup>30</sup> En un ensayo en fase III, auspiciado por Atlantic Pharmaceuticals, se comparó el efecto de los enemas diarios de alicaforsen con un tratamiento con placebo en 138 pacientes con pouchitis durante seis semanas. El fármaco no cumplió con los criterios de valoración principales del ensayo, que eran lograr la remisión y reducir las idas al baño del paciente; sin embargo, algunos grupos de pacientes pueden haberse beneficiado más que otros.
- **Indicaciones (específica para discusión), tratamiento de la CU distal:** en ensayo de fase III para pouchitis. También está probando el efecto del fármaco en la CUCI en la fase II y la enfermedad de Crohn en la fase I.
- **Vía de administración:** enema tópico.
- **Estado de la molécula:** actualmente el alicaforsen es accesible como medicamento sin licencia en países seleccionados de la Unión Europea (UE) a través de un programa para pacientes nombrados de acuerdo con la normativa internacional. Se le ha otorgado designación de vía rápida y huérfana por parte de la FDA y la UE. La compañía Atlantic Pharmaceuticals inició la presentación del paquete no clínico a la FDA en una nueva solicitud para la obtención de la aprobación y la comercialización del alicaforsen para el tratamiento de la pouchitis.

## PTG–100

- **Clase:** péptido disponible por vía oral.
- **Mecanismo de acción:** antagonistas de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , que actúa uniéndose a la proteína MAdCAM–1.
- **Fabricante:** Protagonist Therapeutics.
- **Ensayos clínicos:** estudio PROPEL.<sup>31</sup> Es un estudio multicéntrico de fase IIb, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y la eficacia de la inducción oral de PTG–100 en sujetos con CUCI activa de moderada a grave. El primer reporte acerca de los resultados del estudio fue muy alentador; sin embargo, en marzo de 2019 los patrocinadores anunciaron

que está descontinuando el estudio PROPEL de fase IIB de PTG-100, debido a un resultado basado en la futilidad.<sup>32</sup>

- **Indicaciones:** CUCI.
- **Vía de administración:** oral.
- **Situación comercial:** molécula huérfana (con ella pueden beneficiarse de los incentivos contemplados en la regulación). Estudios fase III.

### AJM300 (carotegrast methyl)

- **Clase:** pequeña molécula oral.
- **Mecanismo de acción:** antagonista de integrina anti- $\alpha 4$  humanizado que evita que  $\alpha 4\beta 1$  se una a VCAM-1 y  $\alpha 4\beta 7$  se una a MAdCAM-1.
- **Fabricante:** EA Pharma.
- **Ensayos clínicos:** estudio fase IIa doble ciego, controlado con placebo en pacientes con CU moderadamente activa; se observaron tasas más altas de remisión clínica y curación de la mucosa en aquellos que recibieron AJM300. No se informaron eventos adversos graves, incluido ningún episodio de LMP.<sup>33</sup> Dado que su vida media es corta y su formulación es oral, existen expectativas de que pueda causar menos eventos adversos sistémicos. En la actualidad en Japón está en curso un ensayo clínico de fase III que estudia la eficacia y la seguridad del AJM300 en los pacientes con CUCI activa.<sup>34</sup>
- **Indicación:** CUCI.
- **Vía de administración:** vía oral.
- **Situación comercial:** estudio en fase III.

### Ontamalimab (PF00547659/SHP647)

- **Fórmula:** es un anticuerpo monoclonal totalmente humano IgG2 $\gamma$ .
- **Mecanismo de acción:** bloquea la unión de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  a MAdCAM-1, por lo que está destinado a reducir el tráfico de leucocitos a las vénulas endoteliales del tracto gastrointestinal con altas afinidad y selectividad.<sup>35</sup>
- **Fabricante:** Takeda/Shire.
- **Ensayos clínicos relevantes:** estudio TOSCA, diseñado para demostrar que su mecanismo de acción no debería aumentar el riesgo de LMP, de la cual no se reportaron casos.<sup>36</sup> El estudio TURANDOT<sup>37</sup> analizó a 357 pacientes con CU de moderada a grave que habían mostrado fracaso o intolerancia a al menos una terapia convencional; fue seguro y bien tolerado en esta población de pacientes, y mejor que el placebo para la inducción de la remisión en los pacientes con CUCI de moderada a grave. El ensayo OPE-

RA<sup>38</sup> tuvo como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del PF-00547569 en 265 pacientes con EC de moderada a grave, que antes no habían mostrado respuesta o intolerancia a los anti-TNF o los inmunosupresores. Las conclusiones derivadas del estudio indican que el PF-00547569 no alcanzó el criterio de valoración principal de respuesta clínica en la EC de moderada a grave, en comparación con el placebo. En un estudio de inducción de 12 semanas se evaluaron la farmacocinética, la eficacia y la seguridad del ontamalimab por vía subcutánea cada cuatro semanas en los pacientes con CU;<sup>39</sup> la exposición al ontamalimab se mantuvo después de un tratamiento en los pacientes con CU hasta 72 semanas. Hubo una mejor respuesta clínica en los pacientes sujetos a mayor dosis.

- **Indicaciones:** inducción en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.
- **Vía de administración:** endovenosa y subcutánea.
- **Estado de la molécula:** estudios en fase III y estudio de acceso posensayo.

### Abrilumab (AMG 181/MEDI7183)

- **Clase:** anticuerpo monoclonal totalmente humanizado.
- **Mecanismo de acción:** dirigido tanto a  $\alpha 4\beta 7$  como a  $\alpha E\beta 7$  para bloquear la interacción con el receptor MAdCAM-1.<sup>40</sup>
- **Fabricante:** Amgen/AstraZeneca Medimmune.
- **Ensayos clínicos:** el abrilumab se probó en 354 pacientes con CU de moderada a grave. Hubo una probabilidad tres veces mayor de remisión en los brazos de dosificación de 70 y 210 mg, en comparación con el grupo de placebo. No hubo un mayor número de eventos adversos en ningún brazo de tratamiento que con placebo.<sup>41</sup> Se realizó un ensayo fase IIB para evaluar la eficacia y la seguridad del abrilumab en 249 pacientes con EC de moderada a grave, que mostraban evidencia de inflamación activa y una respuesta inapropiada o intolerancia a los inmunosupresores, los anti-TNF o la terapia con corticosteroides.<sup>42</sup> Los eventos adversos hasta la semana 24 fueron los mismos en los grupos de abrilumab y en el grupo de placebo, y no hubo casos de LMP o muerte en ninguno de los grupos de abrilumab. El abrilumab no mostró una mejora significativa en el criterio de valoración principal.
- **Indicaciones:** CU/EC.
- **Vía de administración:** subcutánea.
- **Estado de la molécula:** estudios en fase III. El abrilumab tiene el mismo mecanismo de acción que el vedolizumab, pero está formulado para su administración mediante inyección subcutánea.

### E6007

- **Clase:** péptido oral.



- **Mecanismo de acción:** inhibe la activación de la integrina al disociar la interacción entre la calreticulina y la integrina  $\alpha$ -4, suprimiendo la adhesión y la infiltración de leucocitos en general
- **Fabricante:** EA Pharma Co. Ltd–Eisai Co. Ltd.
- **Estudio preclínico:** a los ratones con colitis inducida por sulfato de dextrano sódico se les administró por vía oral E6007 como tratamiento profiláctico. Además de exhibir efectos antiinflamatorios notables, se encontró que las citocinas inflamatorias y la expresión de los factores de señalización de la respuesta inflamatoria se suprimieron significativamente y la lesión de la mucosa y la infiltración de células inflamatorias mejoraron notablemente.<sup>43</sup> Es un nuevo mecanismo de acción.
- **Vía de administración:** oral.
- **Estado de la molécula:** estudios preclínicos.

## REFERENCIAS

1. **Hazel K, O'Connor A:** Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2020;11:1–12.
2. **Ley K, Rivera NJ, Sandborn WJ, Shattil S:** Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15(3):173–183.
3. **Thomas S, Baumgart D:** Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Pharmacol* 2012;20:1–18.
4. **Binion DG, West GA, Ina K, Ziats NP et al.:** Enhanced leukocyte binding by intestinal microvascular endothelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1895–1907.
5. **Zundler S, Becker E, Weidinger C, Siegmund B:** Anti-adhesion therapies in inflammatory bowel disease—molecular and clinical aspects. *Front Immunol* 2017;8:891.
6. **Schippers A, Leuker C, Pabst O et al.:** Mucosal addressin cell-adhesion molecule-1 controls plasma-cell migration and function in the small intestine of mice. *Gastroenterology* 2009;137(3):924–933.
7. **Cominelli F, Arseneau KO, Rodríguez PA, Pizarro T:** Uncovering pathogenic mechanisms of inflammatory bowel disease using mouse models of Crohn's disease-like ileitis: what is the right model? *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017;4:19–32.
8. **Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R et al.:** Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005;353(18):1912–1925.
9. **Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN et al.:** International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132:1672–1683.
10. **Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S et al.:** A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699–705.
11. **Lobatton T, Vermeire S, Van Assche G et al.:** Review article: antiadhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(6):579–594.
12. **Bloomgren G, Richman S, Hotermans C et al.:** Risk of natalizumab-associated progres-

- sive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870–1880.
13. **Chul PS, Tae JY:** Anti–integrin therapy for inflammatory bowel disease *World J Gastroenterol* 2018;24(17):1868–1880.
  14. ClinicalTrials.gov. HIBISCUS I [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02163759>.
  15. ClinicalTrials.gov. HIBISCUS II [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02171429>.
  16. ClinicalTrials.gov. LAUREL [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02165215>.
  17. ClinicalTrials.gov. GARDENIA [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02136069>.
  18. ClinicalTrials.gov. HICKORY [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02100696>.
  19. ClinicalTrials.gov. COTTONWOOD [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02118584?term=02118584&draw=2&rank=1>.
  20. ClinicalTrials.gov. BERGAMOT [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02394028>.
  21. ClinicalTrials.gov. JUNIPER [citado 6 de agosto de 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02403323>.
  22. (citado 27 noviembre 2020). <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-08-10.htm>.
  23. **Jairath V, Khanna R, Feagan BG:** Alicaforsen for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Invest Drugs* 2017;26(8):991–997.
  24. **Yacyshyn BR, Barish C, Goff J et al.:** Dose ranging pharmacokinetic trial of high–dose alicaforsen (intercellular adhesion molecule–1 antisense oligodeoxynucleotide) (ISIS 2302) in active Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1761–1769.
  25. **Yacyshyn BR, Chey WY, Goff J et al.:** Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM–1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn’s disease. *Gut* 2002;51:30–36.
  26. **Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H et al.:** Absence of efficacy of subcutaneous antisense ICAM–1 treatment of chronic active Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2001;120:1339–1346.
  27. **Yacyshyn B, Chey WY, Wedel MK et al.:** A randomized, double–masked, placebo–controlled study of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule 1, for the treatment of subjects with active Crohn’s disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5: 215–220.
  28. **Van Deventer SJ, Tami JA, Wedel MK:** A randomized, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:1646–1651.
  29. **Van Deventer SJ, Wedel MK, Baker BF et al.:** A phase II dose ranging, double–blind, placebo–controlled study of alicaforsen enema in subjects with acute exacerbation of mild to moderate left–sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1415–1425.
  30. **Miner P, Wedel M, Bane B et al.:** An enema formulation of alicaforsen, an antisense inhibitor of intercellular adhesion molecule–1, in the treatment of chronic, unremitting pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:281–286.
  31. National Institutes of Health: *Safety and efficacy study of PTG–100 in the treatment of moderate to severe ulcerative colitis*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02895100>.
  32. <https://www.pharmaceutical-technology.com/news/protagonistsphase-iib-ulcerative-colitis/>.

33. **Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S et al.**, AJM300 Study Group: Safety and efficacy of AJM300, an oral antagonist of alpha4 integrin, in induction therapy for patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149(7):1775–1783.
34. <http://www.clinicaltrials.jp/user/search/directCteDetail.jsp?clinicalTrialId=13191>.
35. **Wang Y, Marier JF, Lavigne J, Kassir N, Martin P.** Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ontamalimab (SHP647), a fully human monoclonal antibody against mucosal addressin cell adhesion molecule–1 (MAdCAM–1), in patients with ulcerative colitis or Crohn’s disease. *J Clin Pharmacol* 2020;60(7):903–914.
36. **D’Haens G, Vermeire S, Vogelsang H et al.**: Effect of PF–00547659 on central nervous system immune surveillance and circulating beta7+ t cells in Crohn’s disease: report of the TOSCA study. *J Crohns Colitis* 2018;12(2):188–196.
37. **Vermeire S, Sandborn WJ, Danese S et al.**: Anti–MAdCAM antibody (PF–00547659) for ulcerative colitis (TURANDOT): a phase 2, randomized, double–blind, placebo–controlled trial. *Lancet* 2017;390(10090):135–144.
38. **Sandborn WJ, Lee SD, Tarabar D et al.**: Phase II evaluation of anti–MAdCAM antibody PF–00547659 in the treatment of Crohn’s disease: report of the OPERA study. *Gut* 2018; 67(10):1824–1835.
39. **Wang Y, Marier JF, Kheibarshekan L et al.**: P069 ontamalimab, a fully human monoclonal antibody against mucosal addressin cell adhesion molecule–1, provides sustained exposure following long–term treatment in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:S11.
40. **Pan WJ, Radford SG, Andrews JM et al.**: Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD), efficacy, and safety of AMG 181 in subjects with active, mild to moderate ulcerative colitis: an initial assessment. *Gastroenterology* 2013;144:S–230.
41. **Sandborn WJ, Cyrille M, Berner HM, Feagan BG et al.**: Efficacy and safety of abrilumab in a randomized, placebo–controlled trial for moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019;156(4):946–957.e18
42. **Sandborn WJ, Cyrille M, Berner Hansen M et al.**: Efficacy and safety of abrilumab (AMG 181/MEDI 7183) therapy for moderate to severe Crohn’s disease. *J Crohns Colitis* 2017;11(Suppl 1):S22–S23.
43. **Ohkuro M, Kim JD, Kuboi Y et al.**: Calreticulin and integrin alpha dissociation induces anti–inflammatory programming in animal models of inflammatory bowel disease. *Nature Communications* 2018;9:1982.

---

## Ustekinumab en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende tres entidades crónicas e incurables —la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la colitis indeterminada o EII no clasificada—, cuyo tratamiento debe ser de por vida para evitar las recaídas o las exacerbaciones de todas esas afecciones. Se ha observado que el tratamiento convencional a base de 5-aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores puede ser efectivo y seguro en un subgrupo de pacientes; sin embargo, entre 20 y 50% de los pacientes pueden llegar a requerir tratamientos más avanzados, como la terapia biológica, que incluye el control con agentes antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), como el infliximab, el adalimumab, el certolizumab pegol y el golimumab. Por desgracia, hasta 33% de los pacientes con EII no responden de manera primaria a este tipo de tratamiento y entre 40 y 60% de los pacientes que inicialmente responden tienen una pérdida de respuesta secundaria, lo cual conlleva a la necesidad de administrar nuevos agentes biológicos.

En fechas recientes se incorporaron en el país dos terapias biológicas con diferente mecanismo de acción: el vedolizumab, cuyo objetivo está dirigido a bloquear las integrinas, y el ustekinumab, que inhibe de manera selectiva la subunidad p40 que comparten las interleucinas 12 y 23, acerca del cual diversos estudios han mostrado su eficacia y sobre todo su perfil de seguridad, muy superior al de la terapia anti-TNF- $\alpha$ . En este capítulo se abordan con profundidad todos los aspectos del ustekinumab en los pacientes con EII.

## USTEKINUMAB

### Mecanismo de acción y dosis de administración

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une de manera selectiva a la subunidad p40 que comparten las interleucinas (IL) 12 y 23, las cuales están involucradas en la respuesta inflamatoria a través de la activación de células T que han sido implicadas como importantes contribuyentes a la inflamación crónica en la EII.<sup>1</sup> El ustekinumab fue aprobado en 2009 por la *Food and Drug Administration* como tratamiento para la EC y en 2018 para la CUCI. En México ya se cuenta con su aprobación para la EC y, recientemente, para la CUCI. La primera dosis de ustekinumab se debe administrar por vía intravenosa (IV). Esta dosis es única y está basada en el peso del paciente (aproximadamente 6 mg/kg). Se recomienda que los pacientes que pesen < 55 kg reciban 260 mg, los pacientes que pesen > 55 y < 85 kg reciban 390 mg, y los pacientes con un peso > 85 kg reciban 520 mg. La primera dosis por vía subcutánea (SC) de ustekinumab es de 90 mg y se debe administrar ocho semanas después de la dosis intravenosa inicial; después se puede administrar 90 mg SC cada 8 o 12 semanas, de acuerdo con la respuesta clínica de cada paciente. Asimismo, se puede valorar la administración de la segunda dosis en el momento de la evaluación en caso de presentar una eficacia parcial (respuesta clínica) o, en caso de haber logrado una respuesta completa (remisión clínica), posponer la administración hasta la duodécima semana. Durante todo el tratamiento queda abierta la posibilidad, a criterio médico, de que los pacientes que no respondan de manera suficiente (o pierdan eficacia) a la pauta de 90 mg cada 8 o 12 semanas se puedan beneficiar de un aumento en la frecuencia de administración a cada cuatro o seis semanas, respectivamente.

### Papel fisiopatológico de las interleucinas 12 y 23

La interleucina (IL) 12 y la IL-23 desempeñan una función clave en la cascada inflamatoria en la EII.<sup>2,3</sup> En la patogénesis de esta enfermedad la activación de los receptores tipo *toll* y los dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos por parte de antígenos bacterianos dan lugar a la secreción de IL-12 e IL-23 por parte de las células presentadoras de antígeno.<sup>4</sup> La IL-12, un heterodímero compuesto por una subunidad p35 y p40, es la principal responsable de activar la maduración de los linfocitos T indiferenciados a linfocitos T cooperadores 17. Los pacientes con EII muestran una respuesta del tipo de los linfocitos cooperadores 1 similar —en muchos aspectos— a la observada en la infección aguda.<sup>2,3</sup>

Por otro lado, la IL-23 es una proteína heterodimérica que tiene una subunidad común con la IL-12 (p40) acoplada a la subunidad p19. Actúa sobre los linfocitos

T cooperadores 17 y estimula la producción de una serie de citocinas efectoras, las cuales provocan la respuesta inflamatoria mediante la inducción de la infiltración de neutrófilos y la inducción de la expresión de otras citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la IL-1 $\beta$  y la IL-6. Así, la acumulación de los efectos mediados por las citocinas producidas a través de los linfocitos T cooperadores 17 contribuye a la inflamación crónica característica de la EII.<sup>2,3</sup>

## **Farmacocinética y farmacodinamia del ustekinumab**

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal tras la administración intravenosa de ustekinumab en pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 mL/kg. La mediana del aclaramiento (CL) sistémico después de una sola administración intravenosa a estos pacientes osciló entre 1.99 y 2.34 mL/kg/día.

La mediana de la vida media del ustekinumab fue de aproximadamente tres semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional el aclaramiento aparente (aclaramiento/biodisponibilidad) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0.465 y 15.7 L/día, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el aclaramiento/biodisponibilidad del fármaco. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos vs. ustekinumab. Parece ser que el peso afecta los parámetros farmacocinéticos. Así, los pacientes con psoriasis o artritis psoriásica con un peso < 100 kg presentaron una mediana de concentraciones plasmáticas de ustekinumab más baja tras la administración de la misma dosis que aquellos con un peso > 100 kg.<sup>5,6</sup>

## **Eficacia del ustekinumab en la enfermedad de Crohn**

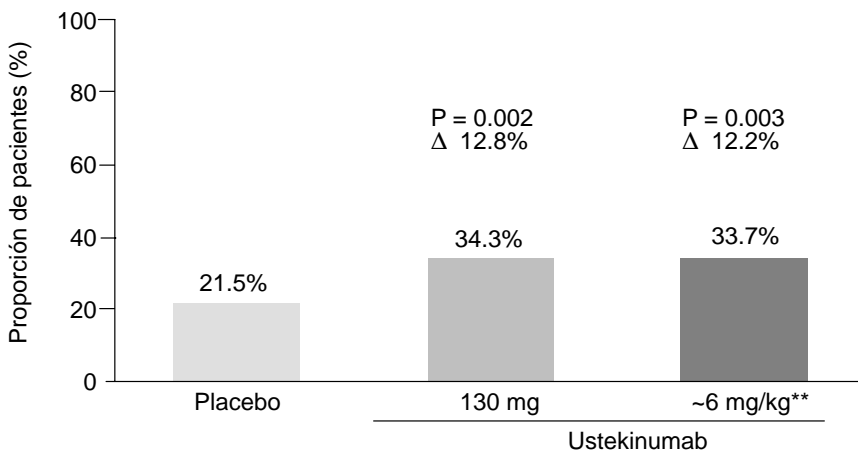
En el ensayo CERTIFI de fase Iib se evaluó la eficacia del ustekinumab en los pacientes con EC con fracaso al tratamiento con terapia anti-TNF- $\alpha$ . Se administró ustekinumab por vía IV en dosis de 1, 3 y 6 mg/kg peso. La respuesta clínica en la sexta semana fue significativamente mayor en los grupos con ustekinumab, en comparación con el grupo con placebo.<sup>7</sup>

En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo fase III se evaluaron la eficacia y la seguridad del ustekinumab en los pacientes con EC (UNITI-1 y UNITI-2). Un estudio de mantenimiento (IM-UNITI) incluyó a pacientes con actividad de moderada a grave con una puntuación del índi-

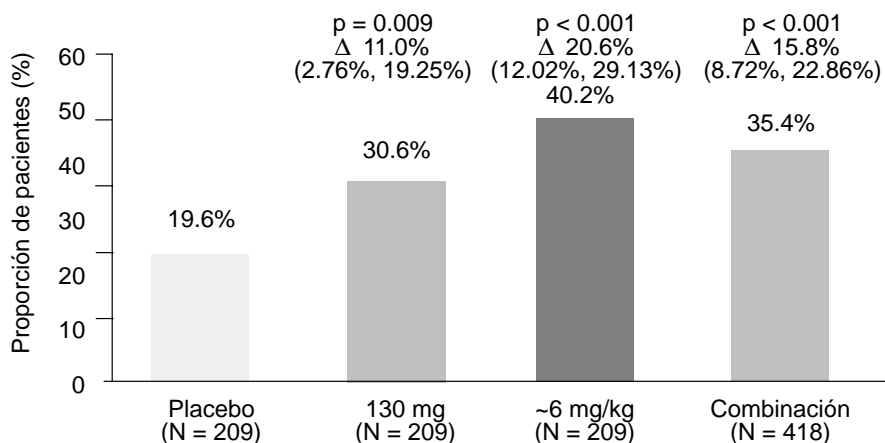
ce de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI, por sus siglas en inglés) de 220 a 450 puntos. Tendrían que haber experimentado fracaso o intolerancia al tratamiento anti-TNF- $\alpha$  (UNITI-1) o al tratamiento convencional (UNITI-2), incluidos los inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) o los corticosteroides. En el estudio UNITI-2 podían incluirse pacientes con antecedentes de tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , pero sólo si no habían fracasado ni habían desarrollado intolerancia a dicho tratamiento. En ambos ensayos se estudió la inducción, analizando la eficacia de una dosis fija de 130 mg o una dosis variable ajustada por peso (6 mg/kg).

Los primeros datos de eficacia derivados de estos estudios se analizaron a la tercera semana de la inducción, en la que se observaron diferencias significativas entre el ustekinumab y el placebo en cuanto a la respuesta clínica global de 40.6% (UNITI-1) y 50.7% (UNITI-2), las cuales se mantuvieron en la octava semana de manera global en 37.8% (UNITI-1) y 57.9% (UNITI-2).<sup>8</sup> En las figuras 19-1 y 19-2 se observa la respuesta clínica al ustekinumab en los pacientes con EC, de acuerdo con la refractariedad a la terapia anti-TNF- $\alpha$  (UNITI-1) y al tratamiento convencional (UNITI-2).

En el estudio IM-UNITI se demostró que el tratamiento de mantenimiento con ustekinumab por vía SC fue eficaz en los pacientes que habían respondido a la terapia de inducción intravenosa de los estudios UNITI-1 o UNITI-2 y en los que recibieron ustekinumab por vía subcutánea cada 8 o 12 semanas, que demostraron ser significativamente superiores en el mantenimiento de la remisión clínica (CAI < 150) a la semana 44 en ambas dosis con ustekinumab en 53.1 y 48.8%,



**Figura 19-1.** Respuesta clínica con el uso de ustekinumab en los pacientes con enfermedad de Crohn con falla previa a la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (UNITI-1) a la octava semana.



**Figura 19–2.** Respuesta clínica al ustekinumab de los pacientes con enfermedad de Crohn con falla previa al tratamiento convencional (UNITI–2) a las ocho semanas.

respectivamente, en comparación con el grupo de placebo.<sup>8</sup> Es importante mencionar que la tasa de remisión clínica fue superior en el grupo que recibió ustekinumab en pacientes vírgenes al tratamiento con anti–TNF– $\alpha$  en 56.9% (cada 12 semanas) y 62.5% (cada ocho semanas), en comparación con el grupo que había recibido terapia anti–TNF– $\alpha$  en 38.6 y 41.1%, respectivamente. La posibilidad del ajuste de dosis surge de un subanálisis del IM–UNITI, en el que los pacientes con falta de respuesta a la pauta de cada 12 semanas consiguen tasas de remisión clínica de 41% a las 16 semanas, después de modificar su pauta a cada ocho semanas.<sup>9</sup>

En el Congreso Europeo de Gastroenterología de 2020 se presentaron los datos del estudio IM–UNITI, con un seguimiento a largo plazo de cinco años. Se documentó el mantenimiento de la remisión clínica (CDAI < 150 puntos) en los pacientes que respondieron a la infusión inicial de ustekinumab por vía IV en ambos grupos de tratamiento en dosis de 90 mg por vía SC cada 8 y 12 semanas en 44.2 y 28.3%, respectivamente, en los pacientes no expuestos a terapia anti–TNF– $\alpha$ , en comparación con aquellos que eran refractarios a la terapia anti–TNF, que también mantuvieron la remisión clínica, pero con menor frecuencia, a razón de 21 y 22.8% en los grupos de ustekinumab en dosis de 90 mg cada 8 y 12 semanas, respectivamente.

Por otro lado, la remisión libre de esteroides se presentó en 85.4% del grupo de ustekinumab en dosis de 90 mg SC cada ocho semanas y en 85.7% en el empleo cada 12 semanas a la semana 252.

El desarrollo de inmunogenicidad fue muy bajo en 2.4% a lo largo de cinco años de tratamiento.<sup>10</sup>

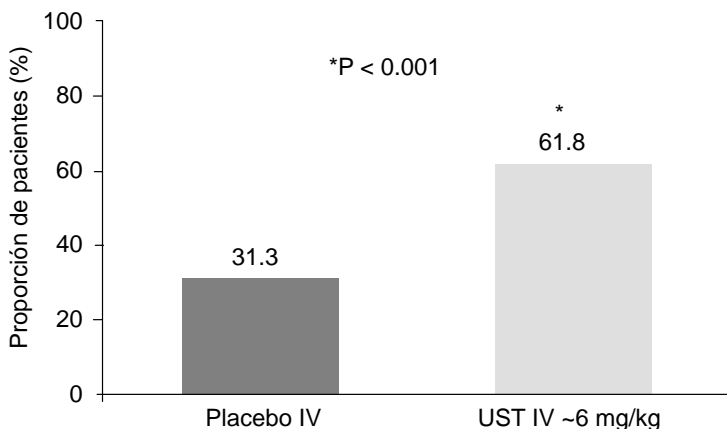


## Eficacia del ustekinumab en la colitis ulcerosa crónica idiopática

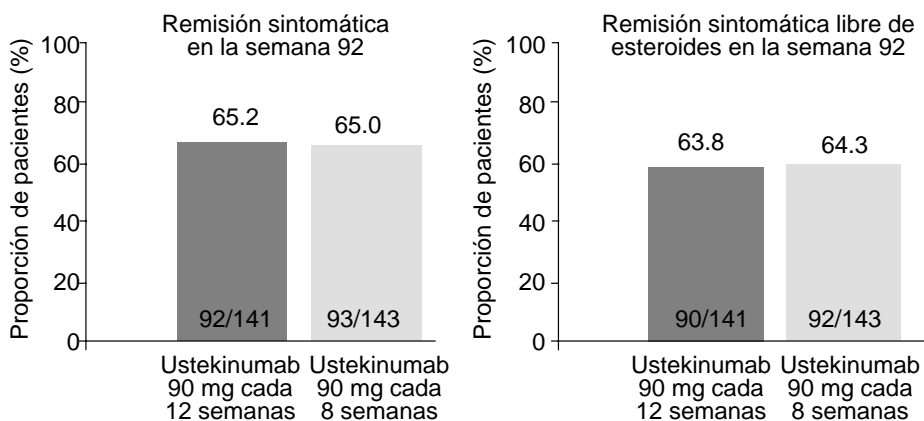
### Estudio UNIFI

Evaluó la eficacia y la seguridad del ustekinumab como terapia de inducción de ocho semanas y terapia de mantenimiento de 44 semanas en los pacientes con CUCI de moderada a grave. Un total de 961 pacientes fueron asignados al azar para recibir una dosis de inducción IV de ustekinumab (de 130 mg en 320 pacientes) o una dosis basada en 6 mg/kg de peso corporal en 322 pacientes o de placebo en 319 pacientes. Los pacientes tuvieron una respuesta a la terapia de inducción ocho semanas después de la administración de ustekinumab IV y más tarde fueron asignados al azar para recibir 90 mg de ustekinumab SC como terapia de mantenimiento cada 12 semanas en 172 pacientes o cada ocho semanas en 176 pacientes, o bien placebo en 175 pacientes con CUCI. Los resultados de este estudio mostraron que la tasa de remisión clínica fue significativamente mayor en los grupos de ustekinumab (15.6%) con una dosis de 130 mg y con ustekinumab en dosis de 6 mg/kg (15.5%), en comparación con 5.3% del grupo placebo, con diferencias significativas ( $P < 0.001$  para ambas comparaciones) en la octava semana.

En la figura 19–3 se ilustra la tasa de respuesta clínica con ustekinumab en los pacientes con CUCI a la semana 16. En los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con ustekinumab y fueron sometidos a una segunda aleatorización la tasa de remisión clínica a la semana 44 fue significativamente mayor en los pacientes asignados a 90 mg de ustekinumab SC cada 12 semanas (38.4%) o cada ocho semanas (43.8%), en comparación con el grupo de placebo (24%)



**Figura 19–3.** Respuesta clínica con ustekinumab (UST) intravenoso (IV) en dosis de 6 mg/kg en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática después de 16 semanas.



**Figura 19–4.** Eficacia sostenida del ustekinumab por vía subcutánea en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática a la nonagésima segunda semana.

con diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos ( $P = 0.002$  y  $P < 0.001$ , respectivamente). Este estudio concluyó que el ustekinumab es eficaz y seguro en la inducción y el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CUCI de moderada a grave, refractarios al tratamiento convencional y a la terapia anti-TNF- $\alpha$ .<sup>11</sup>

El estudio UNIFI-LTE a un plazo de dos años demostró que las tasas de remisión sintomática (frecuencia de deposiciones = 0 o 1; sangrado rectal = 0) fueron de 64.5 a 67.6% en los grupos de ustekinumab cada 12 y 8 semanas, respectivamente, en la semana 92; más de 95% de los pacientes con CUCI a la semana 92 presentaron remisión sintomática libre de esteroides,<sup>12</sup> tal como se ilustra en la figura 19–4, por lo que se concluyó que la eficacia y la seguridad del ustekinumab se mantuvieron a los dos años de tratamiento en los pacientes con CUCI.

## Seguridad del ustekinumab

El registro PSOLAR, un registro longitudinal de más de 12 000 pacientes con psoriasis tratados con diferentes agentes biológicos,<sup>13,14</sup> sugirió que el tratamiento con infliximab y adalimumab se asoció a un mayor riesgo de presentar infecciones graves, en comparación con el placebo; los pacientes que recibían ustekinumab no mostraron una mayor incidencia de complicaciones infecciosas.<sup>15</sup> No obstante, hay que tener en cuenta que los resultados de seguridad en los pacientes con psoriasis no son necesariamente extrapolables a los que tienen enfermedad de Crohn, puesto que lo habitual en la primera es el empleo en monoterapia y en dosis generalmente inferiores. Por otro lado, hasta el momento resulta destacable

la ausencia de reactivaciones de tuberculosis latente en los pacientes tratados con ustekinumab. En este contexto, un reciente metaanálisis comparó las tasas de reactivación tuberculosa entre el ustekinumab y los diversos tratamientos anti-TNF- $\alpha$  en los ensayos clínicos fases II y III realizados en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y CUCI, y se observó una frecuencia de complicaciones significativamente inferior en los pacientes que recibían ustekinumab.<sup>16</sup> Los eventos adversos más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo, cefalea, diarrea, náusea, vómito, prurito, cansancio, dolor y eritema en el sitio de inyección, mialgias y artralgiás. Se han reportado otros eventos adversos menos frecuentes o raros, como reacciones de hipersensibilidad, infecciones respiratorias virales, congestión nasal, exfoliación de la piel y astenia.<sup>7,8,11,12</sup>

En el estudio UNIFI de 825 pacientes con CUCI que recibieron ustekinumab se reportaron siete casos de cáncer (uno de próstata, colon, papilar renal y rectal, y tres de piel no melanoma) y ningún fallecimiento, así como un caso de cáncer (cáncer testicular) en 319 pacientes que recibieron placebo.<sup>11</sup>

En el estudio UNIFI-LTE, que abarcó desde la semana 44 hasta la 96, los eventos adversos por 100 pacientes/año de seguimiento para el ustekinumab *vs.* placebo fueron eventos adversos graves (9.34 *vs.* 12.69, respectivamente), como neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma) (de 0.93 *vs.* 1.49) e infecciones graves (2.33 *vs.* 2.99). Un paciente con múltiples comorbilidades que recibió una dosis de ustekinumab sufrió un paro cardíaco mortal.<sup>12</sup>

## **Empleo de ustekinumab en el embarazo**

La experiencia incluye cuatro estudios y cuatro pacientes (una en cada estudio). Todos los estudios fueron retrospectivos y sin un grupo de control, e informaron embarazos sin incidentes en tres casos y un aborto espontáneo (a las ocho semanas de gestación). El uso de ustekinumab durante el embarazo, según las evidencias actuales, no indica un aumento de la tasa de malformaciones congénitas y se considera una terapia segura durante la gestación.<sup>17-20</sup> El registro PSOLAR sugiere que el ustekinumab es seguro durante el embarazo, pues no se observó un incremento de los abortos, los partos prematuros y las anomalías congénitas.<sup>21</sup>

## **Evidencias del uso de ustekinumab en la vida real**

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico español de pacientes con EC que comenzaron con la administración de ustekinumab en la dosis recomendada y tuvieron un seguimiento de un año. Los valores del índice de Harvey-Bradshaw, la activi-

dad endoscópica, la proteína C reactiva y la calprotectina fecal se registraron al inicio del estudio y en las semanas 26 y 52. Se analizaron un total de 407 pacientes cuya dosis de mantenimiento inicial fue de 90 mg SC cada 12, 8 y 4 semanas en 14, 85 y 1% de los pacientes, respectivamente. Después de 52 semanas se suspendió el tratamiento en 112 pacientes (27.5%). Al inicio del estudio 295 (72%) pacientes tenían un índice de Harvey–Bradshaw > 4 puntos. De ellos, 169 (57%) y 190 (64%) lograron la remisión clínica en las semanas 26 y 52, respectivamente. Los niveles de calprotectina fecal volvieron a la normalidad en 44 y 54% de los pacientes en las semanas 26 y 52, y la proteína C reactiva volvió a la normalidad en 36 y 37% de los pacientes en las semanas 26 y 52, respectivamente. El uso de menos agentes anti-TNF- $\alpha$  previos y la localización ileal se asociaron a la remisión clínica, y la gravedad endoscópica se relacionó con una respuesta deficiente. Ningún factor se correlacionó con la remisión endoscópica. En este estudio se demostró la efectividad del ustekinumab para inducir la remisión clínica y endoscópica a las 52 semanas en los pacientes con EC refractaria.<sup>22</sup>

En conclusión, la terapia con ustekinumab es efectiva en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica idiopática con actividad de moderada a grave que han sido refractarios a la terapia convencional y a los anti-TNF- $\alpha$ , así como en el mantenimiento de la remisión clínica y libre de esteroides a largo plazo. De igual forma, se ha demostrado que es un tratamiento seguro, ya que la frecuencia de infecciones y neoplasias es muy baja, y también se ha reportado su seguridad durante el embarazo, por lo que se propone como una terapia apropiada en los pacientes con antecedentes de infecciones, neoplasias y edad mayor de 65 años con otras comorbilidades, como la presencia de insuficiencia cardíaca, en la que la terapia anti-TNF- $\alpha$  estaría contraindicada.

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto FJK:** Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34(4):187–193.
2. **Siakavellas SI, Bamias G:** Role of the IL–23/IL–17 axis in Crohn’s disease. *Discov Med* 2012;14: 253–262.
3. **Brand S:** Crohn’s disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn’s disease. *Gut* 2009;58:1152–1167.
4. **Cote DJ, Bouin M, Lahaie R, Colomel JF, Poitras P:** Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United Eur Gastroenterol J* 2015;3:419–428.
5. **Zhu YW, Mendelsohn A, Pendley C, Davis HM, Zhou H:** Population pharmacokinetics of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48 (12):830–846.
6. **Zhu Y, Hu C, Lu M et al.:** Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL–12/23p40, in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2009;49:162–175.

7. **Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J et al.**: Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1519–1528.
8. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y et al.**: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–1960.
9. **Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johans J et al.**: Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate–severe Crohn's disease patients: results from the IM–UNITI maintenance study. *United Eur Gastroenterol J* 2016;4: OP005.
10. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Lynch J et al.**: *Efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease though 5 years: results from IM–UNITI long–term extension (LTE)*. United European Gastroenterology Week, 2020.
11. **Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al.**: Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201–1214.
12. **Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ et al.**: Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52: 1658–1675.
13. **Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM et al.**: Safety observations in 12 095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13:1441–1448.
14. **Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V et al.**: Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706–714.
15. **Kalb RE, Fiorentino DE, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y et al.**: Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015;151:961–966.
16. **Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z, Guo C et al.**: Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI–IL12/23 and ANTI–TNF. *Gastroenterology* 2017;152(5):S596.
17. **Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, Keegan D, Byrne K et al.**: Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohns Colitis* 2018;12(3):376–378.
18. **Klenske E, Osaba L, Nagore D, Rath T, Neurath MF et al.**: Drug levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab–treated patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):267–269.
19. **Galli NE, Mook SC, Buning J, Schmidt E, Zillikens D et al.**: Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):e191–e192.
20. **Venturin C, Nancey S, Danion P et al.**: Fetal death *in utero* and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case–report and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):80.
21. **Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, Goyal K et al.**: Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: the PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(5 Suppl 1).
22. **Iborra M, Beltrán B, Fernández CA et al.**: Real–world long–term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(6):1017–1030.

---

## Otras terapias inhibidoras de interleucinas en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Norma Nathaly Parra Holguín, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

---

### INTRODUCCIÓN

La patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es amplia y compleja, con la intervención de múltiples mecanismos propios del huésped, así como mecanismos ambientales. Se han identificado diversas vías proinflamatorias involucradas en el desarrollo de la EII, lo que ha ampliado drásticamente los blancos terapéuticos en los últimos años. El tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) a base de terapias biológicas ha logrado mejorar el curso clínico de la enfermedad en los pacientes que no obtuvieron respuesta al tratamiento convencional o la perdieron. La primera terapia biológica desarrollada y más empleada hasta el momento es la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ). Aproximadamente de 20 a 30% de los pacientes tratados con terapia anti-TNF- $\alpha$  tienen una falta de respuesta primaria o falla secundaria a este grupo de tratamiento, lo que disminuye la posibilidad de responder a un segundo anti-TNF- $\alpha$  en un futuro.<sup>1</sup> Actualmente se encuentran disponibles nuevos grupos de terapia biológica, como los inhibidores de interleucinas, como una alternativa para todos estos pacientes. El ustekinumab es el único inhibidor de interleucina aprobado hasta el momento para EII.<sup>2</sup> Una gran parte de los tratamientos biológicos inhibidores de interleucinas están aprobados o se encuentran en proceso de estudio para psoriasis, la cual es una enfermedad autoinmunitaria mediada, igual que la EII, por interleucinas, principalmente la interleucina (IL) 23. La mayor parte de los nuevos biológicos disponibles para esta

**Cuadro 20–1. Terapias inhibitoras de interleucinas en la enfermedad inflamatoria intestinal**

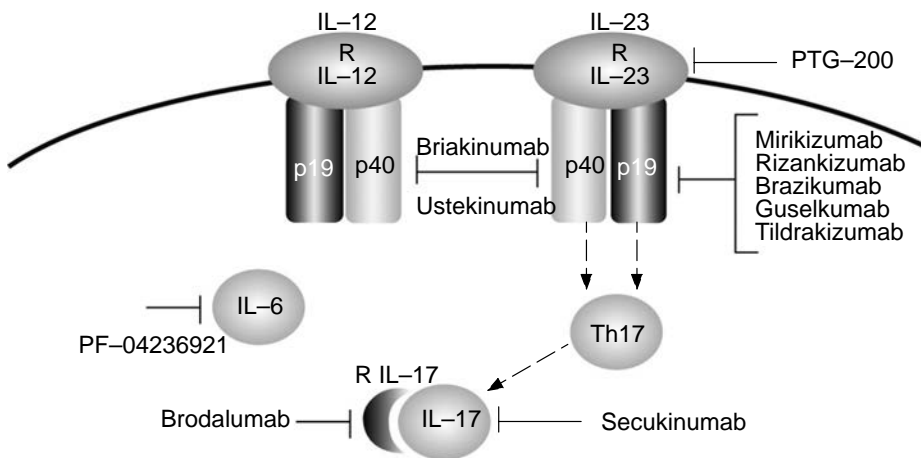
Tratamiento	Vía de administración	Fase de estudio	
		CUCI	EC
<b>Inhibidores de la IL–23</b>			
Risankizumab	IV, SC	Fase III	Fase III
Mirikizumab	IV, SC	Fase III	Fase II
Brazikumab	IV, SC	Fase II	Fase III
Tildrakizumab	SC	—	—
Guselkumab	SC	Fase II	Fase III
Briakinumab	IV, SC	—	Fase II
PTG–200	VO	—	Fase II
<b>Inhibidores de la IL–17</b>			
Secukinumab	IV	—	Fase II
Brodalumab	IV	—	Fase II
<b>Inhibidores de la IL–6</b>			
PF–04236921	SC	—	Fase II

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn; IV: vía intravenosa; SC: vía subcutánea; VO: vía oral; IL: interleucina.

enfermedad encargados de la inhibición de estas vías han tenido buenos resultados, por lo que se visualizan como un tratamiento prometedor de la EII. Se encuentran en desarrollo nuevas terapias inhibitoras de interleucinas por medio de la inhibición de la IL–23, como risankizumab, mirikizumab, tildrakizumab, guselkumab, brazikumab, la molécula PTG–200 y los inhibidores de la IL–12/23, como el briakinumab. Los inhibidores de la acción de la IL–17, como secukinumab y brodalumab, y los inhibidores de IL–6, como PF–04236921, se encuentran en fases de estudio, como se muestra en el cuadro 20–1.

## INHIBIDORES DE LAS INTERLEUCINAS 12 Y 23

En estudios de asociación del genoma se ha demostrado una fuerte asociación con la producción de IL–17 e IL–23, sobre todo en los pacientes con EC,<sup>3,4</sup> así como un aumento de la expresión de RNA mensajero de estas moléculas y sus proteínas intracelulares en la lámina propia del tracto gastrointestinal de pacientes con EII.<sup>5,6</sup> Los macrófagos y las células dendríticas que se encuentran a nivel intestinal son los encargados de la producción de IL–23.<sup>7</sup> Es una citocina proinflamatoria que pertenece a la familia de la IL–12, IL–27 e IL–35,<sup>8</sup> y es una molécula clave para la maduración y la proliferación de linfocitos T cooperadores (Th) 17, los



**Figura 20–1.** Mecanismos de acción de las nuevas terapias antiinterleucinas. R: receptor; IL: interleucina; Th: linfocito T cooperador.

cuales son fundamentales en el desarrollo de procesos inflamatorios, pues se encargan de iniciar y mantener el proceso inflamatorio a nivel intestinal a través de la señalización y la producción de otras citocinas, como IL-6, IL-17, IL-22 y TNF- $\alpha$ .<sup>9,10</sup> En cuanto a la IL-12, cuenta con dos subunidades p35 y p40 que se encargan de perpetuar el proceso inflamatorio por medio de las moléculas JAK2 y TYK2, las cuales también son activadas por la IL-23 pero por medio de las subunidades p19 y p40.<sup>11</sup> El mecanismo de acción de estos nuevos tratamientos se muestra en la figura 20–1.

## Risankizumab (ABBV-066, BI 655066)

El risankizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la subunidad p19, específica para la IL-23. El risankizumab ha mostrado su eficacia y seguridad en los pacientes con psoriasis con resistencia al tratamiento convencional, en la que también se encuentra implicada la IL-23.<sup>12</sup>

### Eficacia

En los estudios de fase II para la inducción a la remisión clínica en pacientes con EC de moderada a grave se utilizó risankizumab en dosis de 200 y 600 mg por vía intravenosa (IV), y se obtuvo una remisión clínica a las 12 semanas en 12 (31%) pacientes *vs.* seis (15%) pacientes del grupo de placebo.<sup>13</sup> Para el mantenimiento de la remisión clínica a 52 semanas con risankizumab en pacientes con



EC se mantuvo en 44 (71%) pacientes, 50 (81%) pacientes tuvieron respuesta clínica, 22 (35%) obtuvieron remisión endoscópica, 15 (24%) mostraron cicatrización de la mucosa y 18 (29%) lograron una remisión profunda.<sup>14</sup> No se cuenta con evidencia en los pacientes con CUCI.

## **Seguridad**

En el estudio de inducción a la remisión los eventos adversos más comunes fueron las náuseas en ocho (20%) y en tres (7%) pacientes, dolor abdominal en seis (15%) y en tres (7%) pacientes de los grupos de 200 y de 600 mg, respectivamente.<sup>13</sup> En el estudio de extensión se presentaron artralgias en 25 (22%), cefalea 23 (20%), dolor abdominal en 21 (18%) y nasofaringitis y náuseas en 18 (16%) pacientes.<sup>14</sup>

Actualmente se encuentra en reclutamiento un estudio fases II y III para pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave, con dosis de inducción IV y dosis de mantenimiento por vía subcutánea (SC).<sup>15</sup> Se tiene planeado un estudio fase III de mantenimiento de la remisión en los pacientes que logren la inducción a la remisión en el primer estudio,<sup>16</sup> así como un estudio fase III para la inducción de la remisión de la EC<sup>17</sup> y su mantenimiento hasta la semana 52.<sup>18</sup>

## **Mirikizumab (LY3074828)**

Es un anticuerpo monoclonal selectivo de la subunidad p19 de la IL-23.

## **Eficacia**

Hay evidencias en estudios que evalúan la eficacia y la seguridad de mirikizumab en los pacientes con CUCI activa, con actividad de moderada a grave. En el estudio fase II se incluyeron pacientes en cuatro grupos para recibir dosis de 50, 200 y 600 mg, y placebo SC a las 0, 4 y 8 semanas, de los cuales se obtuvo la remisión clínica a las 12 semanas en 10 (15.9%), 14 (22.6%) y siete (11.5%) pacientes respectivamente, en comparación con sólo tres (4.8%) pacientes del grupo de placebo. Respecto al mantenimiento de la remisión clínica a la semana 52, se evaluó con dosis de 200 mg cada cuatro semanas, 200 mg cada 12 semanas y placebo, con 22 (46.8%) pacientes, 17 (37.0%) pacientes y un (7.7%) paciente con mantenimiento de la remisión clínica al final del seguimiento.<sup>19</sup>

## **Seguridad**

Los efectos adversos presentados con mayor frecuencia en los grupos de 50, 200 y 600 mg fueron nasofaringitis en cinco (7.9%), en tres (4.8%) y en cinco (8.3%)

pacientes, náuseas en tres (4.8%), en uno (1.6%) y en cuatro (6.7%) pacientes, y empeoramiento de la CUCI en dos (3.2%), en dos (3.2%) y en dos (3.3%) pacientes, respectivamente.<sup>19</sup>

En la actualidad se encuentran en reclutamiento un estudio fase III (LUCENT 1) para la inducción a la remisión en 12 semanas en pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave<sup>20</sup> y un estudio para el mantenimiento de la remisión (LUCENT 3),<sup>21</sup> así como un estudio fase II para pacientes con EC (SERENITY) y un estudio fase III con un brazo activo para ustekinumab.<sup>22</sup>

## **Brazikumab (MEDI2070)**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido selectivamente a la subunidad p19 de la IL-23.

### **Eficacia**

La eficacia fue evaluada en los pacientes con EC y actividad de moderada a grave que tuvieran falla en la respuesta con anti-TNF- $\alpha$ ; fueron evaluados con una dosis de brazikumab de 700 mg IV *vs.* placebo a las semanas 0 y 4, seguida de dosis de mantenimiento de 210 mg SC cada cuatro semanas desde la semana 12 hasta la 112. Se midió la respuesta clínica a la octava semana en 29 (49.2%) pacientes *vs.* 16 (26.7%) pacientes con respuesta del grupo placebo. A las 24 semanas se valoró la respuesta en 28 (53.8%) pacientes del grupo de brazikumab *vs.* 30 (57.7%) del grupo de placebo. Un objetivo secundario fue medir la expresión de IL-22, una citocina proinflamatoria inducida por la acción de la IL-23. En los pacientes con una mayor expresión de IL-22 al inicio del tratamiento se asoció a una mayor probabilidad de respuesta al brazikumab, en comparación con el grupo de placebo.<sup>23</sup>

### **Seguridad**

Los efectos adversos presentados con mayor frecuencia fueron cefalea en 10 (16.9%), nasofaringitis en ocho (13.6%), dolor abdominal en seis (10.2%) y artralgias y proctalgia en tres (5.1%) pacientes.<sup>23</sup>

En los pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave se está llevando a cabo el estudio EXPEDITION, un estudio de fase II a largo plazo de brazikumab; se emplea brazikumab IV los días 1, 15 y 43, seguido de brazikumab SC a partir del día 71 cada cuatro semanas.<sup>24</sup> También se está evaluando en los pacientes con EC en un estudio fase III con actividad de moderada a grave, con brazikumab IV los días 1, 29 y 57, seguido de brazikumab SC.<sup>25</sup> A los pacientes que

no cumplieran la inducción en la primera fase del estudio se les aplicará una nueva dosis de inducción de brazikumab IV a las semanas 0, 2 y 6, seguida de dosis SC a la décima semana cada cuatro semanas hasta la semana 50. Los pacientes que cumplan con los criterios de inducción a la remisión durante la primera fase del estudio continuarán recibiendo brazikumab SC cada cuatro semanas durante 52 semanas.<sup>26</sup> Los que no respondan (o con respuesta parcial) al tratamiento en el estudio inicial recibirán un régimen de dosis de inducción de brazikumab IV en los días 1, 29 y 57, seguido de brazikumab subcutáneo cada cuatro semanas hasta la semana 52. Los que respondan al tratamiento del estudio inicial recibirán brazikumab por vía subcutánea cada cuatro semanas hasta la semana 52 a partir del día 1.<sup>27</sup> Para la EC se encuentra en reclutamiento un estudio fase III con un brazo activo para comparar el adalimumab.<sup>28</sup> En dichos estudios se incluye la IL-22 como marcador pronóstico de respuesta al tratamiento.

## **Guselkumab**

Es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p19, del cual se ha comprobado su eficacia y se encuentra aprobado para el tratamiento de la psoriasis.<sup>29</sup>

### **Eficacia**

No se tienen datos disponibles hasta el momento acerca de su eficacia y seguridad en los pacientes con EII; únicamente se cuenta con datos en los pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, en los que se han mostrado resultados exitosos con pocos efectos adversos.

Se encuentra en curso un estudio fase II con terapia combinada con guselkumab y golimumab en los participantes con CUCI con actividad de moderada a grave. Los participantes recibirán una primera dosis de guselkumab como infusión IV y la segunda dosis como inyección SC, además de dos dosis de golimumab como inyección SC y placebo.<sup>30</sup> Para la EC se está llevando un estudio fase II (GALAXI 1), en el que los participantes serán asignados a cinco grupos de tratamiento.

Los grupos 1 a 3 recibirán dos dosis de guselkumab IV y SC, el grupo 4 recibirá ustekinumab por infusión IV seguida de dosificación SC, y el grupo 5 recibirá placebo IV a las 12 semanas. Los que no respondan recibirán dos dosis de ustekinumab IV y SC.

En los estudios GALAXI 2 y 3 los participantes serán asignados al azar a guselkumab, ustekinumab o placebo.<sup>31</sup> Está en curso un estudio fase III para pacientes con EC con actividad de moderada a grave con guselkumab IV (tres dosis), seguido de guselkumab SC.<sup>32</sup>

## **Briakinumab**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad p40 de la IL-12 y la IL-23. Los primeros estudios muestran una disminución importante de linfocitos Th1 en el tracto gastrointestinal.<sup>33</sup> Actualmente está en estudio sólo para el tratamiento de la psoriasis.

### **Eficacia**

En un estudio fase II se incluyeron pacientes con EC en cuatro grupos de tratamiento, que recibieron briakinumab en dosis de 200, 400 y 700 mg y placebo a las semanas 0, 4 y 8. Los pacientes que respondieron con las dosis de 400 y 700 mg fueron incluidos en la fase de mantenimiento con dosis de 200, 400 y 700 mg y placebo a las semanas 12, 16 y 20. Para la semana 24 se encontraban en remisión 21 (43%), 21 (48%), 21 (57%) y 14 (29%) pacientes de los grupos respectivos.<sup>34</sup>

### **Seguridad**

El efecto adverso más frecuente reportado fueron las infecciones respiratorias en 20.7%, las náuseas en 17.3% y el dolor abdominal y la cefalea en 14.3%.<sup>34</sup>

Ante los pobres resultados obtenidos en el estudio anterior en pacientes con EC se detuvo el progreso del briakinumab en nuevos ensayos clínicos.

## **Tildrakizumab (MK-3222)**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado con unión selectiva a la subunidad p19 de la IL-23. Actualmente no se están llevando a cabo estudios con este tratamiento en pacientes con EII, pero se tienen registrados resultados alentadores en un estudio fase III en pacientes con psoriasis.<sup>35</sup>

## **PTG-200 (JNJ-67864238)**

Es un inhibidor selectivo que actúa bloqueando el receptor de IL-23. A diferencia del resto de los inhibidores de interleucinas, tiene la ventaja de ser un péptido de administración oral. Los estudios *in vivo* demostraron una alta concentración de esta molécula a nivel gastrointestinal, con una mínima concentración a nivel sistémico. Los ensayos de fase I en voluntarios sanos mostraron pocos efectos adversos, ninguno de ellos grave, con una vida media aproximada de 1.5 h.<sup>36</sup> Actualmente se está llevando un estudio fase II en pacientes con EC con actividad

de moderada a grave para evaluar la eficacia y la seguridad durante 12 semanas, con la administración de PTG-200 por vía oral todos los días.<sup>37</sup>

## **INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 17**

La IL-23 está involucrada en la vía de señalización de las células Th17. Estos linfocitos son productores de citocinas que potencian o regulan las respuestas inmunitarias al interactuar con otras células inflamatorias, como macrófagos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Estas mismas células participan en la expresión de subconjuntos de células T reguladoras y linfocitos Th1, Th2 y Th17.<sup>38</sup> La estimulación finalmente conduce a la activación de neutrófilos y la inducción mediada por IL-23 de la producción de IL-17 e IL-22 por parte de los neutrófilos. Todas las células productoras de IL-17 predominan en los pacientes con CUCI, sobre todo en la lámina propia, y en la EC se presentan de manera transmural en todas las capas.<sup>5</sup>

### **Secukinumab (AIN457)**

Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG que se une selectivamente a la IL-17, impidiendo su unión con su receptor. Con esta acción se impide el proceso inflamatorio provocado por esta citocina.

#### **Eficacia**

En un estudio fase II realizado en pacientes con EC con actividad de moderada a grave se incluyeron 59 pacientes, los cuales recibieron secukinumab IV o placebo; 31% de los pacientes del grupo de secukinumab interrumpieron prematuramente el estudio, debido a la falta de respuesta al tratamiento.<sup>39</sup>

#### **Seguridad**

Se observaron mayores tasas de efectos adversos que en el grupo de placebo: 29 (74.4%) vs. 10 (50%). Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones en siete (17.9%), empeoramiento de la EC en seis (15.4%), dolor abdominal en cinco (12.8%) y artralgias en cuatro (10.3%) pacientes.<sup>39</sup>

El secukinumab se encuentra aprobado para su aplicación en los pacientes con psoriasis. Se han reportado casos de EII después de la aplicación del agente biológico en este grupo de pacientes,<sup>40,41</sup> por lo que su uso en pacientes con EII conocida no se recomienda y no se han planeado nuevos estudios en esta enfermedad.

## **Brodalumab (AMG 827)**

Es un anticuerpo monoclonal que actúa dirigido contra el receptor de IL-17, inhibiendo con una alta afinidad la actividad inflamatoria de esta IL.<sup>42</sup> Su disponibilidad se encuentra limitada a los pacientes con psoriasis con enfermedad de moderada a grave.

### **Eficacia**

En el estudio de fase II se incluyeron pacientes con EC de moderada a grave para recibir brodalumab en dosis de 210, 350 y 700 mg a las semanas 0 y 4, en comparación con un grupo con placebo. Este estudio fue concluido antes de la fecha programada, por agravamiento de los síntomas de la EC. Se logró incluir 130 pacientes antes de su conclusión; a la sexta semana de tratamiento hubo respuesta en uno (3.1%), cinco (15.2%) y tres (9.1%) de los pacientes de los grupos de 210, 350 y 700 mg de brodalumab, y un (3.1%) paciente del grupo de placebo.<sup>43</sup>

### **Seguridad**

El efecto adverso más frecuente y por el cual no se han continuado los estudios en pacientes con EII es el empeoramiento de la EC, la cual se presentó en tres (9.3%) pacientes del grupo de placebo y en 10 (31.2%), 8 (24.2%) y 12 (36.3%) pacientes con dosis de 210, 350 y 700 mg de brodalumab.<sup>43</sup> Actualmente no se encuentran estudios en curso del brodalumab en pacientes con EII.

## **INHIBIDORES DE LA INTERLEUCINA 6**

La IL-6 es otra citocina proinflamatoria que participa en la patogenia de la EII. Esta citocina tiene efectos inflamatorios y también inhibe la apoptosis de los linfocitos T en la mucosa gastrointestinal.<sup>44</sup> Las concentraciones séricas de IL-6 se encuentran aumentadas en los pacientes con EC y sus niveles elevados se correlacionan con los niveles de proteína C reactiva.<sup>45</sup> El primer estudio que se realizó en los pacientes con EC fue en un grupo de 36 pacientes, en el cual se empleó un anticuerpo monoclonal contra el receptor de la IL-6 por medio de una infusión IV cada 15 días, en el que se demostró por primera vez un probable efecto terapéutico.<sup>46</sup>

### **PF-04236921**

La molécula PF-04236921 es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G2 humana que inhibe la acción de la IL-6; cuenta con una vida media aproximada de 36 a 51 días.<sup>47</sup>

## **Eficacia**

En el periodo de inducción a la remisión se incluyeron pacientes con dosis de 10, 50 y 200 mg de placebo. La mayor tasa de remisión fue a la octava semana con una dosis de 50 mg; la tasa de respuesta fue de 49.3 vs. 30.6% ( $P < 0.05$ ) del grupo de placebo y a las 12 semanas fue de 27.4 y 10.9% ( $P < 0.05$ ). Además, se examinó la presencia de anticuerpos neutralizantes, los cuales sólo fueron reportados en un paciente durante la fase de inducción.<sup>47</sup>

## **Seguridad**

Los efectos adversos comunes se presentaron en 60 (89.6%), 58 (81.7%) y 33 (82.5%) pacientes de los grupos de 10, 50 y 200 mg, respectivamente, los cuales incluyeron cefalea, dolor abdominal y nasofaringitis, entre otros. Los efectos adversos graves se presentaron en tres (4.5%), siete (9.9%) y ocho (20%) pacientes, los cuales consistieron en perforación y formación de abscesos.<sup>47</sup>

## **TERAPIA CON INTERLEUCINA 22**

De manera contraria a las interleucinas anteriores, la IL-22 tiene un mecanismo antiinflamatorio y se encuentra elevada durante los procesos inflamatorios, además de que tiene múltiples funciones, como la regulación de la interacción bacteria-huésped, la protección y la cicatrización de la mucosa.<sup>48</sup> En los pacientes con EC se encuentra mayormente elevada, en comparación con los pacientes con CUCI, ya que los estudios anteriores han mostrado una mayor expresión a nivel del intestino delgado.<sup>48-50</sup>

## **UTTR1147A**

En un estudio fase I en voluntarios sanos se utilizaron dosis ascendentes de esta molécula por vías IV y SC, y se demostró una adecuada farmacocinética con un buen nivel de seguridad.<sup>51</sup> Actualmente se encuentra en reclutamiento un estudio fase II en pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave, en el que se incluirán brazos activos con vedolizumab y se evaluará como objetivo primario la inducción a la remisión clínica a la octava semana, así como una fase de mantenimiento hasta la semana 30.<sup>52</sup>

## **CONCLUSIONES**

Ante los nuevos grupos de tratamiento que se encuentran en estudio para la enfermedad inflamatoria intestinal se acerca la posibilidad de contar en un futuro cer-

cano con tratamientos dirigidos específicamente a las vías de señalización predominantes en cada paciente. En la actualidad es un gran reto la caracterización fisiopatológica en los pacientes. Los inhibidores de interleucina que han tenido respuesta hasta el momento se caracterizan por una alta tasa de remisión, con un buen perfil de seguridad y pocos efectos adversos. Es importante tener precaución, como con los inhibidores de IL-6, en los que los efectos adversos parecen rebasar los beneficios. Los inhibidores de interleucinas se visualizan como una alternativa para todos los pacientes que no respondieron o perdieron respuesta a los anti-TNF- $\alpha$ . Se requieren nuevos estudios —de los cuales la mayor parte se encuentran en curso en este momento— para poder recomendar su uso ampliamente.

## REFERENCIAS

1. **Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J:** Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e135.
2. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang YM et al.:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–1960.
3. **Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH et al.:** Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet* 2008;40:955–962.
4. **Eken A, Singh AK, Oukka M:** Interleukin 23 in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:587–595.
5. **Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K et al.:** Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003;52:65–70.
6. **Hölttä V, Klemetti P, Sipponen T, Westerholm OM, Kociubinski G et al.:** IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1175–1184.
7. **Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG et al.:** Clinical trials of IL-12/IL-23 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Bio Drugs* 2020;34:713–721.
8. **Bloch Y, Bouchareychas L, Merceron R, Skadanowska K, van den Bossche L et al.:** Structural activation of pro-inflammatory human cytokine IL-23 by cognate IL-23 receptor enables recruitment of the shared receptor IL-12Rb1. *Immunity* 2018;48:45–58.
9. **Neurath MF:** IL-23: a master regulator in Crohn disease. *Nat Med* 2007;13:26–28.
10. **Duvallet E, Semerano L, Assier E, Falgarone G, Boissier MC:** Interleukin-23: a key cytokine in inflammatory diseases. *Ann Med* 2011;43:503–511.
11. **Oppmann B, Lesley R, Blom, B, Timans JC, Xu Y et al.:** Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13:715–725.
12. **Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A et al.:** Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116–124.e7.
13. **Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panés J, Kaser A et al.:** Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*



- 2017;389:1699–1709.
14. **Feagan BG, Panés J, Ferrante M, Kaser A, D’Haens GR et al.:** Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn’s disease: an open–label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:671–680.
  15. National Institutes of Health: *A multicenter, randomized, double–blind, placebo controlled induction study to evaluate the efficacy and safety of risankizumab in participants with moderate to severely active ulcerative colitis*. 2018.
  16. National Institutes of Health: *A study to assess the efficacy and safety of risankizumab in participants with ulcerative colitis*. 2018.
  17. National Institutes of Health: *A study of the efficacy and safety of risankizumab in participants with moderately to severely active Crohn’s disease*. 2017.
  18. National Institutes of Health: *A study of the efficacy and safety of risankizumab in participants with Crohn’s*. 2017.
  19. **Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG et al.:** Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:537–549.
  20. National Institutes of Health: *An induction study of mirikizumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (LUCENT 1)*. 2018.
  21. National Institutes of Health: *A study to evaluate the long–term efficacy and safety of mirikizumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (LUCENT 3)*. 2018.
  22. National Institutes of Health: *A study of mirikizumab (LY3074828) in participants with Crohn’s disease (VIVID–1)*. 2019.
  23. **Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA et al.:** Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, patients with moderate to severe Crohn’s disease: a phase 2a study. *Gastroenterology* 2017;153:77–86.
  24. National Institutes of Health: *An active and placebo–controlled study of brakizumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (EXPEDITION)*. 2018.
  25. National Institutes of Health: *An active and placebo–controlled study of brakizumab in participants with moderately to severely active Crohn’s disease*. 2018.
  26. National Institutes of Health: *Open–label extension study of brakizumab in ulcerative colitis*. 2020.
  27. National Institutes of Health: *Open–label extension study of brazikumab in Crohn’s disease*. 2019.
  28. National Institutes of Health: *An active and placebo–controlled study of brazikumab in participants with moderately to severely active Crohn’s disease*. 2018.
  29. **Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR et al.:** A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin–12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate–to–severe Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–1141.
  30. National Institutes of Health: *A study of efficacy and safety of combination therapy with guselkumab and golimumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (VEGA)*. 2018.
  31. National Institutes of Health: *A study of the efficacy and safety of guselkumab in participants with moderately to severely active Crohn’s disease (GALAXI)*. 2018.
  32. National Institutes of Health: *A study of guselkumab in participants with moderately to severely active Crohn’s disease*. 2020.
  33. **Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, Elson CO, Sandborn WJ et al.:** Anti–interleukin–12 antibody for active Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2004;351:2069–2079.

34. **Panaccione R, Sandborn WJ, Gordon GL, Lee SD, Safdi A et al.:** Briakinumab for treatment of Crohn's disease: results of a randomized trial. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1329–1340.
35. **Cheng X, Taranath R, Lu L, Zhao L, Shah S et al.:** P-271 The biomarker profile of ptg-200, an oral peptide antagonist of IL-23 receptor, correlates with efficacy in preclinical models of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:S88.
36. **Cheng X, Lee TY, Ledet G, Zemade G, Tovera J et al.:** 7Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTG-200, an oral GI-restricted peptide antagonist of IL-23 receptor, in normal healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S439–S440.
37. National Institutes of Health: *A study evaluating participants with moderately to severely active Crohn's disease (PRISM)*. 2019.
38. **De Souza HS, Fiocchi C:** Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:13–27.
39. **Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W et al.:** Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Gut* 2012;61:1693–1700.
40. **Fobelo LMJ, Serrano GR, Castro FM:** Emergence of inflammatory bowel disease during treatment with secukinumab. *J Crohns Colitis* 2018;29:1131–1133.
41. **Wang J, Bhatia A, Krugliak CN, Gupta N, Dalal S et al.:** Rapid onset of inflammatory bowel disease after receiving secukinumab infusion. *ACG Case Rep J* 2018;5:e56.
42. **Papp KA, Reid C, Foley P, Sinclair R, Salinger DH et al.:** Anti-IL-17 receptor antibody AMG 827 leads to rapid clinical response in subjects with moderate to severe psoriasis: results from a phase I, randomized, placebo-controlled trial. *J Invest Dermatol* 2012;132:2466–2469.
43. **Targan SR, Feagan B, Vermeire S, Panaccione R, Melmed GY et al.:** A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1599–1607.
44. **Allocca M, Jovani M, Fiorino G, Schreiber S, Danese S:** Anti-IL-6 treatment for inflammatory bowel diseases: next cytokine, next target. *Curr Drug Targets* 2013;14:1508–1521.
45. **Mitsuyama K, Toyonaga A, Sasaki E, Ishida O, Ikeda H et al.:** Soluble interleukin-6 receptors in inflammatory bowel disease: relation to circulating interleukin-6. *Gut* 1995;36:45–49.
46. **Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K et al.:** A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:989–996.
47. **Danese S, Vermeire S, Hellstern P, Panaccione R, Rogler G et al.:** Randomized trial and open-label extension study of an anti-interleukin-6 antibody in Crohn's disease (ANDANTE I and II). *Gut* 2019;68:40–48.
48. **Mizoguchi A, Yano A, Himuro H, Ezaki Y, Sadanaga T et al.:** Clinical importance of IL-22 cascade in IBD. *J Gastroenterol* 2018;53:465–474.
49. **Zenewicz LA, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, Stevens S et al.:** Innate and adaptive interleukin-22 protects mice from inflammatory bowel disease. *Immunity* 2008;29:947–957.
50. **Yamamoto FJK, Miranda PE, Fonseca CG, Sánchez MF, Domínguez LA et al.:** Colonic epithelial upregulation of interleukin 22 (IL-22) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(11):1823.
51. **Rothenberg ME, Wang Y, Lekkerkerker A, Danilenko DM, Maciuci R et al.:** Random-

ized phase I healthy volunteer study of UTTR1147A (IL-22Fc): a potential therapy for epithelial injury. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:177–189.

52. National Institutes of Health: *A study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of UTTR1147A compared with placebo and with vedolizumab in participants with moderate to severe ulcerative colitis (UC)*. 2018.

---

## Eficacia y seguridad del tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, Norma Nathaly Parra Holguín*

### INTRODUCCIÓN

Los tratamientos biológicos más utilizados, como la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), tienen altas tasas de falla de respuesta primaria o de falla secundaria al tratamiento, por lo que el desarrollo de nuevas terapias biológicas para este grupo de pacientes es uno de los principales campos de investigación dentro de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la actualidad. Los inhibidores de las cinasas Janus (JAK) son un nuevo blanco terapéutico y se consideran como moléculas pequeñas, cuyo principal propósito es modular la respuesta innata y adaptativa del sistema inmunitario, inhibiendo el proceso inflamatorio crónico.<sup>1</sup> El tofacitinib es un inhibidor de las JAK que ya ha mostrado su eficacia en otras enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide y la psoriasis.<sup>2</sup> Una gran parte de las citocinas derivadas de los linfocitos T en la utilización vías de señalización por medio de la vía JAK STAT se han identificado en los pacientes con EII,<sup>3</sup> por lo que sus funciones en la señalización de distintas vías de citocinas es un objetivo terapéutico en las enfermedades de origen inflamatorio.<sup>4</sup> La mayor parte de los tratamientos biológicos tienen un peso molecular de hasta 150 kDa, lo que ocasiona que su vía de administración sea estrictamente por vía intravenosa o subcutánea.<sup>5</sup> El tofacitinib ofrece la ventaja de ser un inhibidor de moléculas pequeñas de administración oral, en comparación con el resto de las terapias biológicas aprobadas, que cuentan con una vida media corta y poca inmunogenicidad al ser una molécula pequeña.<sup>6</sup> Hasta el momento los estudios realizados muestran una alta eficacia en los pacientes con colitis ulcerosa crónica

idiopática (CUCI), pero en los estudios acerca de la enfermedad de Crohn (EC) han presentado menores tasas de eficacia, con resultados desalentadores.

## **MOLÉCULA**

El citrato de tofacitinib es un polvo de color blanco o blanquecino, cuyo nombre químico es 3-((3R,4R)-4-methyl-3-(methyl(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)piperidin-1-yl)-3-oxopropanenitrile. El tofacitinib tiene un peso molecular de sólo 504.5 Da.<sup>7</sup> Las moléculas pequeñas son definidas por un peso menor de 900 Da, lo que facilita su difusión por las membranas celulares. La principal ventaja de ser moléculas pequeñas es su administración por vía oral (VO), lo que podría tener un efecto en el apego al tratamiento. Su menor tamaño hace que tenga menos efecto antigénico, por lo que la producción de anticuerpos es menor que el de otras moléculas, lo que puede aumentar el tiempo de administración del tratamiento hasta realizar alguna respuesta inmunogénica.<sup>5,6</sup>

## **MECANISMO DE ACCIÓN**

Las proteínas JAK son una familia conformada por cuatro proteínas: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosincinasa 2 (TYK2), las cuales se asocian de manera intracelular a los receptores de la membrana celular para la activación de citocinas proinflamatorias y los factores de crecimiento.<sup>8</sup> Se expresan en la mayoría de las células del organismo por sus múltiples funciones sobre la proliferación y la migración celular durante la respuesta inmunitaria.<sup>9,10</sup> El tofacitinib actúa bloqueando principalmente las JAK-1 y JAK-3, pero en altas concentraciones puede bloquear TYK2 y JAK-2.<sup>2</sup> Tras unirse un ligando como una citocina al receptor de la membrana ocasiona la dimerización de las proteínas JAK, que activan por medio intracelular proteínas activadoras de transcripción, las cuales son las proteínas STAT; cuando éstas se fosforilan se unen al DNA en el núcleo celular para modular la expresión de citocinas proinflamatorias.<sup>11</sup> El tofacitinib inhibe la JAK1 y la JAK3, y ocasiona una disminución de la respuesta inmunitaria por medio de la supresión de las vías de señalización de las citocinas,<sup>12</sup> disminuyendo la inflamación en el tracto gastrointestinal.<sup>13</sup> Algunos mediadores encargados de activar esta vía de señalización son el interferón- $\gamma$  y las interleucinas (IL), como IL-2, IL-6, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21, IL-23 e IL-27,<sup>14</sup> involucradas en el proceso inflamatorio de la EII.<sup>15-17</sup> Su mecanismo de acción se encuentra ilustrado en la figura 21-1.

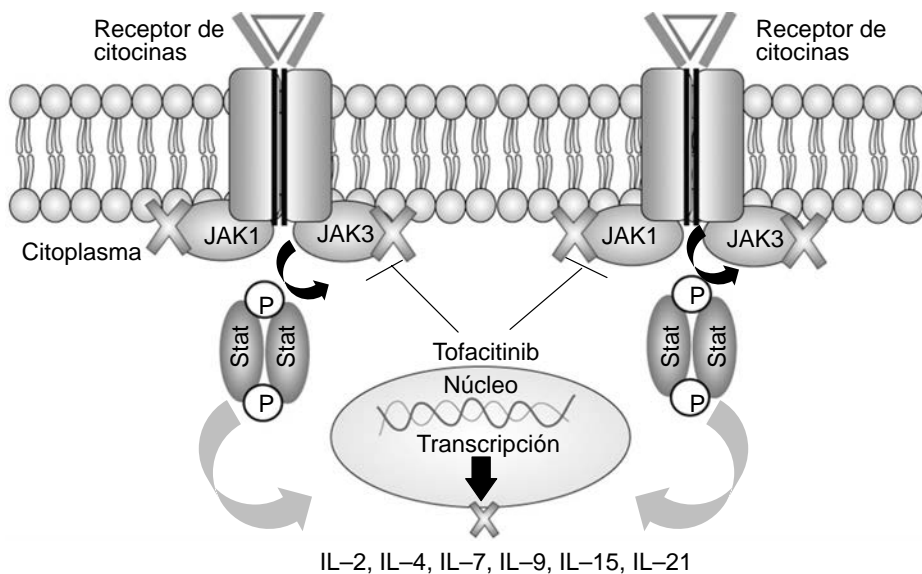


Figura 21–1. Mecanismo de acción del tofacitinib. IL: interleucina.

## FARMACOCINÉTICA

Al administrar el tofacitinib por VO la concentración máxima se alcanza entre 0.5 y 1 h, y cuenta con una vida media de tres horas. Este medicamento no tiene una acumulación dentro del organismo si se administra la dosis recomendada de dos veces al día, con una biodisponibilidad de la molécula de 74%. Se une principalmente a la albúmina para ser distribuida por el organismo, con igual repartición entre las células hematopoyéticas y el plasma. El metabolismo hepático se encarga de 70% de su eliminación y 30% ocurre por excreción renal. El citocromo P450 (CYP) 3A4 es la principal enzima encargada de su metabolismo junto con el CYP2C19.<sup>18</sup> El aclaramiento es de 26.3 L/h y el volumen de distribución por VO es de 115.8 L.<sup>19,20</sup>

La concentración media durante el tratamiento para inducción y mantenimiento se mantiene estable a pesar del tiempo de administración de tofacitinib.<sup>19</sup> El aclaramiento renal se reduce con la disminución de la tasa de filtración glomerular.<sup>21</sup> Se requieren consideraciones al administrar tofacitinib en los pacientes con insuficiencia hepática e insuficiencia renal moderada, ya que los niveles incrementados de este medicamento en sangre por encima de los niveles normales elevan el riesgo de desarrollar efectos adversos graves. En los pacientes con insuficiencia renal leve no se recomienda el ajuste de dosis.

## **FARMACODINAMIA**

Su metabolismo se ve afectado cuando es administrado con otros medicamentos inhibidores del citocromo P450 (CYP) 3A4, como el ketoconazol y el fluconazol, dado que la concentración de tofacitinib en el organismo aumenta al ser administrado de manera concomitante con estos medicamentos y puede potenciar los efectos adversos de otros medicamentos de uso común, como las estatinas.<sup>22</sup> Al administrar inductores del CYP3A4, como la rifampicina, ocurre el efecto contrario y su concentración se ve disminuida en el organismo, por lo que se requiere un ajuste de dosis cuando sea administrado con los medicamentos anteriores.<sup>23</sup> El tofacitinib tiene un efecto inmunosupresor, por lo que existe un riesgo de inmunosupresión agregada al ser administrado junto con otros medicamentos para la EII, como los esteroides, las tiopurinas y la ciclosporina.

## **EFICACIA DEL TOFACITINIB**

### **Eficacia en la enfermedad de Crohn**

En el ensayo clínico realizado en pacientes con EC con actividad de moderada a grave la remisión clínica a las cuatro semanas fue de 30.6, 24.2, 14.3 y 20.6% en los pacientes que recibieron 1, 5, 15 mg y placebo dos veces al día, respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos.<sup>18</sup> En el estudio de mantenimiento a 26 semanas se incluyeron pacientes para recibir dosis de 5, 10 mg o placebo dos veces al día, con un porcentaje de respuesta de 36.7, 43.5 y 43.0% respectivamente, sin diferencias significativas entre los grupos.<sup>24</sup> Como no se observaron diferencias significativas con los grupos placebo, los ensayos clínicos de tofacitinib en la EC fueron suspendidos.

### **Eficacia en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática**

En los pacientes con CUCI el tofacitinib ha presentado mayores tasas de eficacia. Para la inducción de la remisión clínica se cuenta con los estudios OCTAVE 1 y 2; los pacientes que respondieron en ambos estudios participaron en el estudio de mantenimiento de la remisión: el ensayo OCTAVE Sustain.<sup>19</sup> En ambos estudios de inducción los pacientes fueron incluidos para recibir tofacitinib en dosis de 10 mg o placebo VO dos veces al día durante ocho semanas. Los pacientes en

**Cuadro 21–1. Eficacia del tofacitinib en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática**

<b>Semana 8</b>	<b>Inducción (%) Tofacitinib vs. placebo 5 mg</b>	<b>Inducción (%) Tofacitinib vs. placebo 10 mg</b>
Cicatrización de la mucosa	31.3 vs. 15.6	28.4 vs. 11.6
Respuesta clínica	59.9 vs. 32.8	55.0 vs. 28.6
Remisión clínica	18.5 vs. 8.2	16.8 vs. 3.6
Remisión endoscópica	6.7 vs. 1.6	7.0 vs. 1.8
Remisión profunda	6.5 vs. 0	10.7 vs. 2.6
<b>Semana 52</b>	<b>Mantenimiento (%) Tofacitinib vs. placebo 5 mg</b>	<b>Mantenimiento (%) Tofacitinib vs. placebo 10 mg</b>
Respuesta clínica	51.5 vs. 20.2	61.9 vs. 20.2
Remisión clínica	46.2 vs. 10.2	56.4 vs. 10.2
Remisión clínica sostenida	36.9 vs. 5.1	47.3 vs. 5.1
Remisión clínica libre de esteroides	35.4 vs. 5.1	47.3 vs. 5.1
Cicatrización de la mucosa	37.4 vs. 13.1	45.7 vs. 13.1

el estudio de mantenimiento recibieron tofacitinib en dosis de 5 o de 10 mg, o placebo dos veces al día durante 52 semanas. En el estudio OCTAVE 1 la remisión a las ocho semanas fue de 18.5% con tofacitinib vs. 8.2% en el grupo de placebo ( $P = 0.007$ ). En el estudio OCTAVE 2 se presentó la remisión a las ocho semanas en 16.6% de los pacientes con tofacitinib vs. 3.6% en el grupo placebo ( $P < 0.001$ ).<sup>19</sup> En el estudio de mantenimiento a las 52 semanas la remisión clínica ocurrió en 34.3, 40.6 y 11.1% de los grupos con 5 a 10 mg de tofacitinib y placebo, respectivamente ( $P < 0.001$ ).<sup>19</sup> Las tasas de respuesta en los pacientes con CUCI se muestran en el cuadro 21–1.

En el estudio OCTAVE Open se incluyeron pacientes en dos grupos de estudio:

1. Los pacientes que tuvieron una respuesta clínica en OCTAVE 1 y 2, y remisión con tofacitinib en OCTAVE Sustain a las 52 semanas redujeron la dosis a 5 mg durante OCTAVE Open.
2. Los pacientes que tuvieron una respuesta durante las cohortes OCTAVE 1 y 2 con tofacitinib en dosis de 10 mg y perdieron respuesta durante el mantenimiento con 5 mg, en el OCTAVE Open recibieron dosis de 10 mg.<sup>25</sup>

En el grupo de pacientes en los que se redujo la dosis la remisión clínica se mantuvo en 92.4, 84.1 y 77.8% a los 2, 12 y 24 meses, respectivamente. La cicatrización de la mucosa se observó en 89.4, 81.5 y 71.7%, respectivamente.<sup>25</sup> En el grupo de pacientes con aumento de la dosis la respuesta clínica se observó en 57.9,



64.9 y 54.7% a los 2, 12 y 24 meses, respectivamente; la cicatrización de la mucosa en 40.4, 57.9 y 47.2%, y la remisión clínica en 35.1, 49.1 y 39.6% de los pacientes, respectivamente.<sup>25</sup>

En otro estudio similar en pacientes que recibieron dosis de mantenimiento de 10 mg por lo menos durante dos años se incluyeron dos grupos:

1. Tofacitinib con dosis reducida de 5 mg; se mantuvo la remisión clínica en 77.1% a los seis meses.
2. Tofacitinib con dosis de 10 mg; se mantuvo la remisión clínica en 90.0% a los seis meses.

Los pacientes en remisión endoscópica profunda y sin falla previa a la terapia anti-TNF tuvieron una mayor probabilidad de mantener la remisión al reducir la dosis.<sup>26</sup>

## SEGURIDAD

En el ensayo clínico realizado en pacientes con EC, los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas (8.6%), dolor abdominal (7.9%), empeoramiento de la EC y vómitos (6.5%).<sup>18</sup> Los eventos adversos durante la inducción se presentaron en 60.4, 58.1 y 60.5%, y durante en el mantenimiento en 74.6 y 83.3% en los grupos de placebo y de tofacitinib con 5 y 10 mg, respectivamente. Las infecciones más comunes fueron las de la nasofaringe y las del tracto urinario. Los eventos adversos graves fueron superiores en el grupo de tofacitinib de 10 mg: en 11.6% en la inducción y en 13.1% durante el mantenimiento. En el grupo de 5 mg se presentaron en 3.5% durante la inducción y 10.0% durante el mantenimiento, en comparación con el grupo placebo, en el que se presentaron en 3.3 y 11.9%, respectivamente.<sup>24</sup>

Los eventos adversos presentados en los pacientes con CUCI durante los ensayos OCTAVE se muestran en el cuadro 21–2. Un dato importante es el aumento del perfil lipídico en los pacientes bajo tratamiento con tofacitinib; el aumento sobre los valores normales se estabilizó después de cuatro semanas de iniciado el tratamiento.

En una cohorte con un seguimiento a 4.4 años de pacientes bajo tratamiento con tofacitinib las tasas de incidencia para la cohorte en general fueron: muerte 0.2 (intervalo de confianza [IC] 95% de 0.1 a 0.6); infecciones graves 2 (IC 95% de 1.4 a 2.8); infecciones oportunistas 1.3 (IC 95% de 0.8 a 2.0); infección por herpes zoster 4.1 (IC 95% de 3.1 a 5.2); malignidad 0.7 (IC 95% de 0.3 a 1.2); cáncer de piel de tipo no melanoma 0.7 (IC 95% de 0.3 a 1.2); eventos adversos

**Cuadro 21–2. Efectos adversos presentados en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática en tratamiento con tofacitinib**

Efecto adversos	Inducción 5 mg (%)	Inducción 10 mg (%)	Mantenimiento	
			5 mg (%)	10 mg (%)
Empeoramiento de la CUCI	2.3	3.0	18.2	14.8
Nasofaringitis	7.1	4.9	9.6	13.8
Artralgias	2.9	2.6	8.6	8.7
Cefalea	7.8	7.7	8.6	3.1
Infecciones	23.3	18.2	35.9	39.8
Herpes zoster	0.6	0.5	1.5	5.1
↑ Colesterol total	17.0	17.2	27.3	22.6
↑ C-LDL	19.3	21.7	31.3	28.2
↓ C-HDL	1.3	1.7	4.5	1.5
↑ Triglicéridos	3.2	2.8	4.5	7.7
↑ Creatininas	9.5	9.4	18.7	27.7

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad.

cardiovasculares mayores 0.2 (IC 95% de 0.1 a 0.6) y perforaciones gastrointestinales 0.2 (IC 95% de 0.0 a 0.5).<sup>27</sup> La base mundial de los informes de seguridad mostró que en Europa el uso de tofacitinib se asoció a un riesgo de trombosis venosa profunda con una razón de momios (RM) de 2.37 (IC 95% de 1.23 a 4.56) y un riesgo de trombosis o embolia pulmonar de 2.38 (IC 95% de 1.45 a 3.89). En EUA sólo se asoció a un riesgo elevado de trombosis pulmonar de 2.05 (IC 95% de 1.45 a 2.90).<sup>28</sup>

En el análisis del total de los ensayos clínicos de tofacitinib se apreció que 65 pacientes (5.6%) desarrollaron infecciones por el virus del herpes zoster, de los cuales 11 tuvieron afectación de múltiples dermatomas y se reportó un caso de encefalitis. No se observó incremento del riesgo de eventos adversos en relación con el tiempo de exposición al tofacitinib. El riesgo de infección fue mayor en los pacientes  $\geq$  65 años con RM de 9.55 (IC 95% de 4.77 a 17.08), en los pacientes asiáticos con RM de 6.49 (IC 95% de 3.55 a 10.89) y en los pacientes con falla previa a los anti-TNF- $\alpha$  con RM de 5.38 (IC 95% de 3.86 a 7.29).<sup>29</sup> Los inhibidores de las cinasas JAK se asociaron a un incremento del riesgo de infecciones, debido a la supresión directa de los componentes críticos del sistema inmunitario<sup>30</sup> al causar un efecto inmunosupresor, por lo que aumenta la infección por herpes zoster, que es una enfermedad latente y se presenta con mayor frecuencia en los estados de inmunosupresión; el desarrollo de la infección tiene una relación dosis-dependiente.<sup>31</sup>

Los eventos de malignidad durante el desarrollo de los ensayos clínicos fueron poco frecuentes.<sup>32</sup>

## EVIDENCIA DE LA VIDA REAL

En un estudio de la vida real participaron 58 pacientes con EII resistentes a la terapia anti-TNF- $\alpha$ , de los cuales 53 contaban con diagnóstico de CUCI, cuatro con EC y uno con pouchitis. A las ocho semanas del inicio del tratamiento 36% obtuvieron una respuesta clínica, 33% mostraron remisión clínica y 26% tuvieron remisión clínica libre de esteroides. Respecto a los efectos adversos, se reportaron 12 infecciones sistémicas; la mayor parte de los pacientes se encontraban en tratamiento con esteroides simultáneamente y hubo un caso de infección por virus del herpes zoster.<sup>33</sup> En una cohorte francesa se incluyeron pacientes con CUCI refractarios al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  y vedolizumab. Se incluyeron un total de 38 pacientes con un seguimiento promedio de 47.5 semanas con tofacitinib. Se pudo observar una remisión clínica libre de esteroides en 13 (34%) a las 48 semanas. Se reportaron 14 pacientes con efectos adversos, seis eventos adversos graves y tres pacientes con infección por virus del herpes zoster. Además, se evaluó la supervivencia sin colectomía, la cual fue de 77% (IC 95% de 59.3 a 87.9) a las 24 semanas y de 70% (IC 95% de 50.9 a 82.8) a las 48 semanas.<sup>34</sup> En una cohorte de Reino Unido se incluyeron 134 pacientes con CUCI, los cuales habían recibido otro tratamiento biológico y actualmente recibían terapia con tofacitinib. Se observó una respuesta clínica en 74% (IC 95% de 65 a 81) a las ocho semanas y la remisión clínica libre de esteroides en 44% (IC 95% de 34 a 53) a las 26 semanas. Se observaron alteraciones del perfil de los lípidos en 20% (IC 95% de 14 a 28) y no se reportaron efectos adversos graves.<sup>35</sup> En una cohorte de Dinamarca un total de 123 pacientes con diagnóstico de CUCI, con antecedentes de tratamiento biológico, tuvieron un seguimiento durante un promedio de 24 meses. En ellos se apreció una remisión clínica libre de esteroides de 29%, una remisión bioquímica de 25%, una remisión clínica libre de esteroides y bioquímica de 19%, y una remisión endoscópica de 21% a las 12 semanas. Del total de los pacientes, 6% discontinuaron el tratamiento por efectos adversos.<sup>36</sup> Los resultados de los estudios de la vida real tienen tasas similares de eficacia y seguridad.<sup>37</sup> En la actualidad se encuentran en reclutamiento diversos estudios para evaluar los desenlaces en la vida real en diferentes países, como Francia, Suiza y Alemania.<sup>38-40</sup>

## POBLACIONES ESPECIALES

### Embarazo

La mayor parte de los medicamentos convencionales utilizados para el tratamiento de la EII no tienen efectos adversos significativos en el producto durante

el embarazo. Hoy en día no existen estudios controlados en pacientes embarazadas que reciben tofacitinib. Los estudios realizados en ratones mostraron una asociación entre el tofacitinib y las malformaciones fetales cuando fue administrado en dosis mayores que las que se emplean en los seres humanos.<sup>41</sup> En la actualidad no se cuenta con datos acerca de la transferencia placentaria del tofacitinib, que es un medicamento considerado una molécula pequeña, por lo que se cree que puede atravesar la barrera placentaria desde el inicio del embarazo.<sup>42</sup> Los estudios en animales demuestran la presencia de esta molécula en la leche materna.<sup>43</sup> Algunos estudios muestran efectos teratogénicos en el producto, como malformaciones externas, anasarca, defectos en el tabique ventricular y malformaciones esqueléticas. Además, se reportan casos de pérdida del producto después de la implantación.<sup>44</sup> La *Food and Drug Administration* recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento y de cuatro a seis semanas después de la última dosis de tofacitinib para evitar efectos adversos sobre el producto. Los datos reportan que el tofacitinib no tiene efectos en la fertilidad masculina.<sup>44</sup> En un estudio que incluyó mujeres con CUCI se identificaron 11 casos de exposición materna y 14 casos de exposición paterna con tofacitinib. Los resultados fueron 15 recién nacidos sanos, dos casos de aborto espontáneo y ausencia de muerte neonatal o malformación congénita.<sup>45</sup> Los estudios acerca de los efectos de los tratamientos biológicos en las pacientes embarazadas aún son limitados. Actualmente en algunas ciudades de España se encuentra en reclutamiento el registro DUMBO, el cual es un estudio prospectivo que está reclutando pacientes embarazadas con EII, con la intención de realizar un seguimiento a las madres y a sus hijos recién nacidos durante cuatro años para identificar eventos adversos graves relacionados con la exposición a medicamentos durante el desarrollo y los primeros años de crecimiento.<sup>46</sup> En EUA se están reclutando pacientes para un estudio similar, prospectivo, en el que se tiene contemplado un seguimiento desde el nacimiento hasta los 18 años de edad.<sup>47</sup>

## Adultos mayores

Los adultos mayores tienen un mayor número de comorbilidades, en comparación con los adultos jóvenes, con un aumento exponencial de las comorbilidades después de los 65 años de edad.<sup>21</sup> La *Food and Drug Administration* tiene una alerta de riesgo para los pacientes mayores de 50 años de edad, debido al metabolismo, la excreción del fármaco y las múltiples comorbilidades que pueden llegar a presentar estos grupos etarios.<sup>48</sup> En los ensayos clínicos los pacientes adultos mayores que recibieron tofacitinib experimentaron un mayor porcentaje de efectos adversos y la suspensión de la terapia por algún efecto adverso relacionado con el uso del tratamiento, en comparación con los pacientes jóvenes<sup>49</sup>. Además,

este grupo de pacientes presentan un riesgo aumentado de infecciones, principalmente de infección por virus del herpes zoster,<sup>50</sup> por lo que se recomienda la vacunación de todos los pacientes, sobre todo antes de iniciar tratamiento con tofacitinib u otro inhibidor de las cinasas JAK.<sup>48</sup>

## INDICACIÓN EN LA ACTUALIDAD

De acuerdo con el Segundo Consenso Mexicano de Terapia Biológica y Moléculas Pequeñas, publicado en 2021, se recomienda la administración de tofacitinib por VO en dosis de 10 mg cada 12 h durante ocho semanas para la inducción de la remisión y dosis de 5 o 10 mg cada 12 h para el mantenimiento en los pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave refractarios al tratamiento convencional y a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Se sugiere monitorear los niveles de hemoglobina, linfocitos y neutrófilos, así como la realización de pruebas de función hepática y del perfil de lípidos durante su administración. Se debe realizar un tamizaje para infección por virus de la hepatitis B y de tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento.<sup>30</sup> Se debe determinar la presencia de anticuerpos contra la varicela zoster; si los resultados son negativos habrá que aplicar la vacunación contra este virus antes de iniciar con la administración de tofacitinib. Por otro lado, el tofacitinib no se encuentra aprobado para su uso en pacientes con EC.

## CONCLUSIONES

El tofacitinib ha mostrado altas tasas de eficacia en los pacientes con CUCI, así como mejoría de la calidad de vida durante las etapas de inducción y de mantenimiento en los ensayos clínicos.<sup>51</sup> Son una alternativa para los pacientes con CUCI resistentes al tratamiento convencional y para los pacientes que fallaron a la terapia anti-TNF- $\alpha$ . Una gran ventaja es su vía de administración, la cual es oral, además de que no presenta inmunogenicidad.

## REFERENCIAS

1. **Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin BL:** Positioning tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2106–2112.
2. **Vanhove W, Nys K, Vermeire S:** Therapeutic innovations in inflammatory bowel diseases. *Clin Pharmacol Ther* 2016;99:49–58.
3. **Schreiber S, Rosenstiel P, Hampe J, Nikolaus S, Groessner B et al.:** Activation of signal

- transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51:379–385.
4. **Fujita Y, Matsuoka N, Temmoku J, Furuya YM, Asano T et al.:** JAK inhibitors impair GM-CSF-mediated signaling in innate immune cells. *BMC Immunol* 2020;21:35.
  5. **Boland BS, Vermeire S:** Janus kinase antagonists and other novel small molecules for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2017;46:627–644.
  6. **Olivera P, Danese S, Peyrin BL:** JAK inhibition in inflammatory bowel disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:693–703.
  7. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/lab](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab).
  8. **Ma C, Jairath V, Vande CN:** Pharmacology, efficacy and safety of JAK inhibitors in Crohn's disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019;38–39:101606.
  9. **Flamant M, Rigaiil J, Paul S, Roblin X:** Advances in the development of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease: future prospects. *Drugs* 2017;77:1057–1068.
  10. **Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ:** Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009;228:273–287.
  11. **Shuai K, Liu B:** Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2003;3:900–911.
  12. **O'Shea JJ:** Targeting the JAK/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis* 2004;63:ii67–ii71.
  13. **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.
  14. **Van Rompaey L, Galien R, van der Aar EM, Clement LP, Nelles L et al.:** Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. *J Immunology* 2013;191:3568–3577.
  15. **Lovato P, Brender C, Agnholt J, Kelsen J, Kaltoft K et al.:** Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003;278:16777–16781.
  16. **Flanagan ME, Blumenkopf TA, Brissette WH, Brown MF, Casavant JM et al.:** Discovery of CP-690,550: a potent and selective Janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem* 2010;53:8468–8484.
  17. **Vetter M, Neurath MF:** Emerging oral targeted therapies in inflammatory bowel diseases: opportunities and challenges. *Ther Adv Gastroenterol* 2017;10:773–790.
  18. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W et al.:** A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1485–1493.
  19. **Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S et al.:** Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376:1723–1736.
  20. **Mukherjee A, Hazra A, Smith MK, Martin SW, Mould DR et al.:** Exposure-response characterization of tofacitinib efficacy in moderate to severe ulcerative colitis: results from a dose-ranging phase 2 trial. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1136–1145.
  21. **Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, Chan G:** Pharmacokinetics of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014;54:46–52.
  22. **Gadina M, Johnson C, Schwartz D, Bonelli M, Hasni S et al.:** Translational and clinical advances in JAK-STAT biology: the present and future of jakinibs. *J Leukoc Biol* 2018; 104:499–514.
  23. **Gupta P, Chow V, Wang R, Kaplan I, Chan G et al.:** Evaluation of the effect of flucona-

- zole and ketoconazole on the pharmacokinetics of tofacitinib in healthy adult subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2014;3:72–77.
24. **Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S et al.:** Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomized placebo-controlled trials. *Gut* 2017;66:1049–1059.
  25. **Sands BE, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ et al.:** Efficacy and safety of tofacitinib dose de-escalation and dose escalation for patients with ulcerative colitis: results from OCTAVE open. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:271–280.
  26. **Vermeire S, Su C, Lawendy N, Kobayashi T, Sandborn WJ et al.:** Outcomes of tofacitinib dose reduction in patients with ulcerative colitis in stable remission from the randomized RIVETING trial. *J Crohns Colitis* 2020.
  27. **Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C 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.
  28. **Vallejo YE, Weiler S, Micheroli R, Burden AM:** Thromboembolic safety reporting of tofacitinib and baricitinib: an analysis of the WHO Vigibase. *Drug Saf* 2020;43:881–891.
  29. **Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G et al.:** Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2258–2265.
  30. **Yamamoto FJK, Bosques PFJ, Martínez VMA,** Grupo del Segundo Consenso Mexicano de Terapia Biológica y Moléculas Pequeñas: Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Mex* 2020.
  31. **Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K et al.:** Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1960–1968.
  32. **Lichtenstein GR, Rogler G, Ciorba MA, Su C, Chan G et al.:** Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancy (excluding nonmelanoma skin cancer) events across the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis* 2020.
  33. **Weisshof R, Aharoni GM, Sossenheimer PH, El Jurdi K, Ollech JE et al.:** Real-world experience with tofacitinib in IBD at a tertiary center. *Dig Dis Sci* 2019;64:1945–1951.
  34. **Lair ML, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X et al.:** Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2020;52:268–273.
  35. **Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ et al.:** Real-world effectiveness of tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis: a multi-centre UK experience. *J Crohns Colitis* 2020;14:1385–1393.
  36. **Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, Bodelier AGL, Dijkstra G 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.
  37. **D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin BL, Danese S:** Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol* 2019;12:56284819848631.
  38. National Institutes of Health: *Tofacitinib in adult patients with moderate to severe ulcerative colitis (TOFAST)*. 2020.
  39. National Institutes of Health: *Observational study to assess the effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis in clinical practice in Sweden (ODEN)*. 2020.
  40. National Institutes of Health: *Tofacitinib registry of patients with ulcerative colitis in Ger-*

- many (TOFA–UC). 2019.
41. Pfizer: *Product monograph*. 2019.
  42. **Gisbert JP, Chaparro M:** Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. *Drugs* 2020;80:1085–1100.
  43. **Agrawal M, Kim ES, Colombel JF:** JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. *J Crohns Colitis* 2020;14:S755–S760.
  44. U. S Food & Drug Administration: *Highlights of prescribing information*. 2012.
  45. **Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawandy N, Jones TV et al.:** Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the tofacitinib safety databases for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24:2494–2500.
  46. National Institutes of Health: *Safety of IBD drugs during pregnancy and breastfeeding: mothers and babies' outcomes (DUMBO Registry)*. 2000.
  47. National Institutes of Health: *A multicenter national prospective study of pregnancy and neonatal outcomes in women with inflammatory bowel disease*. 2009.
  48. **Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD:** Safety of Janus kinase inhibitors in older patients: a focus on the thromboembolic risk. *Drugs Aging* 2020;37:551–558.
  49. **Curtis JR, Schulze KH, Takiya L, Mebus CA, Terry KK et al.:** Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35:390–400.
  50. **Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin BL:** Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune–mediated diseases: a systematic review and meta–analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1554–1572.
  51. **Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C et al.:** Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health–related quality of life in phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis* 2018;12:145–156.





---

## Otros inhibidores de moléculas pequeñas en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Ignacio Alfaro, Tamara Pérez Jeldres*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un enfermedad crónica del tracto gastrointestinal, caracterizada por una respuesta inmunitaria y adaptativa alterada en los sujetos genéticamente susceptibles, asociada a una disrupción de la barrera epitelial y disbiosis.<sup>1,2</sup> La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) son las principales representantes de este grupo de enfermedades, y ambas cursan con periodos de actividad que alternan con periodos de remisión, lo que implica una afectación de la calidad de vida de los pacientes.<sup>3</sup> El tratamiento de la EII se basa en el tipo, la extensión y la gravedad de la enfermedad; los tratamientos disponibles en la actualidad incluyen los aminosalicilatos, los corticoides, los inmunosupresores y los tratamientos biológicos.<sup>4,5</sup> Estos últimos han cambiado el curso de la enfermedad en los últimos años; sin embargo, el porcentaje de pacientes no respondedores primarios y de pacientes que presentan una pérdida de respuesta secundaria al tratamiento antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF) es de alrededor de 30 a 50%,<sup>4,5</sup> respectivamente, por lo que es necesario contar con nuevas alternativas farmacológicas y estrategias terapéuticas que permitan obtener tasas más elevadas y permanentes de remisión, con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes.<sup>1</sup>

En la patogénesis de la EII han sido involucradas varias citocinas, entre ellas las citocinas pertenecientes a la familia de los receptores de citocinas tipos I y II (p. ej., interleucinas 6, 5, 9, 10, 13, 12/23 y 22, factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos e INF- $\gamma$ ) (cuadro 22-1).<sup>2,6</sup> Todas estas citocinas ac-





túan por medio de la vía de señalización JAK–STAT. Por otra parte, las citocinas con un rol conocido en la EII, como el TNF, la interleucina (IL) 1 y la IL–17, a pesar de que no señalizan la vía JAK–STAT, pueden inducir la expresión de un amplio rango de citocinas proinflamatorias que son dependientes de la vía de señalización JAK–STAT. Por lo anterior, el bloqueo de la vía de señalización JAK–STAT es un potencial blanco terapéutico tanto para la CUCI como para la EC.<sup>7</sup> En la figura 22–1<sup>2</sup> se muestra la vía de señalización JAK–STAT.

El objetivo de este capítulo es revisar la literatura existente acerca de los inhibidores de moléculas pequeñas diferentes del tofacitinib.

## COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

El tofacitinib, el filgotinib y el upadacitinib han mostrado eficacia y un perfil de seguridad aceptable hasta el momento, pero el tofacitinib es el único inhibidor de la cinasa JAK aprobado para su uso en la CUCI. En el cuadro 22–2 se resumen los resultados de los diferentes estudios publicados hasta la fecha de la redacción del presente capítulo.

**Cuadro 22–2. Resumen de la eficacia de los inhibidores de las cinasas JAK en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática en estudios con la dosis más efectiva, en comparación con el placebo**

Inhibidor de las cinasas JAK	Respuesta–remisión clínica (%)	Respuesta endoscópica (%)	Respuesta histológica (%)
Filgotinib de 200 mg/día Virgen a la TB semana 10 (inducción)	Remisión 26 vs. 15.3% (p = 0.0157)	Remisión 12.2 vs. 3.6% (p = 0.00047)	Remisión 3.5 vs. 16.1% (p < 0.001)
Filgotinib de 200 mg/día Virgen a la TB semana 10 (inducción)	Remisión 11.5 vs. 4.2% (p = 0.013)	Remisión 3.4 vs. 2.1% (p = 0.42)	Remisión 19.8 vs. 8.5% (p = 0.0019)
Filgotinib de 200 mg/día, semana 58 (mantención)	Remisión clínica sostenida* 18.1 vs. 5.1% (p = 0.0024). MCS remisión 34.7 vs. 9.2% (p < 0.001)	Remisión 15.6 vs. 6.1% (p = 0.0157)	Remisión 38.2 vs. 13.3 (p < 0.001)
Upadacitinib de 45 mg dos veces al día, semana 8 (inducción)	Remisión índice de Mayo 19.6 vs. 0% (p = 0.001)	Remisión 17.8 vs. 0% (p = 0.004)	Mejoría histológica 50 vs. 6% (p < 0.001)
Peficitinib 75 mg dos veces al día; 150 mg día semana 8 (inducción)	Respuesta clínica 54.5 vs. 54.5 vs. 39.5% (p = ns). Remisión clínica 15.9 vs. 27.3 (p = 0.05) vs. 7%	Respuesta 36.4 vs. 45.5 vs. 18.6% (p = ns)	No evaluado

\* Remisión clínica sostenida a las semanas 10 y 58. TB: terapia biológica; MCS: Índice de Mayo  $\leq 2$  y ningún subpunteaje > 1.

## Filgotinib (GLPG0634, Galápagos/Gilead)

Es un inhibidor de la cinasa JAK1 de administración oral, con selectividad para la JAK1 sobre la JAK2 o la JAK3 (30 y 50 veces, respectivamente).<sup>8,2</sup> El filgotinib se asocia a la formación de un metabolito activo, con una selectividad similar por la JAK1 que el compuesto original, pero con menor potencia, contribuyendo ambos a la eficacia del filgotinib.<sup>8,2</sup> La vida media del filgotinib es de seis horas, pero la del metabolito es de 21 a 27 h, ambos con un aclaramiento predominantemente renal (> 80%).<sup>8,2</sup>

Los resultados del estudio SELECTION, un ensayo aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo, presentados recientemente en la *United European Gastroenterology Week 2020*, mostraron la eficacia de filgotinib en la inducción de la remisión y el mantenimiento de la CUCI con actividad de moderada a severa.<sup>9</sup> Fueron reclutados un total de 1 348 pacientes (43% con historia de falla a terapias biológicas con anti-TNF y vedolizumab). En el grupo sin historia previa de uso de terapia biológica tratados con filgotinib a razón de 200 mg/día, una alta proporción de pacientes lograron la remisión clínica a la décima semana (26 vs. 15.3% con placebo;  $p = 0.0157$ ), la remisión endoscópica (12.2 vs. 3.6%;  $p = 0.0047$ ) y la remisión histológica (35.1 vs. 16.1%;  $p < 0.0001$ ). De forma similar, una gran proporción del grupo de pacientes con antecedentes de uso de fármacos biológicos lograron la remisión clínica a las 10 semanas, en comparación con el placebo (11.5 vs. 4.2%;  $p = 0.0103$ ). Los pacientes que lograron una respuesta clínica o la remisión ( $n = 558$ ) fueron nuevamente aleatorizados —2:1 filgotinib o placebo— y tratados hasta la semana 58. En 37.2% de los pacientes que recibieron filgotinib en dosis de 200 mg/día se logró una remisión clínica, en comparación con 11% del grupo placebo ( $p < 0.0001$ ); en 18.1 vs. 5.1% ( $p = 0.0024$ ) se logró la remisión clínica sostenida; en 15.6 vs. 6.1% ( $p = 0.0157$ ) se apreció la remisión endoscópica y en 38.2 vs. 13.3% ( $p < 0.0001$ ) se observó la remisión histológica. Además, una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con filgotinib lograron una remisión clínica sin corticosteroides a los seis meses en la semana 58, en comparación con el placebo (27.2 vs. 6.4%;  $p = 0.0055$ ).

La incidencia de eventos adversos graves y la suspensión del tratamiento debido a eventos adversos fue similar en los grupos de filgotinib y de placebo, tanto en los periodos de inducción como en los de mantenimiento del estudio. Las infecciones graves, la infección por virus del herpes zoster, la trombosis venosa, el tromboembolismo pulmonar y la perforación gastrointestinal fueron poco frecuentes y comparables entre los grupos.<sup>9</sup>

Actualmente se encuentra activo un estudio fase III (SELECTIONLTE/NCT02914535), cuyo objetivo principal es observar la seguridad a largo plazo de filgotinib; los resultados se esperan para 2023.<sup>10</sup>

### **Peficitinib (GLPG1205, Janssen)**

Es un inhibidor de las cinasas JAK1 y JAK3, cuyo desarrollo fue detenido en 2017, tras no mostrar eficacia en los estudios iniciales.<sup>11</sup>

### **Upadacitinib (ABT-494, Abbvie)**

Es un inhibidor selectivo de la cinasa JAK1 que tiene una selectividad 74 veces mayor sobre la JAK2 y una vida media de alrededor de cuatro horas, y es metabolizado a razón de 80% a nivel hepático y 20% por vía renal.<sup>8</sup> El estudio ACHIEVE-UC (n = 250), fase IIb y controlado con placebo, aleatorizó a pacientes con CUCI de moderada a severa e historial de respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a los corticosteroides, los agentes inmunosupresores y las terapias biológicas.<sup>12,13</sup> Los pacientes fueron asignados al azar a placebo o a terapia de inducción con upadacitinib una vez al día (7.5, 15, 30 o 45 mg), durante ocho semanas. El criterio de valoración principal fue la proporción de participantes que lograron la remisión clínica de acuerdo con la puntuación adaptada de Mayo a las ocho semanas. En 8.5, 14.3, 13.5 y 19.6% de los pacientes que recibieron 7.5, 15, 30 o 45 mg de upadacitinib, respectivamente, se logró la remisión clínica, lo cual no ocurrió en ninguno del grupo placebo (p = 0.052, p = 0.013, p = 0.011 y p = 0.002, en comparación con el placebo, respectivamente). La mejoría endoscópica en la octava semana, definida como un subpuntaje endoscópico  $\leq 1$ , se logró en 14.9, 30.6, 26.9 y 35.7% de los pacientes que recibieron 7.5, 15, 30 o 45 mg de upadacitinib, respectivamente, en comparación con 2.2% en el grupo de placebo (p = 0.033, p < 0.001, p < 0.001 y p < 0.001 en comparación con el placebo, respectivamente). Se informó un evento de infección por el virus del herpes zoster y un participante con embolismo pulmonar y trombosis venosa profunda (diagnosticado 26 días después de la interrupción del tratamiento) en el grupo que recibió 45 mg de upadacitinib una vez al día. Se observaron aumentos de los niveles de lípidos séricos y de la creatina fosfoquinasa con el upadacitinib. Finalmente, en este estudio el upadacitinib fue más efectivo que el placebo para el logro de la inducción de la remisión a las ocho semanas en los pacientes con colitis ulcerosa de moderada a severa.<sup>12,13</sup> Actualmente, los estudios fase III NCT03653026, NCT 03006068 y NCT02819635 se encuentran activos.<sup>13-16</sup>

### **TD-1473 (Theravance, Biopharma)**

Es un nuevo inhibidor pan-JAK que, a diferencia de otros inhibidores de las cinasas JAK, tiene una distribución limitada al tracto gastrointestinal, lo cual minimi-

za su toxicidad sistémica y los efectos adversos.<sup>17</sup> Un estudio fase Ib aleatorizó a los pacientes con CUCI con actividad de moderada a severa (n = 40) a recibir TD-1473 en dosis de 20, 80 o 270 mg, o placebo durante 28 días, y demostró que la administración de TD-1473 logró una mayor concentración del fármaco a nivel intestinal, con una tendencia a reducir la actividad de la CUCI.<sup>17</sup> Hay estudios fases II y III (NCT03758443, NCT03920254) que actualmente se encuentran en curso.<sup>2,18,19</sup>

### **Pf-06651600 (Pfizer)**

Es un inhibidor selectivo de la cinasa JAK3 que junto con el Pf-06700841 (Pfizer) (TYK2/JAK1 inhibidor) se encuentran bajo estudio (NCT02958865).<sup>20,21</sup>

## **ENFERMEDAD DE CROHN**

Hasta el momento de la redacción de este capítulo sólo dos moléculas han demostrado eficacia en los pacientes con EC: el filgotinib y el upadacitinib. En el cuadro 22-3 se encuentra el resumen de los ensayos acerca de estas dos moléculas.

### **Filgotinib**

La eficacia del filgotinib para inducir la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa fue analizada en el estudio FITZROY, un ensayo ciego, aleatorizado, multicéntrico, fase II, que incluyó pacientes con un índice de actividad de la EC entre 220 y 450, además de actividad endoscópica confirmada por un lector centralizado durante el periodo de tamizaje.<sup>22</sup> Ciento setenta y cuatro pacientes cumplieron con los criterios de ingreso y fueron aleatorizados a recibir filgotinib en dosis de 200 mg una vez al día o placebo durante 10 semanas. Luego de este periodo los pacientes que no respondieron al placebo recibieron filgotinib a razón de 100 mg al día por otras 10 semanas, y los pacientes respondedores fueron aleatorizados para administrarles filgotinib en dosis de 200 mg al día o 100 mg al día, o placebo.<sup>22</sup>

**Cuadro 22-3. Resumen de la eficacia de los inhibidores de la cinasa JAK en los pacientes con enfermedad de Crohn, de acuerdo con los estudios con la dosis más efectiva de cada uno de ellos, en comparación con el placebo**

Upadacitinib de 24 mg dos veces al día	61 vs. 32% (p < 0.05)	25 vs. 10.8% (p ≥ 0.05)	36 vs. 3% (p < 0.01)	22 vs. 0% (p < 0.01)
--	-----------------------	-------------------------	----------------------	----------------------



El objetivo principal del estudio fue alcanzar la remisión clínica (definido como un índice de actividad de la EC < 150) a la décima semana, lo cual fue logrado por 47% (60/128) de los pacientes que recibieron filgotinib vs. 23% (10/44) del grupo de placebo ( $p = 0.007$ ). Esta diferencia fue mayor en el subgrupo de pacientes sin experiencia con el tratamiento anti-TNF, en los cuales el porcentaje de remisión clínica fue de 60 vs. 13% en el grupo de placebo.

Respecto a los objetivos secundarios endoscópicos, una mayor proporción de pacientes lograron la respuesta endoscópica (definida como una disminución de 50% de la escala endoscópica simplificada para la EC), la remisión endoscópica y la curación de la mucosa; sin embargo, ninguno de ellos logró una diferencia estadísticamente significativa.<sup>22</sup>

De los pacientes que inicialmente respondieron al filgotinib en dosis de 200 mg al día y que fueron realeatorizados en la segunda parte del estudio, entre 50 y 71% alcanzaron la remisión clínica al final del segundo periodo de 10 semanas; sin embargo, no se encontraron diferencias con el placebo.<sup>22</sup>

Actualmente se está desarrollando un estudio fase III (NTC02914561) para determinar la eficacia y la seguridad del filgotinib para inducir y mantener la remisión en los pacientes con EC de moderada a severa.<sup>23</sup>

## Upadacitinib

La eficacia del upadacitinib para inducir y mantener la remisión en los pacientes con EC fue evaluada en el estudio CELEST fase II, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.<sup>24</sup> En este estudio los criterios de ingreso fueron la presencia de actividad clínica con un índice de actividad de la EC entre 220 y 450, una escala endoscópica simplificada para  $EC \geq 6$  (o  $\geq 4$  en pacientes con enfermedad localizada en el íleon terminal) y un promedio de deposiciones  $\geq 2.5$  y de dolor abdominal  $\geq 2$ . Los pacientes fueron aleatorizados en una primera parte de 16 semanas a recibir placebo, 3, 6, 12 o 24 mg de upadacitinib dos veces al día o 24 mg una vez al día. En este estudio se aleatorizaron 220 pacientes, de los cuales 96% habían presentado falla o intolerancia al menos a un anti-TNF.<sup>24</sup>

Al final de las 16 semanas no hubo diferencia entre el empleo de upadacitinib y de placebo en cuanto a la remisión clínica; sin embargo, sí hubo diferencias en relación con la remisión endoscópica, pues ningún paciente del grupo de placebo la logró vs. 10.3, 8.1, 8.3, 22.2 y 14%, 3% de los pacientes que recibieron 3, 6, 12 o 24 mg de upadacitinib dos veces al día o 24 mg una vez al día, respectivamente.<sup>24</sup>

Los pacientes que completaron esta primera parte de 16 semanas ingresaron al estudio de mantenimiento de 36 semanas, en el que fueron aleatorizados ini-

cialmente a recibir 3 o 12 mg dos veces al día o 24 mg una vez al día. Durante el desarrollo del estudio, y una vez que se contó con los resultados de fase I y de los ensayos de artritis reumatoide se decidió suspender la rama de 24 mg y agregar una de 6 mg dos veces al día. A las 52 semanas se observó una correlación entre la dosis y el porcentaje de pacientes que lograron la remisión tanto clínica como endoscópica, las cuales fueron más elevadas con la dosis de 12 mg dos veces al día, sin lograr una significación estadística.<sup>24</sup>

Actualmente se están desarrollando dos estudios fase III para pacientes que no tuvieron éxito con el tratamiento biológico (NCT03345836) o con el tratamiento convencional (NCT03345849).<sup>25,26</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS

Tal como lo muestra el cuadro 22-1, las citocinas, las hormonas y los factores de crecimiento señalizan a través de los receptores de las cinasas JAK. Por lo anterior, aunque los inhibidores de las JAK están dirigidos específicamente a las JAK, las dosis más altas pueden afectar múltiples receptores de JAK, llevando a potenciales efectos adversos hematológicos, metabólicos o inmunosupresores.<sup>6</sup>

El riesgo de infecciones serias con el uso de inhibidores de las cinasas JAK es similar a lo reportado con otros fármacos biológicos. Sin embargo, las infecciones por el virus del herpes zoster tienen un riesgo incrementado, por lo que se aconseja el uso de la vacuna recombinante para varicela zoster (Shringix).<sup>2</sup>

Los inhibidores de JAK pueden alterar la inmunovigilancia de las células T y las células asesinas naturales, y el rol antineoplásico del  $\text{INF-}\gamma$ , favoreciendo el desarrollo de cáncer. El cáncer de piel no melanoma ha sido reportado en algunos casos con el uso de tofacitinib. Sin embargo, un estudio reciente analizó el desarrollo de cáncer no melanoma y reportó que los eventos de malignidad fueron infrecuentes.<sup>27</sup>

Los eventos tromboembólicos también han sido reportados con el uso de inhibidores de las JAK, al inicio reportados con baricitinib y recientemente asociados en forma dependiente de la dosis al uso de tofacitinib.<sup>2,28</sup>

El incremento de las transaminasas, la creatinina sérica, la creatinina cinasa total sérica y las citopenias, el aumento del colesterol de lipoproteínas de alta y baja densidad, y un potencial teratogénico se han observado con el uso de inhibidores de las JAK, los cuales deben tenerse en consideración durante el tratamiento.<sup>6</sup> Finalmente, en el estudio de upadacitinib en los pacientes con EC se reportaron dos perforaciones digestivas en los que recibieron las dosis más altas.

Las perforaciones intestinales fueron inicialmente reportadas con el tocilizumab y el tofacitinib, y asociadas al efecto sobre la  $\text{IL-6}$ , que tiene una importante

función en la barrera epitelial.<sup>24</sup> Entre otros factores de riesgo asociados a perforación intestinal se encuentran la edad, el uso de corticosteroides y antiinflamatorios no esteroideos, y la enfermedad diverticular complicada.<sup>24</sup>

## CONCLUSIÓN

La patogénesis de la colitis ulcerosa y la EC involucra varias vías de señalización, lo que explica las diferentes respuestas a diversos fármacos. Los inhibidores de JAK, que bloquean un amplio espectro de citocinas, son una terapia efectiva para el tratamiento de las enfermedades inmunitarias mediadas. Las evidencias disponibles apoyan su efectividad para inducir la remisión (favorecida por su rápida acción), junto con la manutención de la remisión.

Los inhibidores de las cinasas JAK cuentan con una vía de administración oral, a diferencia de las vías subcutánea o endovenosas requeridas para la administración de terapias biológicas con anticuerpos monoclonales. Entre otras ventajas, en comparación con otros fármacos disponibles, se encuentran la ausencia de inmunogenicidad, el bajo costo de manufactura y una corta vida media, permitiendo una rápida interrupción de la terapia ante los eventos adversos. Como ha sido referido durante este capítulo, la vía JAK–STAT desempeña un rol importante en la inmunidad innata y adaptativa, el crecimiento celular, la supervivencia, la diferenciación y la migración, por lo que los eventos adversos son esperables. Sin embargo, una mayor selectividad en determinadas cinasas JAK y el desarrollo de fármacos, como TD–1473, con efecto limitado al tracto gastrointestinal, mejorarán el perfil de seguridad de estos medicamentos. Se requieren más estudios clínicos y tiempo de estas terapias en el mercado para evaluar la superioridad de un inhibidor de JAK sobre otro tanto para la CUCI como para la EC, considerando no sólo su eficacia sino también su perfil de seguridad. Hasta el momento los datos disponibles sugieren que la eficacia no es comprometida por una mayor selectividad en la inhibición de las JAK. Tal es el caso del upadacitinib (efecto preponderante sobre JAK1), que demostró una eficacia similar a la del tofacitinib (panJAK) para inducir la remisión en la CUCI. El riesgo–beneficio del uso de inhibidores de JAK en monoterapia, terapia secuencial o en combinación con otros fármacos requiere el desarrollo de futuros estudios clínicos.

## REFERENCIAS

1. **Panés J, Alfaro I:** New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13(10):963–973.
2. **Pérez JT, Tyler CJ, Boyer JD et al.:** Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic

- via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front Pharmacol* 2019;10:1–15.
3. **Liverani E, Scaioli E, John DR, Bellanova M, Belluzzi A:** How to predict clinical relapse in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol* 2016;22(3):1017–1033.
  4. **Pithadia AB, Jain S:** Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* 2011;63(3):629–642.
  5. **Atreya R, Neurath MF, Siegmund B:** Personalizing treatment in IBD: hype or reality in 2020? Can we predict response to anti-TNF? *Front Med* 2020;7:1–14.
  6. **Salas A, Hernández RC, Duijvestein M et al.:** JAK–STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(6):323–337.
  7. **Chudy OKO, Christian KE, Farraye FA, Cross RK:** A state-of-the-art review of new and emerging therapies for the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(5):820–830.
  8. **Hemperly A, Sandborn WJ, Castele NV:** Clinical pharmacology in adult and pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(12):2527–2542.
  9. Gilead Sciences: *Phase 2b/3 trial shows efficacy of filgotinib for the induction and maintenance of remission in moderately and severely active ulcerative colitis*. 2020.
  10. Gilead Sciences: *Filgotinib in long-term extension study of adults with ulcerative colitis (SELECTIONLTE)*. 2020:NCT02914535.
  11. **Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG et al.:** Peficitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomized, phase 2 study. *J Crohns Colitis* 2018;12(10):1158–1169.
  12. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D’Haens G et al.:** OP195 Efficacy and safety of upadacitinib as an induction therapy for patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: data from the phase 2b study U–ACHIEVE. *United Eur Gastroenterol* 2018;(6):A74–A75.
  13. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J et al.:** Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(8):2139–2149.
  14. Abbvie: *A study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT–494) in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (U–Accomplish)*. 2021:NCT03653026.
  15. Abbvie: *A study to evaluate the long-term safety and efficacy of upadacitinib (ABT–494) in participants with ulcerative colitis (UC)*. 2020:NCT03006068.
  16. Abbvie: *A study to evaluate the safety and efficacy of upadacitinib (ABT–494) for induction and maintenance therapy in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (UC)*. 2021:NCT02819635.
  17. **Sandborn WJ, Nguyen DD, Beattie DT et al.:** Development of gut-selective pan-janus kinase inhibitor TD–1473 for ulcerative colitis: a translational medicine programme. *J Crohns Colitis* 2020;14(9):1202–1213.
  18. Biopharma T: *Efficacy & safety of TD–1473 in ulcerative colitis (RHEA)*. 2020: NCT03758443.
  19. Biopharma T: *TD–1473 long-term safety (LTS) ulcerative colitis (UC) study*. 2020: NCT03920254.
  20. **Danese S, Argollo M, Le Berre C, Peyrin BL:** JAK selectivity for inflammatory bowel disease treatment: does it clinically matter? *Gut* 2019;68(10):1893–1899.
  21. Pfizer: *Study to compare oral PF–06651600, PF–06700841 and placebo in subjects with moderate to severe ulcerative colitis*. 2020:NCT02958865.
  22. **Vermeire S, Schreiber S, Petryka R et al.:** Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389(10066):266–275.

23. Glied Sciences: *Filgotinib in the induction and maintenance of remission in adults with moderately to severely active Crohn's disease (Diversity1)*. 2020:NCT02914561.
24. **Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus E V et al.**: Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020;158(8):2123–2138.
25. AbbVie: *A study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in participants with moderately to severely active Crohn's disease who have inadequately responded to or are intolerant to biologic therapy*. 2017:NCT03345836.
26. AbbVie: *A study of the efficacy and safety of upadacitinib (ABT-494) in participants with moderately to severely active Crohn's disease who have inadequately responded to or are intolerant to conventional and/or biologic therapies*. NCT03345849.
27. **Lichtenstein GR, Rogler G, Ciorba MA et al.**: Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor: analysis of malignancy (excluding nonmelanoma skin cancer) events across the ulcerative colitis clinical program. *Inflamm Bowel Dis* 2020:1–10.
28. **Sandborn WJ, Panés J, Sands BE et al.**: Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(10): 1068–1076.

---

## El papel de la terapia biológica en la población pediátrica

---

*Erick Manuel Toro Monjaraz, Yolainis Rosado Arias*

### INTRODUCCIÓN

Los fármacos biológicos o anticuerpos monoclonales bloquean la cascada inflamatoria que desencadena la activación y la proliferación de linfocitos T en el intestino y restablecen el equilibrio entre las vías de señalización proinflamatoria y antiinflamatoria.<sup>1</sup> Los fármacos antifactor de necrosis tumoral (TNF) son el primer grupo de medicamentos biológicos aprobados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de los cuales el infliximab (IFX) y el adalimumab son los únicos aprobados por la *Food and Drug Administration* o la *European Medicines Agency* para el tratamiento de la EII en el área de pediatría.<sup>2</sup>

### CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Existen varios grupos de fármacos biológicos en la actualidad; entre los más usados en pediatría están los anti-TNF- $\alpha$ , las moléculas antiadhesión y las anticitoquinas (cuadro 23-1).

#### Antifactor de necrosis tumoral alfa

Estos medicamentos bloquean tanto el TNF- $\alpha$  soluble como los asociados a las células de señalización directa, e inducen una señalización inversa, liderando la

**Cuadro 23–1. Fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría**

Medicamento	Mecanismo	Inducción de la dosis/ intervalo/vía	Mantenimiento de la dosis/intervalo/vía
Infliximab	Anti-TNF- $\alpha$	5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6, IV	5 mg/kg cada 8 sem IV
Adalimumab	Anti-TNF- $\alpha$	> 40 kg Dosis inicial: 160 mg SC Semana 2: 80 mg SC < 40 kg Dosis inicial: 80 mg SC Semana 2: 40 mg SC Dosis ponderal: Dosis inicial: 2.4 mg/kg SC (máx 160 mg) Semana 2: 1.2 mg/kg SC (máx 80 mg)	> 40 kg 40 mg cada 2 sem < 40 kg 20 mg cada 2 sem Dosis ponderal: 0.6 mg/kg cada 2 sem
Certolizumab	Anti-TNF- $\alpha$	400 mg semanas 0, 2 y 4 SC	400 mg cada 4 sema- nas, SC
Golimumab	Anti-TNF- $\alpha$	Dosis inicial: 200 mg SC Semana 2: 100 mg SC	50 a 100 mg cada 4 semanas, SC
Vedolizumab	Antiintegrina $\alpha 4$	300 mg, semanas 0, 2 y 6, IV	300 mg cada 4 a 8 se- manas, IV
Ustekinumab	Anti-IL-12/IL-23	< 55 kg: 260 mg IV 55 a 85 kg: 390 mg IV > 85 kg: 520 mg IV Dosis ponderal: 6 mg/kg IV	90 mg cada 8 sema- nas, SC

Anti-TNF- $\alpha$ : antifactor de necrosis tumoral alfa; IL: interleucina; IV: vía intravenosa; SC: vía subcu-  
tánea.

activación celular, la apoptosis o la supresión de citocinas;<sup>4,5</sup> a este grupo pertencen el infliximab, el adalimumab, el golimumab y el certolizumab.

Los anti-TNF- $\alpha$  se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) de moderada a grave, y de los pacientes dependientes de esteroides<sup>6,7</sup> o refractarios a ellos (cuadro 23–2).

### Moléculas antiadhesión

Son medicamentos que bloquean las integrinas ( $\alpha 4\beta 7$ ) y las moléculas de adhesión específicas del tejido, llamadas ligandos (MAdCAM-1), que se expresan principalmente en el endotelio de las vénulas, evitando el paso de los linfocitos al intestino.<sup>3</sup>

A este grupo pertenecen el natalizumab (antiintegrina, subunidad  $\alpha 4$ ), el vedolizumab (antiintegrina, subunidad  $\alpha 4\beta 7$ ), el etrolizumab (antiintegrina, subunidad  $\beta 7$ ) y el SHP-647 (PF-00547659, anti-MAdCAM-1).

**Cuadro 23–2. Indicaciones de terapia con biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal en el área de pediatría**

Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa crónica idiopática
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción y mantenimiento en enfermedad luminal crónica activa que no responda a la terapia inmunomoduladora</li> <li>• Inducción y mantenimiento de la enfermedad perianal activa fistulizante en combinación con la cirugía apropiada</li> <li>• Inducción de la remisión en los niños con enfermedad activa resistente a los esteroides</li> <li>• Terapia de inducción primaria en los niños con alto riesgo de evolución tórpida y que cursan con manifestaciones extraintestinales graves (artritis grave, pioderma gangrenoso)</li> <li>• Terapia de mantenimiento después de la remisión quirúrgica en los pacientes que presenten factores de riesgo para mala evolución de la enfermedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de moderada a grave que no responde a las terapias convencionales</li> <li>• Para inducir la remisión y el mantenimiento en la enfermedad crónica activa cortico-dependiente o que no responde al 5–AAS y las tiopurinas</li> <li>• Colitis aguda severa que no responde al tratamiento con corticoides endovenosos</li> </ul>

## Moléculas anticitocinas

La IL–12 p35–p40 y la IL–23 p19–p40 se expresan en las células dendríticas y los macrófagos (elevadas en la EII) y son citocinas proinflamatorias heterodiméricas que comparten la subunidad p40 e inducen la diferenciación de las células T cooperadoras Th1 y Th17, por lo que las moléculas anticitocinas actúan a este nivel. A este grupo pertenecen el ustekinumab (anti–IL–12/IL–23), el risankizumab, el brazikumab (IL–12p50), el mirikizumab, el guselkumab (anti–IL–23), el briakinumab (anti–IL–12/IL–23) y el MED12070 (anti–IL–23 p19).<sup>4,5</sup>

## INFLIXIMAB

Es una inmunoglobulina quimérica (Ig) G1 compuesta por 75% de secuencias humanas y 25% de secuencias murinas (región injertada en un andamio humano IgG1 $\kappa$ ), que fue aprobada por la *Food and Drug Administration* de EUA en 1998 como tratamiento para la EC y que en la actualidad se utiliza para la EC y la CUCI de moderada a severa tanto en los adultos como en los niños, así como en otras enfermedades inflamatorias crónicas. El IFX se dirige tanto al TNF– $\alpha$  soluble como al transmembranal, y es capaz de unirse a los linfocitos de la sangre periférica y a la lámina propia de las células T, y más tarde inducir la apoptosis de los linfocitos activos.<sup>8</sup>



## **Infliximab y enfermedad de Crohn**

El IFX ha demostrado ser efectivo y seguro en el tratamiento de los niños con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa. Uno de los ensayos más relevantes es el estudio REACH, el cual fue un estudio multicéntrico (34 lugares de América del Norte, Europa Occidental e Israel) que incluyó a 112 pacientes entre los 6 y los 17 años de edad con EC moderada.

Los resultados obtenidos indicaron que en la décima semana 88.4% de los pacientes respondieron al IFX (IC 95% de 82.5 a 94.3%) y 58.9% lograron la remisión clínica (IC 95% de 49.8 a 68.0%); asimismo, se evidenció que los intervalos de administración cada ocho semanas fueron más eficaces para alcanzar la remisión (56 vs. 24%;  $p < 0.001$ ).<sup>9</sup>

En cuanto a la enfermedad perianal, se estudiaron 22 pacientes tomados del estudio REACH y se valoró la respuesta con la subpuntuación del índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica perianal a las 10 semanas; los que tuvieron una respuesta continuaron con IFX cada 8 a 12 semanas, y se observó que en la segunda semana 40.9% (9/22) de los pacientes alcanzaron una respuesta y en la semana 54 lo mismo ocurrió con 72.7% (16/22).<sup>10</sup>

## **Infliximab y colitis ulcerosa crónica idiopática**

Los primeros resultados acerca del efecto de los fármacos biológicos como tratamiento de inducción para la colitis ulcerosa en los adultos fueron publicados en 2005 (ensayos ACT I y ACT II).<sup>11</sup> Un estudio similar fue llevado a cabo en niños de 6 a 17 años de edad con CUCI activa de moderada a severa que no habían respondido a la terapia convencional, y se les administró IFX. Se trató de un estudio prospectivo, multicéntrico, que incluyó 23 centros de investigación de EUA, Canadá, Bélgica y los Países Bajos, y se encontró que 73.3% de los pacientes presentaron respuesta, que 40% alcanzaron la remisión de acuerdo con el índice de Mayo y 33.3% mostraron una puntuación del índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica a la octava semana. Asimismo, se logró la curación de la mucosa en 68.3% de los casos y la tasa de remisión general en la semana 54 fue de 28.6%; los regímenes de mantenimiento cada ocho semanas fueron más efectivos. En cuanto a los eventos adversos, de 59.1 a 60.9% desarrollaron al menos una infección; de esos pacientes sólo 13% presentaron infecciones graves.<sup>12</sup>

En cuanto a la utilidad del IFX en la colitis aguda severa, en un estudio multicéntrico, que incluyó a 128 niños de 2 a 18 años de edad de 10 hospitales pediátricos de EUA, se observó que 33 de 37 pacientes no respondieron a los corticoides y que con el IFX se alcanzó una respuesta en 75.7% (25/33) de los pacientes, y 55% (18/33) tuvieron una tasa de respuesta sostenida acumulada a un año.<sup>13</sup>

## **Seguimiento de la terapia con infliximab**

Son comunes las recaídas después de la suspensión del fármaco biológico. Un estudio de cohorte prospectiva (STORI), realizado en 20 centros de Francia y Bélgica en pacientes < 17 años de edad con enfermedad de Crohn luminal activa, reportó que 45% (52/115) de los pacientes experimentaron una recaída después de la suspensión del infliximab y que la tasa de recaída a un año fue de  $43.9 \pm 5.0\%$ . Los factores de riesgo que se asociaron a la recaída fueron el sexo masculino, la ausencia de resección quirúrgica y los niveles de leucocitos  $> 6 \times 10^9/L$ , de hemoglobina  $\geq 145 \text{ g/L}$ , de proteína C reactiva  $\geq 5.0 \text{ mg/L}$  y de calprotectina fecal  $\geq 300 \mu\text{g/g}$ ; los pacientes con  $\leq 2$  de estos factores de riesgo tuvieron 15% de probabilidad de recaída en un año.<sup>14</sup>

## **ADALIMUMAB**

El adalimumab es un anticuerpo humano recombinante, administrado de forma subcutánea, cuyo mecanismo de acción lo realiza al unirse al TNF- $\alpha$  soluble o unido a la membrana. Una vez que se une al TNF- $\alpha$  produce citotoxicidad, fija el complemento e induce apoptosis de los linfocitos T, lo que contribuye al tratamiento de la EII y de otras enfermedades autoinmunitarias.<sup>15</sup>

En el campo de la pediatría el adalimumab ha demostrado ser seguro y eficaz para la inducción y el mantenimiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave, incluida la enfermedad fistulizante perianal, la mejoría del crecimiento y la salud ósea.<sup>16-18</sup> La decisión de iniciar con infliximab o adalimumab en los niños con enfermedad de Crohn aún es controversial, ya que no existen ensayos clínicos que hayan comparado ambos medicamentos; sin embargo, de acuerdo con los estudios retrospectivos, es más probable que los pacientes sometidos a tratamiento con adalimumab no respondan después de un año de tratamiento, aunque ha demostrado una adecuada eficacia como segunda línea de tratamiento después del fracaso con infliximab.<sup>19</sup>

Aún no se han realizado ensayos clínicos que hayan evaluado la eficacia y la seguridad del adalimumab en la CUCI; no obstante, los estudios retrospectivos han demostrado su eficacia. En un estudio retrospectivo de 32 niños con CUCI que no respondieron al infliximab, 13 pacientes (41%) se encontraban en remisión libre de esteroides y nueve pacientes mostraron remisión endoscópica.

En las guías europeas del manejo de la CUCI en los niños se recomienda el uso de adalimumab en los pacientes que perdieron la respuesta al infliximab; sin embargo, como se mencionó, no hay suficientes evidencias para su uso rutinario en los pacientes con CUCI.<sup>20</sup>

## VEDOLIZUMAB

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal que actúa en contra de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , bloqueando la interacción entre el MAdCAM-1 y la  $\alpha 4\beta 7$ , disminuyendo de esta forma el paso de los linfocitos a través del epitelio gastrointestinal. Este mecanismo limitado al tracto gastrointestinal puede disminuir los efectos adversos de los anticuerpos contra el TNF- $\alpha$ .<sup>21</sup> En los niños existen pocos estudios relativos a la EII, peor en un estudio retrospectivo de 12 pacientes con EII, siete con enfermedad de Crohn y cinco con CUCI que no habían respondido al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , hubo una mejoría más significativa en los niños con CUCI que usaban vedolizumab.<sup>22</sup>

En otro estudio multicéntrico de Europa se incluyeron 64 niños, 41 con CUCI y 23 con enfermedad de Crohn previamente tratados con anti-TNF, y se apreció una remisión libre de esteroides en 39% de los pacientes con CUCI y en 24% de los pacientes con enfermedad de Crohn.<sup>23</sup>

Aún se requieren más estudios con vedolizumab; sin embargo, su mecanismo de acción puede generar menos efectos adversos y la terapia con fármacos biológicos puede ser mejor tolerada.

## GOLIMUMAB

Es una inmunoglobulina G1k que bloquea el TNF- $\alpha$  soluble y transmembranal; su administración es subcutánea y mensual, a diferencia del adalimumab, cuyo empleo es semanal y genera más dolor. En términos generales, su efecto es similar al del adalimumab; sin embargo, su uso aún no se establece de forma rutinaria. La dosis de inducción es de 200 mg a la semana 0, seguido por 100 mg a la segunda semana en los niños que pesan más de 45 kg.<sup>24</sup>

## USTEKINUMAB

Anticuerpo monoclonal IgG1 $\kappa$  completamente humanizado que se une a la subunidad p40 compartida de IL-12 e IL-23 e inhibe su actividad; esta acción previene la unión de las citocinas IL-12/23 con su receptor IL-12R $\beta 1$ , reduciendo así la activación de las células inmunitarias. La IL-12 y la IL-23 tienen un papel clave en la diferenciación y la proliferación de subconjuntos de células Th1 y Th17.<sup>25</sup>

## **Ustekinumab y enfermedad de Crohn**

Las ventajas que el ustekinumab (UST) ofrece sobre el IFX es que actúa a través de un mecanismo de acción distinto, tiene un inicio de efecto rápido y persistencia de la respuesta a los dos años, buen perfil de seguridad y baja incidencia de infecciones, menor incidencia del desarrollo de anticuerpos neutralizantes y la posibilidad de un tratamiento bimestral/trimestral por vía subcutánea.<sup>26</sup>

La mayor parte de la literatura acerca del uso del UST en pediatría se encuentra en el ámbito reumatológico o dermatológico, y aún no se han realizados ensayos clínicos aleatorizados en la EC pediátrica; sin embargo, en varios centros de tercer nivel se utiliza el UST en los pacientes pediátricos con EC que son refractarios o intolerantes al agente biológico convencional. Un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo incluyó 44 pacientes < 18 años de edad que recibieron UST para el tratamiento de la EC refractaria; evidenció una remisión clínica en 36.4% (16/44) de los pacientes a los tres meses y en 38.6% (17/44) a los 12 meses, y una respuesta clínica en 47.8% (21/44) de los pacientes a 3 y 12 meses; además, se obtuvo una caída significativa del índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica de casi 20 puntos a 12 meses, así como disminución de la proteína C reactiva, aumento de los niveles de albúmina y mejoría del peso y del índice de masa corporal.<sup>27</sup>

En un estudio reciente realizado en un centro de tercer nivel en Asia que le dio seguimiento a 17 niños y adolescentes con EC se encontró una tasa de remisión clínica libre de esteroides de 59% a las 26 semanas, 50% en la semana 52 y 70% durante el año, así como una mejoría en la enfermedad perianal y de los hallazgos endoscópicos. Por otro lado, también se halló un alto porcentaje (65%) de eventos adversos; sin embargo, ninguno fue grave (infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis viral aguda, cistitis y neumonía).<sup>28</sup> Asimismo, en un estudio retrospectivo que incluyó a 52 niños y adultos jóvenes ≤ 21 años de edad con EII que no tuvieron respuesta al tratamiento biológico se alcanzó una remisión libre de esteroides de 58 a 65% a la semana 52, observándose una mayor tasa de respuesta en los pacientes que nunca habían recibido fármacos biológicos, en comparación con los que sí los habían recibido, de 90 y 50%, respectivamente; de igual forma, se registraron pocas reacciones adversas, como dolores musculares, cefalea y fatiga, y sólo 3.8% experimentaron una reacción anafilactoide durante la inducción intravenosa inicial.<sup>29</sup>

## **TERAPIA COMBINADA**

Consiste en la administración de medicamentos biológicos en conjunto con inmunosupresores. Se describe que la terapia combinada reduce la actividad de la

EII y disminuye las complicaciones perianales y la necesidad de cambiar de terapia biológica, ya que reduce la producción de anticuerpos en estudios realizados en adultos. Los pacientes con enfermedad extensa, cirugía previa, fenotipo fistulizante, afectación perianal, retraso del crecimiento o dependencia/refractoriedad a los corticosteroides se pueden beneficiar de este tipo de terapia. En los estudios SONIC y COMMIT se compararon la terapia combinada y la monoterapia, y se observó que los niveles valle de infliximab fueron más altos y los niveles de anticuerpos más bajos en el grupo tratado con terapia combinada; adicionalmente, en el SONIC se observó una mayor tasa de remisión a la semana 26 (57 vs. 44%;  $p = 0.02$ ) y mayor tasa de curación de la mucosa, mientras que en la CUCI los resultados son contradictorios. En los ensayos ACT1 y ACT2 se encontraron tasas de respuesta y remisión similares para la terapia combinada; sin embargo, los niveles de anticuerpos fueron menores en el grupo de terapia combinada. Las evidencias en los niños son escasas y los beneficios de la inmunosupresión adicional deben equilibrarse con los riesgos.<sup>17,30,31</sup>

Los esquemas de terapia combinada más usados incluyen infliximab; se puede usar la combinación de infliximab en dosis de 5 mg/kg por vía endovenosa en las semanas 0, 2 y 6, y luego cada ocho semanas, y de azatioprina a razón de 2.5 mg/kg/día por vía oral; o infliximab con metotrexato por vía subcutánea en dosis de 10 mg/kg en las semanas 0 a 2, y luego 20 mg/semana en las semanas 3 y 4, para administrar 25 mg/semana a partir de la quinta semana y hasta la quincuagésima semana. Se aconseja que se inicie la azatioprina los días previos al empleo del fármaco biológico, ya que éste no tiene un efecto inmediato, y que la duración de la terapia combinada no sea mayor de seis meses.<sup>30</sup>

## **EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA BIOLÓGICA**

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de infecciones y neoplasias, pero los datos en las poblaciones pediátricas no son relevantes cuando son comparados con los de la población adulta.

### **Infección y terapia con antifactor de necrosis tumoral**

La terapia biológica constituye una inmunosupresión de alto nivel, y el riesgo de infección aumenta con el uso concomitante de otros agentes inmunosupresores, presentándose con mayor frecuencia entre los tres y los seis meses de iniciado el tratamiento con anti-TNF. Las infecciones más comunes asociadas son las granulomatosas causadas por bacterias (*Salmonella*, *Listeria*, *Brucella* y *Bartonella*

### Cuadro 23–3. Recomendaciones para el uso de fármacos biológicos

No se recomienda de manera rutinaria la premedicación con acetaminofén, corticosteroides o antihistamínicos

Antes de iniciar la terapia anti-TNF es obligatorio descartar la presencia de tuberculosis mediante radiografía de tórax, prueba cutánea de derivados proteicos purificados (PPD) o interferón-gamma

Considerar descartar la presencia de infección por los virus de la hepatitis B y C, el virus de la varicela zoster y el virus de la inmunodeficiencia humana, sobre todo si existen factores de riesgo

spp.), micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis*) y hongos.<sup>4,33</sup> Parte de la prevención de las infecciones son las vacunas; sin embargo, es importante conocer determinadas consideraciones: las vacunas inactivadas, como la del virus de la hepatitis B, la antineumocócica conjugada trecevalente y la de la hepatitis A, pueden ser administradas de forma segura, no están contraindicadas durante el tratamiento con fármacos biológicos y se recomienda que sean administradas dos semanas antes del inicio de la terapia inmunosupresora; sin embargo, la respuesta inmunitaria puede ser inadecuada y se requerirían más dosis que las usuales. En cuanto a las vacunas con virus vivos, como la triple viral (rubéola, sarampión y paperas), contra la varicela zoster, la antigripal viva atenuada, contra la fiebre tifoidea oral y contra la fiebre amarilla, están contraindicadas durante el tratamiento con terapia biológica y se pueden administrar después de tres meses de haber interrumpido la inmunosupresión (cuadro 23–3).<sup>4</sup>

## Infliximab y malignidad

En lo relacionado con el riesgo de neoplasias malignas, el uso concomitante de la terapia anti-TNF- $\alpha$  y de tiopurinas aumenta el riesgo de neoplasias y de linfoma hepatoesplénico de células T, pero la monoterapia con anti-TNF no ha mostrado que aumente el riesgo de tumor sólido y linfoma. Una revisión sistemática que incluyó 98 estudios con 271 pacientes pediátricos con EII mostró un mayor riesgo de cáncer en estos pacientes, con un índice de incidencia de 2.23 (IC 95% de 1.98 a 2.52); el tipo de cáncer no mortal más frecuente fue el linfoma, y el carcinoma colorrectal fue de los cánceres más mortales; por otro lado, la mayoría de los casos de linfoma hepatoesplénico de células T fueron fatales.<sup>34</sup>

## REFERENCIAS

1. Cohen LB, Nanau RM, Delzor F, Neuman MG: Biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Transl Res* 2014;163(6):533–556.

2. **Aardoom MA, Veereman G, de Ridder L:** A review on the use of anti-TNF in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2019;20(10):2529.
3. **Na SY, Moon W:** Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2019;13(6):604–616.
4. **Ardura MI, Toussi SS, Siegel JD, Lu Y, Bousvaros A et al.,** NASPGHAN Clinical Report: Surveillance, diagnosis, and prevention of infectious diseases in pediatric patients with inflammatory bowel disease receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(1):130–155.
5. **Holleran G, Lopetuso L, Petito V, Graziani C, Ianiro G et al.:** The innate and adaptive immune system as targets for biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci* 2017;18(10):2020.
6. **Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL et al.,** European Crohn's and Colitis Organization; European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition: Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(10):1179–1207.
7. **De Zoeten EF, Pasternak BA, Mattei P, Kramer RE, Kader HA:** Diagnosis and treatment of perianal Crohn disease: NASPGHAN clinical report and consensus statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;57(3):401–412.
8. **Hemperly A, Vande CN:** Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of infliximab in the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet* 2018;57(8):929–942.
9. **Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A et al.,** REACH Study Group: Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132(3):863–873.
10. **Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J et al.:** Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49(2):183–190.
11. **Côté DJ, Bouin M, Lahaie R, Colomel JF, Poitras P:** Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United Eur Gastroenterol J* 2015;3(5):419–428.
12. **Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C et al.,** T72 Study Group: Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(4):391–399.
13. **Turner D, Mack D, Leleiko N, Walters TD, Uusoue K et al.:** Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology* 2010;138(7):2282–2291.
14. **Louis E, Mary JY et al.,** Groupe D'Études Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives: Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142(1):63–70.
15. **Sparrow MP:** Adalimumab in ulcerative colitis—efficacy, safety and optimization in the era of treat to target. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(5):613–621.
16. **Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr et al.:** Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2012;143(2):365–374.e2.
17. **Ruemmele FM, Rosh J, Faubion WA, Dubinsky MC et al.:** Efficacy of adalimumab for treatment of perianal fistula in children with moderately to severely active Crohn's disease: results from IMAGINE 1 and IMAGINE 2. *J Crohns Colitis* 2018;12(10):1249–1254.
18. **Walters TD, Faubion WA, Griffiths AM, Baldassano RN, Escher J et al.:** Growth improvement with adalimumab treatment in children with moderately to severely active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(6):967–975.

19. **Dubinsky MC, Rosh J, Faubion WA Jr, Kierkus J, Ruemmele F et al.**: Efficacy and safety of escalation of adalimumab therapy to weekly dosing in pediatric patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(4):886–893.
20. **Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, Kindermann A, van Rheenen P et al.**: Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;60(2):205–210.
21. **Turner D, Ruemmele FM, Orlanski ME et al.**: Management of paediatric ulcerative colitis. Part 1. Ambulatory care—an evidence-based guideline from European Crohn's and Colitis Organization and European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;67(2):257–291.
22. **Bhattacharya A, Osterman MT**: Biologic therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2020;49(4):717–729.
23. **Conrad MA, Kelsen JR**: The treatment of pediatric inflammatory bowel disease with biologic therapies. *Curr Gastroenterol Rep* 2020;22(8):36.
24. **Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T et al.**: Vedolizumab use after failure of TNF- $\alpha$  antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):140.
25. **Ledder O, Assa A, Levine A et al.**: Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: a retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD porto group of ESPGHAN. *J Crohns Colitis* 2017;11(10):1230–1237.
26. **Merras SL, Kolho KL**: Golimumab therapy in six patients with severe pediatric onset Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63(3):344–347.
27. **Rinawi F, Rosenbach Y, Assa A, Shamir R**: Ustekinumab for resistant pediatric Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62(4):e34–35.
28. **Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, Castiglione F, Danese S et al.**: Ustekinumab in the management of Crohn's disease: expert opinion. *Dig Liver Dis* 2018;50(7):653–660.
29. **Chavannes M, Martínez VC, Hart L**: Management of paediatric patients with medically refractory Crohn's disease using ustekinumab: a multi-centered cohort study. *J Crohns Colitis* 2019;13(5):578–584.
30. **Takeuchi I, Arai K, Kyodo R, Sato T, Tokita K et al.**: Ustekinumab for children and adolescents with inflammatory bowel disease at a tertiary children's hospital in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(1):125–130.
31. **Dayan JR, Dolinger M, Benkov K, Dunkin D, Jossen J et al.**: Real world experience with ustekinumab in children and young adults at a tertiary care pediatric inflammatory bowel disease center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;69(1):61–67.
32. **Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S**: Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8(2):103–113.
33. **Day AS, Gulati AS, Patel N, Boyle B, Park KT et al.**: The role of combination therapy in pediatric inflammatory bowel disease: a clinical report from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66(2):361–368.
34. **Yang LS, Alex G, Catto SAG**: The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(5):609–614.
35. **Yang LS, Alex G, Catto SAG**: The use of biologic agents in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pediatr* 2012;24(5):609–614.
36. **Alvisi P, Dipasquale V, Barabino A, Martellosi S, Miele E et al.**: Infections and malignancies risks related to TNF- $\alpha$  blocking agents in pediatric inflammatory bowel diseases. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(10):957–961.





---

## Seguridad de las diversas terapias en el embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Pamela Daffra, Juan Andrés De Paula*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es muy frecuente en gente joven que se encuentran en edad reproductiva. Los aspectos relacionados con la fertilidad y la reproducción son de los temas que más preocupan a este grupo de pacientes, especialmente a las mujeres, sus familiares y el equipo de salud.<sup>1</sup>

Diferentes estudios demuestran que un número considerable de mujeres tienen prejuicios y creencias que difieren sustancialmente de la evidencia médica disponible.

Por otra parte, lamentablemente no todos los agentes de salud están preparados para responder correctamente al problema y transmiten información errónea. Estos factores crean en el paciente y la familia falsos conceptos, muchas veces muy difíciles de revertir, que inducen a los pacientes a la toma de decisiones equivocadas.

Es así que frecuentemente las mujeres con EII eligen no tener hijos y, según diferentes comunicaciones, las principales causas de esta elección son el temor a que la medicación afecte al feto durante el embarazo y la contraindicación del embarazo por parte de médicos desinformados.<sup>1</sup> Por lo tanto, resulta crucial que todos los encargados de la salud de este grupo de pacientes reciban información y aborden este tema en la consulta para informar acerca de los verdaderos riesgos de las medicaciones, la influencia del embarazo sobre la enfermedad, la vía de parto a elegir y la decisión de la lactancia.

## **PLANEAMIENTO FAMILIAR Y CONSULTA PRECONCEPCIONAL**

Es importante abordar de forma activa este tópico en la consulta e incluir en la misma a ginecólogos/obstetras y en algunos casos a cirujanos colorrectales.

Se sugiere lograr la remisión de tres a seis meses antes de la concepción, ya que esto reduce significativamente el riesgo de brote durante el embarazo.<sup>2</sup> Por lo tanto, es importante discutir la importancia de la anticoncepción en los pacientes con actividad de la enfermedad.<sup>3</sup>

## **HEREDABILIDAD**

Si bien la mayor parte de los casos de EII son esporádicos, existe un componente poligénico que aumenta la posibilidad de que los hijos de pacientes desarrollen la enfermedad. Este componente genético es sólo un factor más entre varios otros, tales como los vinculados a la microbiota, la alimentación, la lactancia, el área emocional, el uso de fármacos o el cigarrillo. Esta complejidad de factores que intervienen en la causalidad nos debe inducir a la cautela a la hora de transponer estimaciones de riesgo de desarrollar EII entre hábitats, etnias y costumbres diferentes.<sup>4</sup>

## **FERTILIDAD Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Si bien globalmente los pacientes con EII son igualmente fértiles que la población general, se sabe que tienen tasas de nacimiento más bajas y familias más pequeñas. Esto, como se indicó anteriormente, se debe a que tanto hombres como mujeres eligen con más frecuencia no tener hijos, lo cual corrobora el importante impacto que tiene la EII a la hora de la planificación familiar.<sup>5,6</sup>

En las pacientes con enfermedad de Crohn (EC) la fertilidad suele ser normal, aunque puede verse disminuida, sobre todo en pacientes con enfermedad activa y/o con múltiples cirugías previas.<sup>7</sup>

En la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) la tasa total de fertilidad es normal, excepto en pacientes colectomizadas con confección de reservorio ileoanal (RIA), quienes presentan un riesgo hasta tres veces mayor de infertilidad según diferentes reportes.<sup>8-10</sup> Esto se debería a adherencias pélvicas posquirúrgicas y su consecuente oclusión tubaria. Dos estudios que evaluaron el impacto de la

proctocolectomía con confección de RIA o ileostomía en la anatomía pélvica evidenciaron que 50% de las pacientes presentaban obstrucción completa de las trompas de Falopio unilateral o bilateral. Este riesgo parece ser minimizado en el caso de la cirugía laparoscópica.<sup>11,12</sup>

Si bien los hombres con confección de RIA pueden tener potencialmente como consecuencia eyaculación retrógrada o trastornos eréctiles, diferentes estudios demuestran que no hay cambios significativos en la función sexual posquirúrgica.<sup>13</sup>

Con respecto a la medicación para la EII y la fertilidad masculina, se sabe que los hombres bajo tratamiento con sulfasalazina presentan alteraciones reversibles en el semen (oligospermia, disminución de la motilidad de los espermatozoides y alteraciones morfológicas) e infertilidad en hasta 60% de los casos.<sup>14</sup> El mecanismo por el cual la sulfasalazina produce este efecto no es del todo conocido, pero se piensa que la sulfapiridina podría tener efectos sobre la maduración de los espermatozoides. Dicho efecto desaparece dos meses después de suspender la medicación o rotar a mesalazina, con la que sólo muy excepcionalmente se ha comprobado disminución de la fertilidad masculina.

Por otra parte, se sabe que el resto de los tratamientos que incluyen fármacos biológicos, tiopurinas, esteroides, metotrexato y mesalazina no afectan la fertilidad.<sup>15-18</sup>

Con respecto al uso de anticonceptivos orales, no parece haber evidencias que demuestren que su uso agrave la actividad de la EII, ni tampoco que la existencia de EII reduzca la eficacia de los mismos. Es importante tener en cuenta que en condiciones trombofílicas, tales como la propia EII o el tabaquismo, aumenta el riesgo de tromboembolismo.<sup>19</sup>

## **COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EN EL EMBARAZO**

En líneas generales, el embarazo parecería tener un efecto beneficioso sobre la sintomatología de las EII, en especial cuando ocurre en remisión de la enfermedad.

En pacientes con EC cursando un embarazo existe un descenso pequeño pero significativo en el índice de Harvey-Bradshaw comparado con la actividad de la enfermedad en el año precedente y el siguiente.<sup>20</sup> Esto se interpretó como debido, al menos en parte, a la disminución del consumo de tabaco durante el embarazo.

El estado de la enfermedad en el momento de la concepción es un factor importante en la evolución de la enfermedad. Las pacientes que se encuentran con actividad generalmente permanecen así hasta el parto, mientras que se podría esperar

un curso asintomático en pacientes en remisión durante la concepción.<sup>21</sup> En una cohorte con 10 años de seguimiento se observó que si la concepción ocurría en remisión el riesgo de brote era comparable al de una paciente no embarazada. En cambio, cuando la concepción ocurrió durante un periodo de actividad de la enfermedad, dos tercios de las pacientes recayeron durante el embarazo.<sup>5,22</sup> Por otro lado, cursar un embarazo con enfermedad activa está asociado a un aumento significativo de la tasa de parto pretérmino, tal como lo demostró un estudio danés que evaluó el impacto de la enfermedad en los nacimientos en una cohorte de pacientes con EC. En este estudio el riesgo de parto pretérmino fue dos veces mayor en mujeres con enfermedad leve o moderada/severa comparadas con mujeres sin actividad.<sup>23</sup> Otro estudio prospectivo demostró que la actividad de la enfermedad está asociada a un aumento del riesgo de abortos espontáneos, parto pretérmino e infecciones durante el primer año.<sup>24</sup>

Lamentablemente, los brotes de la enfermedad durante el embarazo, en especial en el primer trimestre, se deben frecuentemente a la suspensión generalmente inadecuada del tratamiento de mantenimiento.

## **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN EL EMBARAZO**

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII, a excepción del metotrexato y la talidomida, pueden ser considerados seguros, y su uso no se asocia a malformaciones congénitas o efectos adversos sobre el feto.<sup>25-27</sup>

Muchas pacientes embarazadas con EII abandonan el tratamiento por miedo a efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el feto. Un estudio reciente realizado en Saitama, Japón, mostró una abrupta caída de la adherencia para la mesalazina, que era de más de 90% antes del embarazo, a menos de 60% durante el primer trimestre del embarazo. Fue mucho menor para el caso de los IM, biológicos y corticoides. La falta de adherencia a la mesalazina mostró ser un factor independiente de reactivación de la EII. Lo que es muy importante, los médicos tratantes sólo se percataron de un tercio de las suspensiones de la medicación.<sup>28</sup>

Las recaídas durante el embarazo tienen un alto riesgo de eventos adversos tanto para la madre como para el curso del embarazo. Los brotes de la enfermedad deben ser tratados adecuadamente y con celeridad para evitar una evolución desfavorable.<sup>27</sup>

Debemos destacar la importancia de informar adecuadamente a las pacientes con EII acerca de los beneficios y riesgos de mantener un adecuado tratamiento previo a la concepción y durante el embarazo, y también promover una comunicación fluida con los profesionales que estarán a cargo del manejo del futuro embarazo y del recién nacido, para evitar dar información incongruente.

## Aminosalicilatos

La sulfasalazina y en general todos los aminosalicilatos son considerados seguros (categoría B de la FDA). Series de casos, estudios poblacionales de cohorte y dos metaanálisis demostraron que no existe riesgo aumentado de eventos adversos en el embarazo temprano (embarazo ectópico y abortos). Tanto en estudios en animales como en humanos no se demostró efecto teratogénico. Solamente en el metaanálisis de Cornish y col. se observó un pequeño incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, que se interpreta como resultante de la enfermedad por sí misma.<sup>29,30</sup> Algunos estudios demostraron un aumento en las tasas de parto prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer; sin embargo, la actividad de la enfermedad durante el embarazo es un factor confusor probablemente causal de estos resultados. Como la sulfasalazina interfiere con la absorción de folatos debe ser recomendada su suplementación con al menos 2 mg/día.

## Corticoides

Todos los corticoides (categoría C de la FDA) atraviesan la placenta, pero son rápidamente convertidos a metabolitos menos activos por la enzima placentaria 11-hidroxigenasa y, en consecuencia, su concentración en sangre fetal es baja. Aunque hay trabajos que demostraron un riesgo aumentado de malformaciones orofaciales en madres que utilizaron corticoides en el primer trimestre de embarazo,<sup>31,32</sup> este riesgo es pequeño y no ha sido confirmado en todos los trabajos.<sup>33</sup>

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona son metabolizadas más rápidamente y su concentración en el feto es menor que la de la dexametasona y la betametasona y, en consecuencia, son de elección en el embarazo. Sin embargo, en el registro PIANO se observó una asociación con la diabetes gestacional, parto pretérmino y bajo peso al nacer. Si bien el uso de corticoides es consecuencia de un mal control de la enfermedad y esto por sí mismo podría ser el causante de estos eventos adversos, los corticoides no deberían utilizarse como fármaco de mantenimiento durante el embarazo.<sup>15,24,25</sup>

## Azatioprina y 6-mercaptopurina

Tanto la azatioprina (AZA) como su metabolito 6-mercaptopurina (6-MP) se encuentran en categoría D de la FDA, indicando que existe un riesgo sobre el feto. Esto se debe a un trabajo realizado en 1960, en el que se observó un efecto teratogénico sobre ratones y conejos. Sin embargo, hay múltiples series de casos y estudios de cohorte que indican que no existe tal riesgo.<sup>24,25</sup>

El evento adverso más citado es el aumento de la tasa de abortos espontáneos, parto prematuro y bajo peso al nacer, pero nuevamente esto parece responder a la actividad de la enfermedad de base más que al uso de AZA o 6-MP.<sup>34</sup> Un estudio reciente de cohorte, multicéntrico, retrospectivo, demostró que no sólo las tiopurinas no aumentan el riesgo de complicaciones durante el embarazo, sino que parecerían tener un efecto protector.<sup>35</sup> En el registro prospectivo PIANO no se observó mayor incidencia de malformaciones congénitas o complicaciones durante el embarazo.<sup>24</sup>

## **Ciclosporina**

La ciclosporina (clase C de la FDA) es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes en estado postrasplante y enfermedad de injerto contra huésped y, por lo tanto, la gran mayoría de los datos derivan de estudios en estos pacientes. Un metaanálisis con 410 embarazadas demostró que no existe un riesgo incrementado de malformaciones congénitas.<sup>36</sup> En el contexto de EII, la ciclosporina se ha utilizado en CUCI refractaria y ha demostrado ser segura y efectiva. Si bien su uso debería ser considerado en los casos de colitis fulminante, algunos autores sugieren a los biológicos como primera opción en estos casos (clase B de la FDA), ya que son considerados más seguros y hay mayor evidencia en su uso en el embarazo.<sup>37</sup>

## **Metotrexato y talidomida**

Ambos fármacos son teratogénicos (categoría X de la FDA) y están contraindicados en el embarazo. Las pacientes en edad fértil que se encuentren bajo tratamiento con estos fármacos deben ser advertidas y aconsejadas sobre la necesidad absoluta del uso de métodos anticonceptivos para evitar el embarazo.

Aunque existen reportes de embarazos normales con el uso de metotrexato (MTX) en el primer trimestre del embarazo, su utilización puede derivar en aborto, retraso del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas, como defectos craneoencefálicos, falla en el cierre del tubo neural y anomalías del sistema nervioso central.<sup>38</sup> Los metabolitos intracelulares del MTX tienen una vida media larga y pueden tomar hasta seis semanas en depurarse, por lo que debe suspenderse de tres a seis meses antes de detener el método anticonceptivo en las mujeres que buscan embarazarse.

La talidomida ha sido asociada a malformaciones mayores que incluyen ojos, oídos y defectos en el cierre del tubo neural, con una mortalidad neonatal de hasta 40%, por lo que está absolutamente contraindicada en el embarazo.

## Biológicos

### Anticuerpos antifactor de necrosis tumoral

Todos los anticuerpos (Ac) antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) disponibles en la actualidad están clasificados por la FDA como grupo B, indicando que no se han reportado efectos teratogénicos en animales, pero aún se requieren estudios controlados en humanos.

El TNF juega un rol importante en el embarazo, donde es producido por la placenta; interviene en el desarrollo del sistema inmunitario fetal en las etapas iniciales y probablemente proteja al feto contra agentes teratogénicos.<sup>33</sup> A pesar de esto, el tratamiento con Ac anti-TNF puede ser considerado seguro antes del embarazo y durante el mismo, ya que la IgG no atraviesa la placenta durante el primer trimestre y el transporte transplacentario ocurre hacia el final del segundo y en el tercer trimestres. En esta etapa es cuando el feto adquiere la inmunidad materna hasta que su propio sistema inmunitario sea funcional.<sup>39</sup> El infliximab (IFX) y el adalimumab (ADA) son Ac IgG1 monoclonales activamente transportados a través de la placenta, mientras que el certolizumab es un fragmento Fab de la IgG1 que no tiene transporte transplacentario.<sup>40</sup>

Numerosos estudios observacionales, registros y revisiones sistemáticas demostraron su seguridad en la utilización en el embarazo.<sup>26,41-43</sup> El registro PIANO evaluó 1 490 embarazos con 1 431 nacimientos de mujeres expuestas a tiopurinas, biológicos o ambos, *versus* no expuestas. La exposición a los fármacos no demostró aumento de la tasa de malformaciones congénitas, abortos espontáneos, partos pretérmino, bajo peso al nacer o infecciones durante el primer año de vida. Es muy importante destacar que la actividad de la enfermedad estuvo asociada a riesgo de aborto espontáneo y parto pretérmino con aumento de infecciones en el recién nacido.<sup>24</sup>

Varios estudios demostraron la transferencia de los Ac anti-TNF al feto durante el último trimestre del embarazo, lo cual teóricamente expondría al neonato en los primeros meses de vida a un incremento del riesgo de infecciones y una respuesta inadecuada a las vacunas y riesgo de recibir vacunas de gérmenes vivos, como BCG, rotavirus y varicela zoster. Por esto la recomendación era suspender el IFX y el ADA al comienzo del tercer trimestre y retrasar la vacunación por lo menos de seis a nueve meses luego del nacimiento.<sup>37,44</sup> Las guías europeas sugieren detener biológicos a la semana 22 de gestación<sup>26</sup> a pesar del riesgo de brote materno o de pérdida de respuesta. Sin embargo, datos más recientes demostraron que el mantenimiento del anti-TNF más allá de la semana 24 no aumentó el riesgo de complicaciones maternas ni infecciones neonatales, y suspenderlo sí aumentó el riesgo de reactivación de la EII.<sup>45,46</sup> Mahadevan y col., en su reciente estudio prospectivo, mostraron que ni la terapia combinada ni la monoterapia con



tiopurinas o cualquier otro biológico aumentaron el riesgo de infecciones en niños a un año y, debido a la clara relación entre la actividad de la enfermedad y los eventos adversos, sugieren continuar con dichos tratamientos durante todo el embarazo.<sup>24</sup>

En lo que respecta a vacunación, la recomendación actual es no administrar vacunas de virus vivos al menos durante los primeros seis meses de vida, pero no retrasar el resto de las vacunas, ya que se demostró que existe una adecuada respuesta a las mismas.<sup>26,47,48</sup>

### **Vedolizumab**

Los análisis iniciales, aún limitados en número y tiempo de seguimiento, no han identificado problemas de seguridad en los embarazos ni en los recién nacidos expuestos directa o indirectamente a vedolizumab (VDZ).<sup>16,49,50</sup> En un estudio reciente que incluyó 79 embarazos en 73 mujeres expuestas a VDZ no se encontraron diferencias significativas entre dicho grupo y mujeres bajo tratamiento con anti-TNF o sin tratamiento en cuanto a parto pretérmino, bajo peso al nacer, abortos espontáneos o anomalías congénitas.<sup>51</sup>

### **Ustekinumab**

Los estudios con ustekinumab son aún muy limitados, aunque datos preliminares sugieren que su utilización durante el embarazo no aumenta el riesgo de eventos adversos maternos o neonatales, tal como lo demostró un estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo.<sup>50</sup> Se necesitan estudios prospectivos para su utilización con mayor seguridad.

### **Tofacitinib**

Esta medicación, al ser una molécula pequeña, cruza la placenta desde el inicio del embarazo. Se cuenta hasta el momento con muy pocos datos de seguridad para avalar su utilización durante el embarazo,<sup>50,52</sup> sobre todo durante el primer trimestre.

## **PARTO Y LACTANCIA**

### **Parto**

El tipo de parto en madres con EII debería seguir las necesidades obstétricas,<sup>15,26</sup> y la decisión debería tomarse preferentemente en conjunto con el equipo médico.

La cesárea está recomendada en pacientes con enfermedad perianal o en casos de compromiso rectal. Aunque muchas veces se sugiere cesárea a todas las pacientes con EC, es razonable permitir el parto vaginal en mujeres con enfermedad quiescente o leve.<sup>36</sup> Debería evitarse en lo posible la episiotomía, por el compromiso perianal posterior.

La continencia de las pacientes con reservorio ileoanal (RIA) depende de tener una buena función esfinteriana, razón por la cual la cesárea tiene indicación relativa en estos casos,<sup>53</sup> con el fin de proteger el esfínter y mantener el mejor funcionamiento posible del piso de la pelvis.<sup>26</sup>

## **Lactancia**

Muchas mujeres eligen no amamantar a sus hijos por temor a que la medicación los afecte, por indicación médica o por elección personal. Hay estudios que indican que no existe mayor riesgo de recaída en mujeres que amamantan.<sup>54</sup>

## **MEDICACIÓN Y LACTANCIA**

### **Aminosalicilatos**

La concentración que se excreta por la leche es mínima y, por lo tanto, es poco probable que exista riesgo de toxicidad. Esto se ha confirmado en estudios prospectivos,<sup>55</sup> y la ECCO define a los aminosalicilatos como fármacos seguros durante la lactancia.<sup>14,26</sup>

### **Azatioprina y 6–mercaptipurina**

Sólo pequeñas proporciones de metabolitos de AZA y 6–MP se excretan en la leche, y esto ocurre las primeras cuatro horas posteriores a la toma. Por lo tanto, algunos autores recomiendan sacar y descartar la leche de las primeras cuatro horas posteriores a la toma de la tiopurina.<sup>37</sup> De todas maneras, diferentes estudios demostraron que no existe más riesgo de infección en niños amamantados expuestos a tiopurinas.

### **Metotrexato**

El metotrexato es excretado por la leche, y por su efecto teratogénico está contraindicado tanto en el embarazo como en la lactancia.

## **Corticoides**

Los corticoides se excretan por la leche en bajas concentraciones y, al igual que las tiopurinas, su concentración es mayor las primeras cuatro horas después de la toma, por lo que algunos autores también recomiendan sacar y descartar la leche.<sup>37</sup>

## **Antibióticos**

Ninguno de estos fármacos es considerado apropiado durante el periodo de lactancia, ya que son excretados por la leche materna

## **Biológicos**

Estudios con muy pocas pacientes bajo tratamiento con IFX y ADA demostraron que no existe incremento en el riesgo de infecciones en los niños, ya que sólo se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna.

Sin embargo, los datos disponibles son muy escasos como para efectuar una recomendación, por lo que, si bien trabajos más recientes avalan su uso en la lactancia,<sup>16,37</sup> la ECCO sugiere que sea cuidadosamente discutido, y en los lugares donde esté disponible considerar monitorear los fármacos y los anticuerpos tanto en la leche como en los niños.<sup>16,26</sup>

Recientemente un estudio multicéntrico prospectivo en mujeres que amamantaban y recibían anti-TNF demostró que existen concentraciones bajas de infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab y ustekinumab en muestras de leche materna, y demostró además que los niños de madres que reciben biológicos o combinación de biológicos e inmunomoduladores tienen tasas similares de infecciones en comparación con niños no amamantados o no expuestos a dichos fármacos, por lo cual su uso parecería ser seguro en madres que amamantan a sus hijos.<sup>56</sup>

## **CIRUGÍA Y EMBARAZO**

Una proporción significativa de las pacientes con EII requieren tratamientos quirúrgicos con importantes implicaciones en la fertilidad, el curso del embarazo, el parto, el niño y, por supuesto, en la calidad de vida del enfermo y en la de su entorno.

## Fertilidad y cirugía

En 2004 un estudio mostró una disminución de la fertilidad en 300 mujeres con proctocolectomía y reservorio ileoanal, de las cuales 206 intentaron la concepción, con éxito en 62% antes de la cirugía y sólo 44% luego de la cirugía. La proporción de infertilidad fue significativamente mayor en las pacientes que recibieron transfusión durante la operación, lo que probablemente se deba a cirugía más compleja y/o peor estado general de la paciente(57).

Incluso, con el fin de preservar la fertilidad, se ha sugerido posponer la confección del *pouch* para después del embarazo, realizando una ileostomía temporaria, u optar por una ileorrectoanastomosis.

La introducción de la cirugía laparoscópica disminuyó notablemente la tasa de infertilidad, lo que fue evidenciado en un estudio en mujeres con intención de concebir, en el cual la tasa de concepción espontánea a 36 meses resultó ser de más de 80% después de la cirugía laparoscópica vs. algo menos de 40% después de la cirugía abierta.<sup>12</sup>

Otro estudio también mostró una franca disminución de la infertilidad después de la cirugía laparoscópica, que resultó ser similar a la de una población tras una apendicectomía laparoscópica.<sup>11</sup>

Una revisión y metaanálisis del grupo Cochrane publicada en 2019 mostró que la infertilidad fue menor después de la proctocolectomía y confección de reservorio ileal laparoscópico, comparada con la cirugía abierta.

Esa misma revisión concluye que la cirugía previa al embarazo se asoció a un mayor riesgo de aborto espontáneo, uso de ART, parto por cesárea y bajo peso fetal, pero no con mayor riesgo de nacimiento de feto muerto, prematuridad o nacimiento de un niño menor para su edad gestacional. Sin embargo, los autores destacan que la calidad de los estudios era baja, lo que impidió sacar conclusiones definitivas.<sup>58</sup>

## Curso del embarazo, parto y cirugía

La cirugía previa al embarazo no parece constituir un factor de riesgo para un desenlace adverso del embarazo o mayor tasa de complicaciones relacionadas con el embarazo. Sí parece relacionarse con una mayor tasa de cesáreas<sup>59</sup> por diferentes motivos.

En este sentido, al momento de elegir el tipo de parto en las pacientes con reservorio ileorrectal (o con alta posibilidad futura) se debe considerar la cesárea con el fin de proteger el esfínter anal de un posible desgarró. La decisión debe ser individualizada y tomada por un equipo multidisciplinario, igual que en las pacientes con enfermedad de Crohn perineal.<sup>15</sup>

## **MANEJO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL COMPLICADA Y/O REFRACTARIA AL TRATAMIENTO MÉDICO DURANTE EL EMBARAZO**

Existen pocas referencias en la literatura en relación a esta situación compleja. Los cambios del embarazo interfieren con la interpretación clínica y de laboratorio y dificultan los estudios por imagen y endoscópicos en una situación emocionalmente delicada. La cirugía resulta un desafío sumamente complejo. Una revisión sistemática de 86 pacientes que requirieron cirugía durante el embarazo mostró que la mayor parte de las embarazadas que requirieron cirugías fueron, para el caso de la CUCI, colectomías, colectomías con fístula mucosa o con ostomía de Turnbull–Blowhole, y en la EC enterectomía abierta o laparoscópica con ileostomía.

Afortunadamente, desde 1980 no se reportó mortalidad materna ni fetal, pero sí parto prematuro en 50% de los casos, y cuando la cirugía ocurrió en el tercer trimestre invariablemente desencadenó el trabajo de parto.

Una revisión retrospectiva en 15 pacientes que fueron operadas por EC estenotante o penetrante mostró complicaciones en dos tercios de los casos, con una mortalidad materna de 6.5% y fetal de 9.1%,<sup>15,60</sup> recalcando la importancia del manejo multidisciplinario en estas situaciones complejas.

## **OSTOMÍAS Y EMBARAZO**

El estiramiento de la pared, el aumento de la presión intraabdominal y eventualmente los vómitos pueden inducir el prolapso del intestino a través del estoma, lo cual debe ser manejado médicamente, pero en ocasiones requiere reducción manual o eventualmente quirúrgica.

Probablemente la complicación más severa es la obstrucción intestinal secundaria a, entre otras causas, vólvulo, desplazamiento lateral o retracción de la ostomía, herniación en el espacio lateral, estrictura vinculada a la EII o adherencias. El cuadro puede ser difícil de diagnosticar ya que los vómitos, la constipación y la distensión abdominal son frecuentes en el embarazo; el dolor abdominal puede ser el único síntoma y, a su vez, fácilmente confundible con la actividad uterina, todo lo cual hace que sea importante tener esta posibilidad siempre presente para una sospecha y diagnóstico tempranos.<sup>61</sup> Es crucial que el estoma sea manejado por un equipo multidisciplinario que incluya especialista en el cuidado de la ostomía, cirujano, obstetra y gastroenterólogo.<sup>15,60,62</sup>

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Diferentes reportes y nuestra propia experiencia demuestran que las pacientes toman muy frecuentemente decisiones equivocadas en relación a la decisión de embarazo, la toma de medicamentos durante la gestación y la lactancia, muy frecuentemente basadas en temores y prejuicios, frecuentemente infundados. Por otra parte, muchos médicos insuficientemente informados aconsejan erróneamente a sus pacientes y familiares, sugiriendo evitar el embarazo, la lactancia o indicando la suspensión inadecuada de los tratamientos. Afortunadamente, en el momento actual contamos con una cantidad de evidencia sólida para la adecuada toma de decisiones vinculadas al manejo de las EII en el embarazo y la lactancia. El médico siempre debe proponer aclarar estos conceptos con la mayor anticipación posible desde el inicio de la enfermedad, para evitar temores y fantasías negativas innecesarias que muchas futuras madres tienen temor de aclarar.

Es muy importante alcanzar la remisión antes de la concepción y evitar suspender medicaciones durante el embarazo, para evitar eventos indeseables como partos pretérmino y bajo peso al nacer. Para ello es fundamental que la información que se brinde sea acordada con el resto de los profesionales que estarán a cargo del embarazo, del parto y del cuidado del recién nacido. Cuando el obstetra y/o el futuro neonatólogo no son parte equipo hay que intentar comunicarse con ellos tempranamente para evitar incongruencias que puedan acarrear dudas o conflictos innecesarios. Existen guías y consensos con valiosa información y que, además, aportan seguridad a pacientes y familiares a la hora de tomar decisiones.<sup>15,24,26,63</sup> Es crucial que las decisiones se tomen en conjunto, discutiendo con el paciente y la familia los riesgos y beneficios de cada alternativa, y de ninguna manera por imposición de los profesionales.

## REFERENCIAS

1. **Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM:** Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(5):720–725.
2. **De Lima A, Zelinkova Z, Mulders AGMGJ, van der Woude CJ:** Preconception care reduces relapse of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016 ;14(9):1285–1292.e1.
3. **Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C et al.:** Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 220(4):308–323.
4. **Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J:** The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Hepatol* 2014;27(4):294–303.
5. **Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JMW et al.:** Management of in-

- inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012;6(8):811–823.
6. **Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A:** What factors might drive voluntary childlessness (VC) in women with IBD? Does IBD–specific pregnancy–related knowledge matter? *J Crohns Colitis* 2016;10(10):1151–1158.
  7. **Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S et al.:** Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101(7):1539–1545.
  8. **Cornish JA, Tan E, Singh B, Bundock H, Mortensen N et al.:** Female infertility following restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis* 2011;13(10):e339–e344.
  9. **Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R et al.:** The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50(8):1128–1138.
  10. **Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR:** Threefold increased risk of infertility: a meta–analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55(11):1575–1580.
  11. **Beyer Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S et al.:** A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch–anal anastomosis: a 2–center study. *Ann Surg* 2013;258(2):275–282.
  12. **Bartels SAL, D’Hoore A, Cuesta MA, Bendsdorp AJ, Lucas C et al.:** Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross–sectional study. *Ann Surg* 2012;256(6):1045–1048.
  13. **Davies RJ, O’Connor BI, Victor C, MacRae HM, Cohen Z et al.:** A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch–anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51(7):1032–1035.
  14. **Toovey S, Hudson E, Hendry WF, Levi AJ:** Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut* 1981;22(6):445–451.
  15. **Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y et al.:** The Toronto Consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150(3):734–757.e1.
  16. **Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD:** Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152(2):451–462.e2.
  17. **Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T et al.:** Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121(5):1048–1053.
  18. **Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P:** Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(4):395–399.
  19. **Khalili H, Neovius M, Ekblom A, Ludvigsson JF, Askling J et al.:** Oral contraceptive use and risk of ulcerative colitis progression: a nationwide study. *Am J Gastroenterol* 2016;111(11):1614–1620.
  20. **Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP et al.:** Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(5):509–513.
  21. **Abhyankar A, Ham M, Moss AC:** Meta–analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(5):460–466.
  22. **Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P et al.:** European evidence–based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: special situations. *Gut* 2006;55(Suppl 1):i36–i58.

23. **Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K:** Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9):1947–1954.
24. **Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC et al.:** Pregnancy and neonatal outcomes after fetal exposure to biologics and thiopurines among women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology [Internet]* 2020. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.038>.
25. **Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD:** Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease [Internet]. *Gastroenterology* 2017; 152:451–462.e2. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.013>.
26. **Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G et al.:** The second European evidence–based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9(2):107–124.
27. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A et al.:** Third European evidence–based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part I. Definitions, diagnosis, extra–intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo–anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11(6):649–670.
28. **Watanabe C, Nagahori M, Fujii T, Yokoyama K, Yoshimura N et al.:** Non–adherence to medications in pregnant ulcerative colitis patients contributes to disease flares and adverse pregnancy outcomes. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):577–586.
29. **Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R et al.:** A meta–analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56(6):830–837.
30. **Habal FM, Hui G, Greenberg GR:** Oral 5–aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993;105(4):1057–1060.
31. **Moffatt DC, Bernstein CN:** Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21(5):835–847.
32. **Carmichael SL, Ma C, Werler MM, Olney RS, Shaw GM,** National Birth Defects Prevention Study: Maternal corticosteroid use and hypospadias. *J Pediatr* 2009;155(1):39–44.e1.
33. **Arsenescu R, Arsenescu V, de Villiers WJS:** TNF– $\alpha$  and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):559–562.
34. **Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Nørgård B, Sørensen HT:** Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: a Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(1):73–81.
35. **Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro de Acosta M, Bermejo F et al.:** Safety of thiopurines and anti–TNF– $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108(3):433–440.
36. **Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G:** Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta–analysis. *Transplantation* 2001;71(8):1051–1055.
37. **Huang VW, Habal FM:** From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol* 2014;20(13):3495–3506.
38. **Kozłowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, Clough JD, Wilke WS et al.:** Outcome of first–trimester exposure to low–dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med* 1990;88(6):589–592.
39. **Kane SV, Acquah LA:** Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009;104(1):228–233.



40. **Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD et al.:** Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(3):286–292; quiz e24.
41. **Bortlik M, Machkova N, Duricova D, Malickova K, Hrdlicka L et al.:** Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- $\alpha$  therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol* 2013;48(8):951–958.
42. **Marchioni RM, Lichtenstein GR:** Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19(17):2591–2602.
43. **Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito Soares E, Julsgaard M et al.:** Long-term safety of *in utero* exposure to anti-TNF- $\alpha$  drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the Multicenter European TEDDY study. *Am J Gastroenterol* 2018; 11 (3):396–403.
44. **Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J et al.:** Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151(1):110–119.
45. **Luu M, Benzenine E, Doret M, Michiels C, Barkun A et al.:** Continuous anti-TNF- $\alpha$  use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018;113(11):1669–1677.
46. **Mao EJ, Mahadevan U:** The debate is over: continue anti-tumor necrosis factor therapy throughout pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2018;113(11):1590–1591.
47. **Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV et al.:** Use of biologic therapy by pregnant women with inflammatory bowel disease does not affect infant response to vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(1):99–105.
48. **Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F et al.:** The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):214–223; quiz 224.
49. **Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F et al.:** Letter: Vedolizumab drug levels in cord and maternal blood in women with inflammatory bowel disease—authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(3):388–389.
50. **Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M et al.:** Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53(4):460–470.
51. **Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J et al.:** Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti-TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(1):129–138.
52. **Mahadevan U, Naureckas S, Sharma B, Tikhonov I, Szapary P et al.:** Su1799—Pregnancy outcomes in women exposed to ustekinumab [Internet]. *Gastroenterology* 2018;154:S–588. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(18\)32145-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(18)32145-0).
53. **Remzi FH, Gorgun E, Bast J, Schroeder T, Hammel J et al.:** Vaginal delivery after ileal pouch–anal anastomosis: a word of caution. *Dis Colon Rectum* 2005;48(9):1691–1699.
54. **Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN:** A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009;104(10):2517–2523.
55. **Bell CM, Habal FM:** Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997;92(12):2201–2202.

56. **Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U:** Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155(3): 696–704.
57. **Gorgun E, Remzi FH, Goldberg JM, Thornton J, Bast J et al.:** Fertility is reduced after restorative proctocolectomy with ileal pouch anal anastomosis: a study of 300 patients. *Surgery* 2004;136(4):795–803.
58. **Lee S, Crowe M, Seow CH, Kotze PG, Kaplan GG et al.:** The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7: CD012711.
59. **Abdul Sultan A, West J, Ban L, Humes D, Tata LJ et al.:** Adverse pregnancy outcomes among women with inflammatory bowel disease: a population-based study from England. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(7):1621–1630.
60. **Germain A, Chateau T, Beyer Berjot L, Zerbib P, Lakkis Z et al.:** Surgery for Crohn's disease during pregnancy: a nationwide survey. *United Eur Gastroenterol J* 2020;8(6):736–740.
61. **Nicholl MC, Thompson JM, Cocks PS:** Stomas and pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993;33(3):322–324.
62. **Ferry T, Batailler C, Petitjean C, Chateau J, Fevre C et al.:** The potential innovative use of bacteriophages within the DAC hydrogel to treat patients with knee megaprosthesis infection requiring “debridement antibiotics and implant retention” and soft tissue coverage as salvage therapy. *Front Med* 2020;7:342.
63. **Yamamoto Furusho JK, Bosques Padilla F, Daffra P, De Paula JA, Etchevers J et al.:** Special situations in inflammatory bowel disease: first Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCCO) (Second part). *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(2):134–155.



---

## Moduladores de los receptores de esfingosina-1-fosfato en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*David Andrade Zamora, Silvia Lozada Calle*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye tanto la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) como la enfermedad de Crohn, consiste en un trastorno inflamatorio crónico, progresivo y no curable que principalmente afecta el colon y el intestino delgado y produce una importante morbilidad, con alteración de la calidad de vida de los pacientes que la padecen.<sup>1</sup> Hasta finales del siglo XX los principales reportes de casos se concentraban en las personas de raza blanca de EUA, Europa y Australia, pero en las dos últimas décadas ha existido un aumento de la incidencia y la prevalencia en los países de Asia, África y Latinoamérica, por lo que se ha convertido en un fenómeno global.<sup>2-4</sup>

La etiopatogenia de la EII no está muy clara, pero se piensa que es multifactorial, e incluye los mecanismos de alteración a nivel genético, del microbioma intestinal y de la inmunidad innata y adaptativa.<sup>5</sup>

Desde hace 20 años la terapéutica farmacológica de la EII cambió radicalmente con la introducción de los medicamentos biológicos, que inició con los anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral alfa, los cuales alteraron la evolución natural de la enfermedad, permitiendo la reducción de pacientes dependientes de corticoides y una menor necesidad de hospitalización y cirugía.<sup>6</sup> A pesar de ello, entre 40 a 50% de los pacientes son no respondedores primarios y otro 40% pierden la respuesta al tratamiento luego de un año.<sup>7</sup> Lo mismo ocurre con los nuevos anticuerpos monoclonales desarrollados en los últimos cinco años, los cuales son más selectivos y tienen un mayor perfil de seguridad, como

son los anticuerpos antiintegrina  $\alpha 4\beta 7$  o los anticuerpos antiinterleucina 12/23, con los que existe una proporción de no respondedores primarios de 40 y 30%, respectivamente,<sup>8-10</sup> pero con cifras de pérdida de respuesta que van de 35 a 45%.<sup>11,12</sup>

Por este motivo, además del alto costo de los medicamentos biológicos, su perfil de seguridad y la vía de administración, que es parenteral, hasta el momento no existe el medicamento ideal para el tratamiento de la EII, por lo que se enfrenta el reto de la búsqueda de nuevas moléculas que actúen con distintos mecanismos de acción, para un control más efectivo, seguro y menos costoso. Durante estos últimos años ha existido una revolución en el desarrollo de nuevos fármacos que tratan de cumplir estos objetivos, es decir, son más económicos, seguros, selectivos y de administración oral.

Las denominadas moléculas pequeñas son componentes orgánicos de bajo peso molecular —usualmente menos de 500 Da—, lo que hace que su distribución a través de las membranas celulares sea más fácil, además de que la principal ruta de administración es la vía oral. Igualmente, tienen un menor tiempo de vida media en suero, debido a su metabolismo y su unión no específica a las proteínas plasmáticas. Otras características y ventajas son sus bajas antigenicidad e inmunogenicidad, lo que permite un mayor aumento de la persistencia del fármaco y elimina la necesidad de adicionar inmunosupresores, como las tiopurinas. Las desventajas incluyen el riesgo de reacciones idiosincrásicas de sensibilidad al fármaco, las alergias y las interacciones con otros medicamentos<sup>13,14</sup> (cuadro 25–1). Las principales moléculas pequeñas desarrolladas que han mostrado utilidad clínica en la EII son los inhibidores de las cinasas Janus (JAK), los inhibidores de la fosfodiesterasa 4, las antiintegrinas  $\alpha 4$ , los inhibidores SMAD7 y los moduladores de los receptores de esfingosina–1–fosfato (S1P), referidos en el presente capítulo.

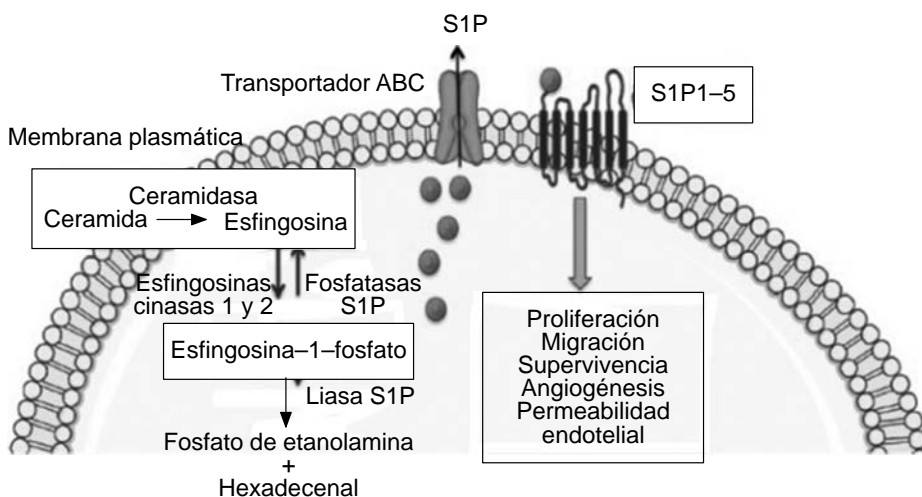
**Cuadro 25–1. Diferencia entre las moléculas pequeñas y los fármacos biológicos**

Características	Moléculas pequeñas	Fármacos biológicos
Peso molecular	< 500 Da	> 1 000 Da
Estructura química	Compuestos orgánicos pequeños	Proteínas
Ruta de administración	Oral	Parenteral
Distribución	Variable	Plasma y líquidos extracelulares
Degradación	Metabolismo	Proteólisis
Vida media sérica	Corta	Prolongada
Antigenicidad	No antigénicos	Potencialmente antigénicos
Costo de producción	Variable	Alto
Genéricos	Idénticos	Biosimilares
Producción	Síntesis química	Producción biológica

Tomado de la referencia 14.

## ESFINGOSINA-1-FOSFATO

La S1P es un mediador lipídico intercelular derivado del metabolismo de los esfingolípidos de la membrana.<sup>15</sup> La síntesis intracelular de la S1P consiste en la fosforilación de la esfingosina, derivada de la degradación de la ceramida, la cual es catalizada por dos isoenzimas: las esfingosinas cinasas 1 (SphK1) y 2 (SphK2), de las cuales la SphK1 —principalmente localizada en el citoplasma— es la responsable de la mayor cantidad de S1P circulante. De igual forma, la regulación de los niveles celulares de S1P se logra por la degradación irreversible con la S1P liasa (SPL), la cual se lleva a cabo en el retículo endoplasmático y la sobreexpresión del SphK1 a través de la activación de los receptores de factor de necrosis tumoral.<sup>16,17</sup> Luego de generada la S1P es translocada fuera de la célula por transportadores ABC (dependientes de adenosín trifosfato), y es a nivel extracelular donde ejerce sus funciones biológicas, por medio de la activación de receptores de superficie celular acoplados a proteína G (figura 25-1), los cuales son cinco: los S1P1-5.<sup>15</sup> Los niveles de S1P son altos en la sangre y la linfa, y mucho menores en los tejidos, creando así un gradiente de concentración que dirige el tráfico de linfocitos desde los ganglios linfáticos hasta la circulación. En los tejidos con inflamación existe un aumento en los niveles de concentración de S1P, lo que lleva a una exacerbación de la inflamación por medio del reclutamiento de linfocitos y mediadores infamatorios, además de otras funciones antiinflamatorias, como disminución de la permeabilidad vascular y de la adhesión de leucocitos



© Editorial Alfil. Fotocopiar sin autorización es un delito.

**Figura 25-1.** Síntesis y acción de la esfingosina-1-fosfato. Adaptado de la referencia 15.

inducida por citocinas. Por lo tanto, existen múltiples funciones biológicas por medio de la vía de la S1P, entre las cuales están la regulación de la migración de los linfocitos, la permeabilidad endotelial, la angiogénesis, la proliferación celular y la apoptosis, que son ejercidas a través de distintas señales intracelulares, dependiendo del subtipo de receptores S1P que seas activados.<sup>15</sup>

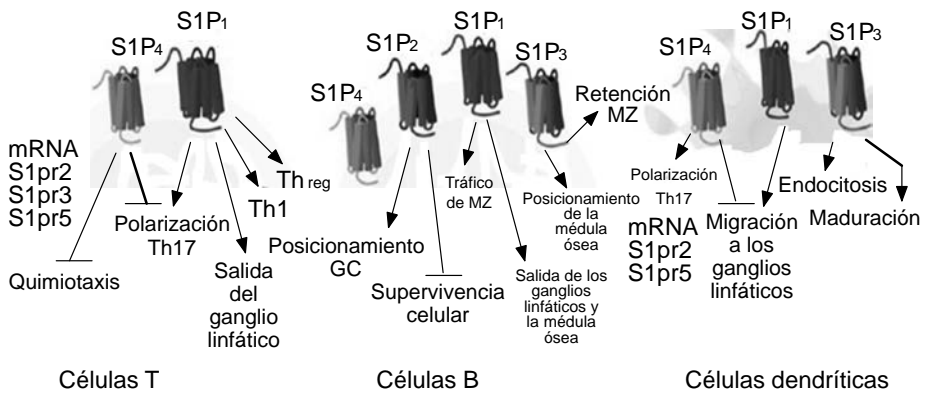
## RECEPTORES DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO

De los receptores S1P el S1P1-3 es ampliamente expresado, por lo que en S1P1 es el principal de los receptores expresado en los linfocitos, las células endoteliales y dendríticas, las neuronas, los oligodendrocitos, los neutrófilos, los macrófagos y los eosinófilos; la función principal de este receptor consiste en regular la recirculación de los linfocitos T de memoria CCR7 positivos desde los órganos linfoides secundarios hasta la circulación sistémica.<sup>18</sup> Los linfocitos T inexpertos circulan regularmente entre la sangre y el tejido linfático, y salen de los ganglios linfáticos a través de un mecanismo dependiente de la unión del S1P con su receptor S1P1. Cuando encuentran antígenos en los ganglios linfáticos los linfocitos T se activan y modulan temporalmente una reducción de la expresión de S1P1, haciendo que los linfocitos no respondan a la señal de salida proporcionada por la S1P, con lo que ocurre la proliferación de éstos dentro de los ganglios linfáticos. Al finalizar la fase de proliferación los linfocitos T activados nuevamente regulan el aumento de la expresión de S1P1 y su salida de los ganglios linfáticos. Otras funciones de los receptores S1P1 podrían incluir un rol en la nocicepción, la vasodilatación, la permeabilidad vascular, la frecuencia cardiaca, la quimiotaxis y la proliferación celular.<sup>19</sup>

La activación de los receptores S1P2 a menudo ejerce un efecto proinflamatorio por medio de la activación de los factores de transcripción, como el factor nuclear kappa beta, y del transductor de señal y activador de transcripción (STAT3); asimismo, genera un aumento de la concentración de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y de moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1), además de que ejerce una acción de contracción de la musculatura lisa a niveles vascular, bronquial, intestinal y vesical, función que comparte con los receptores S1P3. Los receptores S1P2 y S1P3 inducen efectos profibróticos por vía de la contracción de fibroblastos al ser activados<sup>19</sup> (figura 25-2).

Los receptores S1P4 son expresados principalmente en las células dendríticas; inducen la inhibición de la proliferación y la secreción de citocinas efectoras, y promueven la secreción de IL-10, que es una citocina supresora.<sup>19</sup>

Los receptores S1P5, expresados principalmente en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y en los oligodendrocitos, quizá ejercen funciones

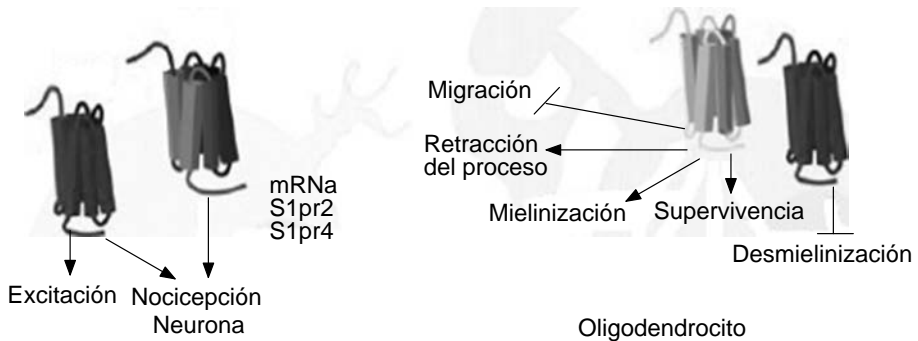


**Figura 25-2.** Expresión y acciones de activación de los receptores S1PRs por parte de los linfocitos y las células dendríticas. Los linfocitos T expresan S1PR1-4. Los linfocitos B expresan S1PR1-4 y las células dendríticas expresan S1P1-3 y S1P1-4. mRNA: RNA mensajero; Th: célula T cooperadora. Adaptado de la referencia 19.

como el mantenimiento de la integridad de la barrera hematoencefálica y la mielinización<sup>19</sup> (figura 25-3).

## MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE ESFINGOSINA-1-FOSFATO

Estos fármacos son moléculas pequeñas de administración oral que funcionan al reducir el número de linfocitos circulantes y secuestrarlos dentro de órganos lin-



**Figura 25-3.** Expresión y acciones de activación de los receptores S1PR por parte de las células neuronales. Las células neuronales expresan S1PR1, S1PR3 y S1PR5. mRNA: RNA mensajero. Adaptado de la referencia 19.



foides secundarios, con lo que actúan como agonistas de los receptores S1PR en los linfocitos T; esto lo realiza mediante la inducción de la internalización y la degradación de los S1PR, haciendo que los linfocitos T no respondan a la S1P y privándolos de la señal de salida de los ganglios linfáticos; como resultado de esto, los linfocitos quedan atrapados y no pueden recircular a los tejidos periféricos inflamados, como es el caso del tubo digestivo en la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>15-18</sup>

En 2010 el primer modulador de los S1PR, el fingolimod, fue aprobado en EUA para el tratamiento de la esclerosis múltiple; este fármaco consiste en un agonista no selectivo de los receptores S1P, con una estructura similar a la de la S1P, que luego de ser fosforilado se une a los receptores S1P1, ejerciendo su acción de secuestro de los linfocitos dentro de los órganos linfoides secundarios.<sup>20</sup> El fingolimod también fue estudiado en modelos experimentales de colitis, con resultados favorables en cuanto a diarrea, pérdida de peso e inflamación intestinal.<sup>21</sup> Sin embargo, debido a su falta de selectividad también se une a los receptores S1P3-5, lo cual explica los efectos secundarios asociados al fármaco, como infecciones por virus del herpes simple y por virus de la varicela zoster, bradiarritmias, bloqueo auriculoventricular, hipotensión arterial, enfermedad pulmonar intersticial y edema macular,<sup>22</sup> lo cual llevó al desarrollo de nuevos moduladores de los receptores de la S1P más específicos.

## Ozanimod

El ozanimod es un agonista oral selectivo de los receptores S1P1 y S1P5 que demostró una eficacia significativa en modelos experimentales de enfermedad inflamatoria intestinal, lo que sugiere que la inhibición del tráfico de linfocitos a través de la participación del receptor S1P1 puede ser una estrategia eficaz para tratar pacientes con EII. El ozanimod se encuentra actualmente en desarrollo clínico para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>23</sup> F. Scott y col. determinaron la eficacia de los agonistas del SP1 en tres modelos de enfermedades autoinmunitarias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y esclerosis múltiple recidivante, las cuales se caracterizan por el tráfico y la acumulación de linfocitos T y B autoinmunitarios en tejidos inflamados. El ozanimod demostró excelentes propiedades farmacológicas, una alta biodisponibilidad oral y una vida media circulante que respalda la dosificación diaria en humanos.<sup>24</sup>

El estudio TOUCHSTONE, un ensayo fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó a 197 pacientes con CUCI activa de moderada a grave, los cuales fueron aleatorizados en tres grupos; al primero se le administró 1 mg de ozanimod, al segundo 0.5 mg de ozanimod y al tercero placebo durante ocho semanas. El criterio de valoración principal fue la remisión clínica a la octa-

va semana, para lo cual se utilizaron marcadores objetivos, como la proteína C reactiva y la calprotectina fecal. Los criterios secundarios a las ocho semanas fueron la respuesta clínica y la curación de la mucosa, medida a través del índice de Mayo. A las ocho semanas 103 pacientes, que los investigadores consideraron que tenían una mejoría clínica, continuaron en la fase de mantenimiento y 91 de ellos completaron el ensayo (semana 32). También se evaluó el perfil de seguridad del fármaco. En la octava semana más pacientes tratados con la dosis más alta de ozanimod alcanzaron la remisión clínica, en comparación con los tratados con placebo (16 vs. 9%). De manera similar, la tasa de respuesta clínica fue significativamente mayor en los pacientes tratados con 1 mg de ozanimod (54%) que en los que recibieron placebo (37%). El efecto antiinflamatorio del ozanimod fue apoyado por el mayor porcentaje de pacientes que lograron la curación de la mucosa y la remisión histológica. El ozanimod mostró un buen perfil de seguridad. Los eventos adversos con el uso de ozanimod fueron bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado y elevación de las enzimas hepáticas; sin embargo, el seguimiento a largo plazo de los pacientes que participaron en el estudio TOUCHSTONE demostró que el tratamiento con ozanimod es seguro, eficaz y bien tolerado en los pacientes con CUCI de moderada a grave, con un seguimiento de hasta dos años.<sup>25</sup>

El ozanimod en dosis diaria de 1 mg da como resultado una tasa de remisión clínica ligeramente más alta en la CUCI que el placebo, lo que sugiere que este grupo de fármacos podrían ser terapéuticamente eficaces. Sin embargo, se requieren más estudios prospectivos para determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con ozanimod para la colitis.

En el estudio STEPSTONE, un ensayo multicéntrico de fase II, no controlado, se analizaron 69 pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a severa, correspondientes a 28 hospitales. Todos los pacientes comenzaron con ozanimod en dosis de 0.25 mg durante cuatro días, seguidas de 0.50 mg tres días más; luego recibieron 1 mg por día hasta completar las 12 semanas de inducción, seguidas por 100 semanas de extensión. El objetivo primario fue un cambio en la escala endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn a la duodécima semana; 16 pacientes presentaron remisión endoscópica y se evidenció la remisión clínica de acuerdo con un índice de actividad de la enfermedad de Crohn < 150 puntos en 27 pacientes y una respuesta clínica medida con una disminución de  $\geq 100$  puntos de dicho índice basal en 39 pacientes.<sup>26</sup>

## Etrasimod

El etrasimod es un agonista selectivo de los receptores S1P1, S1P4 y S1P5 en ensayos *in vitro*, por lo que se encuentra en estudio su utilidad en el tratamiento de la colitis ulcerosa de moderada a grave.

El estudio OASIS, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de fase II, se realizó en 87 centros en 17 países, con un total de 156 pacientes adultos con diagnóstico de colitis ulcerosa, de los cuales 52 pacientes recibieron etrasimod en dosis de 1 mg, 50 pacientes recibieron 2 mg cada día y 54 pacientes recibieron placebo. Los criterios de inclusión fueron la adultez entre los 18 y los 80 años de edad, la colitis ulcerosa y una puntuación de Mayo modificada de 4 a 9, incluida una subpuntuación endoscópica  $\geq 2$  y una subpuntuación de sangrado rectal  $\geq 1$ . Se excluyeron los pacientes con enfermedad limitada al recto. A las 12 semanas se midió la remisión clínica mediante la puntuación modificada de la Clínica Mayo, que involucra tres parámetros: frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal y resultados de la endoscopia. El grupo de etrasimod en dosis de 2 mg cumplió con los criterios de valoración a la duodécima semana y fue más eficaz que el placebo para producir una mejoría clínica y endoscópica.

De este modo condujo a una mejoría significativa del índice de Mayo modificado (reducción de 0.99 puntos con el etrasimod, en comparación con el placebo); el etrasimod en dosis de 1 mg condujo a una mejoría media, con una reducción de 0.43 puntos respecto al placebo. Se produjo una mejoría endoscópica en 41.8% de los pacientes que recibieron etrasimod a razón de 2 mg vs. 17.8% de los que recibieron placebo.<sup>22</sup>

Los pacientes tratados con etrasimod en dosis de 2 mg lograron una mejoría histológica (medida a través de la puntuación de Geboes) significativa mayor que la del placebo (31.7 vs. 10.2%) y una remisión histológica de 19.5 vs. 6.1%. De acuerdo con el mecanismo de acción relativamente selectivo del etrasimod, los grupos de tratamiento tuvieron mayores reducciones de los linfocitos periféricos que el grupo de placebo.

Las incidencias de eventos adversos relacionados con el fármaco del estudio que llevaron a la interrupción fueron más altas en los grupos de etrasimod que en el grupo de placebo. En general, 55.1% de los pacientes informaron uno o más eventos adversos durante el estudio. Se consideró que estas reacciones estaban relacionadas directamente con el fármaco del estudio en 7.7% de los pacientes. Diez eventos adversos graves en nueve pacientes (5.8% del total de pacientes, tres pacientes que recibieron etrasimod a razón de 1 mg y seis pacientes que recibieron placebo) y nueve eventos adversos llevaron a la interrupción del fármaco en estudio en siete pacientes (4.5% del total de pacientes, tres pacientes que recibieron etrasimod en dosis de 1 mg y cuatro pacientes que recibieron etrasimod a razón de 2 mg).

En todos los grupos de tratamiento la mayoría de los eventos adversos (75%) fueron de leves a moderados (grados 1 o 2); ningún evento adverso relacionado con el fármaco fue potencialmente mortal y no hubo ninguna muerte durante el estudio. Los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en todos los gru-

pos incluyeron empeoramiento de la colitis ulcerosa, infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, anemia, leucopenia y trastornos hepatobiliares.<sup>27</sup>

Tres pacientes indicaron la presencia de reacciones adversas de especial interés, que se presentaron en el primer día de administración: disminución de la frecuencia cardiaca y bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo 1 en un paciente que recibió 2 mg de etrasimod, el cual se resolvió a las ocho horas y no reapareció con la administración del fármaco, y bloqueo auriculoventricular de primer grado en dos pacientes que recibieron etrasimod a razón de 2 mg (uno informado como un evento adverso debido al fármaco y el otro era preexistente al inicio del estudio). En los tres pacientes la revisión del electrocardiograma antes de la dosis y los resultados del monitoreo Holter encontraron evidencia de bloqueo auriculoventricular antes de la exposición al etrasimod, sin poder relacionarlo directamente con el fármaco en cuestión.<sup>27</sup>

## **Amiselimod**

El amiselimod es un modulador oral ultraselectivo del receptor S1P1 desarrollado para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. La administración oral de amiselimod en dosis de 0.1 y 0.3 mg/kg fue eficaz en un modelo de enfermedad inflamatoria intestinal murino, y su eficacia fue comparable con la de un antifactor de necrosis tumoral alfa.

Shimano y col. compararon la actividad agonista del S1P1 del amiselimod con los moduladores de segunda generación que están en desarrollo para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias —el ozanimod y el etrasimod—, y se descubrió que el amiselimod era el agonista del receptor S1P1 más potente, además de que, a diferencia del fingolimod, tiene poca actividad agonista en los receptores S1PR3, lo que resulta en un mejor perfil de seguridad cardiaca en estudios preclínicos de fases I y II. Los moduladores no selectivos —fingolimod, siponimod y ozanimod— producen disminución de la frecuencia cardiaca, por lo que su dosificación debe ser paulatina para atenuar este efecto adverso; por su parte, el amiselimod reduce los efectos cronotrópicos negativos agudos, pudiendo administrarse el régimen de titulación establecido desde el inicio.<sup>28</sup>

Sugahara y col. investigaron el perfil farmacológico del amiselimod con un enfoque en sus efectos cardiacos. El amiselimod tuvo una potente selectividad por los receptores S1P1 y mostró efectos cardiacos mínimos en los monos y en los seres humanos, debido quizá a su débil potencial de desactivación de los canales de K<sup>+</sup> rectificadores internos acoplados a la proteína G (GIRK) en los miocitos auriculares y su distribución relativamente baja en el músculo cardiaco; según lo evaluado en los tejidos cardiacos de los ratones, la activación de dichos receptores es alrededor de cinco veces menor con el amiselimod que con el fingolimod.

Además, es probable que los niveles de amiselimod en el corazón después de la administración oral sean relativamente bajos. Se concluyó que el amiselimod parece ser un fármaco seguro con una potente eficacia terapéutica y efectos cardiacos mínimos, inclusive con una dosis de 0.75 mg, y que está muy por encima de la dosis terapéutica actualmente anticipada, lo que sugiere que este fármaco tiene un margen de seguridad más amplio que otros moduladores de los receptores de esfingosina.

El tiempo de vida media del amiselimod en los seres humanos va de 380 a 420 h, cerca de 10 veces más larga que la vida media de otros agentes de acción directa, como el ozanimod en los seres humanos, lo que indica que este medicamento se acumulará lentamente hasta alcanzar un estado estable durante un periodo de alrededor de 10 semanas.<sup>29</sup>

Por lo tanto, este perfil farmacocinético único puede ser ventajoso al iniciar el tratamiento con amiselimod, ya que las dosis iniciales bajas de amiselimod reducen el potencial de bradicardia y se puede esperar que la desensibilización ocurra gradualmente durante varias semanas de acumulación, haciendo innecesario el ajuste de la dosis.

## REFERENCIAS

1. **Malik TA:** Inflammatory bowel disease historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surg Clin N Am* 2015;95(6):1105–1122.
2. **Ananthakrishnan AN:** Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(4):205–217.
3. **Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad HR et al.:** Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(2):304–312.
4. **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M et al.:** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1):46–54.
5. **De Souza HS, Fiocchi C:** Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(1):13–27.
6. **Danese S, Vuitton L, Peyrin BL:** Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(9):537–545.
7. **Singh S, George J, Boland BS, Vande CN, Sandborn WJ:** Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12(6):635–643.
8. **Hoffmann P, Krisam J, Stremmel W, Gauss A:** Real-world outcomes of vedolizumab therapy in ulcerative colitis and Crohn's disease at a tertiary referral center. *Dig Dis* 2019; 37(1):33–44.
9. **Hoffmann P, Krisam J, Wehling C, Kloeters PP, Leopold Y et al.:** Ustekinumab: real-world outcomes and potential predictors of nonresponse in treatment-refractory Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2019;25(31):4481–4492.

10. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y et al.:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375(20):1946–1960.
11. **Peyrin BL, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S et al.:** Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(5):838–846.
12. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D et al., IM-UNITI:** Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2020;14(1):23–32.
13. **Lucaciu LA, Seicean R, Seicean A:** Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2020;32(6):669–677.
14. **Gilardi D, Gabbiadini R, Allocca M, Correale C, Fiorino G et al.:** PK, PD, and interactions: the new scenario with JAK inhibitors and S1P receptor modulators, two classes of small molecule drugs, in IBD. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(9):797–806.
15. **Danese S, Furfaro F, Vetrano S:** Targeting S1P in inflammatory bowel disease: new avenues for modulating intestinal leukocyte migration. *J Crohns Colitis* 2018;12(Suppl 2):678–S686.
16. **Nixon GF:** Sphingolipids in inflammation: pathological implications and potential therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2009;158(4):982–993.
17. **Nielsen OH, Li Y, Johansson LB, Coskun M:** Sphingosine-1-phosphate signaling in inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2017;23(4):362–374.
18. **Panés J, Salas A:** Past, present and future of therapeutic interventions targeting leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(Suppl 2):S633–S640.
19. **Blaho VA, Hla T:** An update on the biology of sphingosine 1-phosphate receptors. *J Lipid Res* 2014;55(8):1596–1608.
20. **Brinkmann V, Cyster JG, Hla T:** FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *Am J Transplant* 2004;4(7):1019–1025.
21. **Blankenbach KV, Schwalm S, Pfeilschifter J, Meyer Zu, Heringdorf D:** Sphingosine-1-phosphate receptor-2 antagonists: therapeutic potential and potential risks. *Front Pharmacol* 2016;7:167.
22. **Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ et al.:** Innovations in oral therapies for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2019;79(12):1321–1335.
23. **White JR, Phillips F, Monaghan T, Fateen W, Samuel S et al.:** Review article: novel oral-targeted therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(12):1610–1622.
24. **Scott FL, Clemons B, Brooks J, Brahmachary E, Powell R et al.:** Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol* 2016;173(11):1778–1792.
25. **Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S et al.:** Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016;374(18):1754–1762.
26. **Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ et al.:** Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(9):819–828.
27. **Sandborn WJ, Peyrin BL, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S et al.:** Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterolo-*

gy 2020;158(3):550–561.

28. **Shimano K, Maeda Y, Kataoka H, Murase M, Mochizuki S *et al.***: Amiselimod (MT-1303), a novel sphingosine 1-phosphate receptor-1 functional antagonist, inhibits progress of chronic colitis induced by transfer of CD4+CD45RB high T cells. *PLoS One* 2019;14(12):e0226154.
29. **Sugahara K, Maeda Y, Shimano K, Mogami A, Kataoka H *et al.***: Amiselimod, a novel sphingosine 1-phosphate receptor-1 modulator, has potent therapeutic efficacy for autoimmune diseases, with low bradycardia risk. *Br J Pharmacol* 2017;174(1):15–27.

---

## Trasplante de microbiota intestinal en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Claudia Herrera de Guise*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) son enfermedades inflamatorias crónicas que afectan el tracto gastrointestinal. Los estudios epidemiológicos recientes han mostrado que la incidencia de la enfermedad ha comenzado a estabilizarse en la mayoría de los países industrializados. Sin embargo, después de varias décadas de incidencia creciente, la prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal ha aumentado a más de 0.3% en América del Norte, Australia y muchos países de Europa.

En los países recientemente industrializados de América Latina, Europa Oriental, Asia y África la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha aumentado rápidamente desde la década de 1990, lo que refleja la occidentalización de estas sociedades.<sup>1</sup>

Si bien la causa de la enfermedad inflamatoria intestinal sigue siendo incierta, existe evidencia de que la enfermedad es el resultado de una respuesta inmunitaria impulsada por una interacción compleja entre el genotipo del individuo y la microbiota intestinal.

Los tratamientos actuales para la EII se basan en la alteración de la respuesta inmunitaria y la disminución de la inflamación en el intestino. Sin embargo, también se investigan tratamientos destinados a la manipulación de la microbiota intestinal, como el trasplante de microbiota fecal (TMF), un procedimiento terapéutico que tiene el objetivo de restaurar una microbiota intestinal normal mediante la aplicación de microorganismos fecales de un sujeto sano al tracto



gastrointestinal de un paciente. El TMF es el tratamiento más eficaz para la infección recurrente por *Clostridioides difficile*.<sup>2</sup>

## TRASPLANTE DE MICROBIOTA INTESTINAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Como se indicó anteriormente, la etiología de la EII sigue siendo incierta; se cree que es el resultado de una respuesta inmunitaria a la microbiota en los individuos genéticamente susceptibles. Muchos *loci* de susceptibilidad a la EII sugieren una respuesta alterada a los microbios en la enfermedad, pero la causalidad de esta relación no está clara. Las observaciones que apoyan el papel de la microbiota intestinal en la EII incluyen la predisposición a la inflamación de las regiones anatómicas con estasis fecal relativa (íleon terminal y recto), la eficacia de la derivación fecal como tratamiento para la enfermedad de Crohn y la incidencia rápidamente creciente de la EII asociada a nivel mundial con la industrialización y las alteraciones que la acompañan en la dieta y las exposiciones ambientales.<sup>3</sup> La EII se ha asociado a disbiosis, definida como una disminución de la diversidad microbiana intestinal, debido a un cambio en el equilibrio de los microorganismos comensales y potencialmente patógenos o patobiontes (organismos comensales que bajo influencias ambientales o genéticas específicas pueden causar o promover la enfermedad)<sup>4</sup> (figura 26–1).

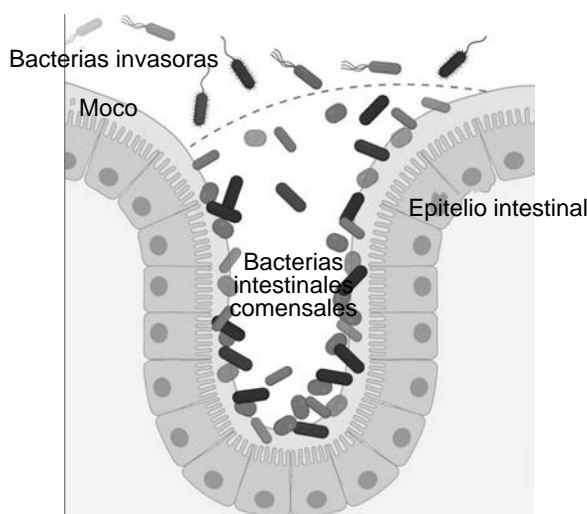
Basado en este concepto fisiopatológico, el uso de TMF para el tratamiento de la EII parece razonable. Un reporte de caso de tratamiento exitoso con TMF en un paciente con CUCI activa a finales de la década de 1980<sup>5</sup> y una serie de casos de Borody y col.<sup>6,7</sup> generaron grandes expectativas sobre este tratamiento para la EII.

Actualmente las heces que se usan para el TMF no están estandarizadas en términos de la selección de donantes (emparentados *vs.* no emparentados), la preparación (fresca *vs.* congelada, aeróbica *vs.* anaeróbica) o la dosis que se administra (dosis únicas *vs.* múltiples).<sup>8</sup> Los estudios de TMF realizados en pacientes con EII han identificado con frecuencia respuestas diferenciales del receptor que se han asociado a variabilidad en las heces del donante.<sup>9,10</sup>

### Colitis ulcerosa crónica idiopática

La mayoría de los ensayos de TMF en la EII se han realizado en pacientes con CUCI.

Hasta el momento se han llevado a cabo diversas series de casos y algunos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que investigan el TMF en la CUCI (cuadro 26–1).



**Figura 26–1.** La enfermedad inflamatoria intestinal se ha asociado a disbiosis, definida como una disminución de la diversidad microbiana intestinal, debido a un cambio en el equilibrio en los microorganismos comensales y potencialmente patógenos o patobiontes.

### Ensayos clínicos aleatorizados de trasplante de microbiota fecal en colitis ulcerosa crónica idiopática

Se han completado hasta la fecha cuatro ECA controlados con placebo, con un total de 277 pacientes con CU, de los cuales 140 (51%) recibieron TMF de donante y 137 (49%) recibieron placebo. En dos de los ECA se utilizó TMF autólogo como placebo y en dos se utilizó agua (con y sin colorante). Todos los ECA incluyeron pacientes con CUCI activa, con enfermedad moderada y evidencia endoscópica de actividad.

El TMF se administró mediante colonoscopia en dos estudios,<sup>11,12</sup> mediante enema en un ECA<sup>10</sup> y por sonda nasoduodenal en otro ECA.<sup>13</sup> Los estudios de Paramsothy y col., y Costello y col. utilizaron heces congeladas de una combinación de donantes sanos no relacionados y no identificados. Rossen y col. utilizaron heces frescas de donantes únicos conocidos o no identificados, y Moayyedi y col. utilizaron heces frescas y congeladas de donantes únicos anónimos. Costello y col. procesaron las heces del donante de forma anaeróbica y los otros tres estudios procesaron las heces de forma aeróbica. Paramsothy y col. y Costello y col. utilizaron glicerol a 10% como agente crioprotector durante la congelación, y Moayyedi y col. utilizaron únicamente agua.

Se logró la remisión en 39 de los 140 pacientes (28%) que recibieron TMF de donantes, en comparación con 13 de 137 (9%) que recibieron placebo (razón de

**Cuadro 26–1. Ensayos clínicos aleatorizados del trasplante de microbiota intestinal en la colitis ulcerosa crónica idiopática**

	Rossen y col. <sup>13</sup>	Moayyedi y col. <sup>10</sup>	Paramsothy y col. <sup>11</sup>	Costello y col. <sup>12</sup>
Pacientes reclutados (TMF donante/placebo)	50 (23/25)	75 (38/37)	81 (41/40)	73 (38/35)
Tipo de placebo	Heces (autólogo)	Agua	Agua (decolorada y con olor)	Heces (autólogo) en salino
Seguimiento final	12 semanas	6 semanas	8 semanas	8 semanas
Gravedad de la enfermedad	SCCAI 4–11 + puntaje endoscópico $\geq$ 1	Índice de Mayo $\geq$ 4 con puntaje endoscópico = 1	Índice de Mayo de 4 a 10	Índice de Mayo de 3 a 10 con puntaje endoscópico $\geq$ 2
Definición de remisión	SCCAI $\leq$ 2 con $\geq$ 1 mejoría en el índice de Mayo endoscópico	Mayo total < 3 con puntaje endoscópico = 0	Mayo total $\leq$ 2 con $\leq$ 1 para sangrado rectal, frecuencia de deposiciones y reducción $\geq$ 1 en el puntaje endoscópico	Mayo total $\leq$ 2 con puntaje endoscópico $\leq$ 1
Definición de remisión clínica	SCCAI $\leq$ 2	No reportado	Índice de Mayo $\leq$ 1 para sangrado rectal más frecuencia de las deposiciones	SCCAI $\leq$ 2
Definición de respuesta clínica	$\geq$ 1.5 de reducción del SCCAI	$\geq$ 3 reducción en el índice de Mayo	$\geq$ 3 reducción del índice de Mayo o $\geq$ 50% de reducción del puntaje basal para sangrado rectal más frecuencia de las deposiciones	$\geq$ 3 de reducción en el índice de Mayo
Inducción a la remisión (TMF donante vs. placebo)	7/23 (30%) vs. 5/25 (20%); P = 0.51	9/38 (24%) vs. 2/37 (5%); P = 0.03	11/41 (27%) vs. 3/40 (8%); P = 0.02	12/38 (32%) vs. 3/35 (9%); P < 0.01
Inducción a la remisión clínica (TMF donante vs. placebo)	7/23 (30%) vs. 8/25 (32%); P = 1.0	No reportado	18/41 (44%) vs. 8/40 (20%); P = 0.02	19/38 (50%) vs. 6/35 (17%); P < 0.01
Respuesta clínica (TMF donante vs. placebo)	11/23 (48%) vs. 13/25 (52%); P = 0.58	15/38 (39%) vs. 9/37 (24%) P = 0.16	22/41 (54%) vs. 9/40 (23%) P < 0.01	21/38 (55%) vs. 7/35 (20%); P < 0.01

SCCAI: índice simplificado de la actividad clínica de la colitis (puntuación de 0 a 19).<sup>34</sup> TMF: trasplante de microbiota fecal. Tomado de la referencia 35.

momios [OR] 3.67; índice de confianza [IC] 95% de 1.82 a 7.39;  $p < 0.01$ ). No hubo características clínicas consistentemente asociadas a la remisión. Se consiguió una respuesta clínica en 69 de 140 pacientes (49%) que recibieron TMF de donante, en comparación con 38 de 137 (28%) que recibieron placebo (OR 2.48; IC 95% de 1.18 a 5.21;  $p = 0.02$ ). La remisión endoscópica, definida como un puntaje endoscópico de Mayo = 0 se consiguió en 20 de 140 (14%) que recibieron TMF de donante, en comparación con siete de 137 (5%) de los que recibieron placebo (OR 2.69; IC 95% de 1.07 a 6.74;  $p = 0.04$ ).

El estudio de Moayyedi y col. encontró que los pacientes con CUCI durante menos de un año de evolución tenían más probabilidades de entrar en remisión después de la donación. El estudio de Rossen y col. fue suspendido anticipadamente, debido a un análisis interino de futilidad; su poder estadístico se había calculado para detectar un efecto del tratamiento de 70%. Este estudio no mostró diferencias significativas entre los grupos de donante y placebo en el análisis por intención de tratar (30.4 vs. 20%) ( $p = 0.51$ ). Los otros tres estudios demostraron un beneficio estadísticamente significativo del TMF de donante sobre el placebo para la inducción de la remisión en la CUCI. Estos resultados contradictorios podrían explicarse por las múltiples diferencias en el diseño de los estudios, incluidos el tipo y la frecuencia de la aplicación del TMF, la definición de remisión y los diferentes procedimientos simulados como placebo. Especialmente el procesamiento de las propias heces del paciente y su administración como placebo de un TMF autólogo, como lo realizaron Rossen y col., lleva a cuestionarse si este procedimiento es un verdadero placebo, ya que probablemente resultaría en un cambio de la microbiota intestinal en el paciente. La eficacia del TMF en la CUCI en los estudios plantea muchas preguntas acerca de posibles explicaciones. Una posible respuesta es el uso de diferentes protocolos de TMF en los estudios. Los estudios que realizaron TMF repetidos tuvieron tasas de éxito más altas que los estudios con una sola o pocas aplicaciones de TMF.

### **Composición y cambios de la microbiota intestinal antes y después del trasplante de microbiota fecal**

En el estudio de Rossen y col. se observó que, en comparación con los donantes, los pacientes con CUCI antes del TMF presentaban una abundancia significativamente menor de miembros de los grupos *Clostridium* IV, XIVa y XVIII y una mayor abundancia de *Bacteroidetes*, *Bacilli*, *Proteobacteria* y los grupos *Clostridium* IX y XI. No se observaron diferencias en la diversidad microbiana de las heces de los pacientes con CUCI y los donantes al inicio; sin embargo, el índice de diversidad de Shannon para los pacientes con CUCI que respondieron aumentó significativamente después del TMF. Además, mediante el análisis de redundancia se demostró que la composición de la microbiota intestinal después del

TMF en los respondedores se desplazó hacia la de los donantes sanos a las 12 semanas. Este cambio fue dado principalmente por la recuperación de los grupos *Clostridium* IV, XIVa y XVIII y la reducción de *Bacteroidetes*. Los pacientes del estudio de Rossen y col. tuvieron un seguimiento de un año en busca de factores predictores de respuesta en un estudio posterior.<sup>14</sup> Se encontró que los pacientes con CUCI con una microbiota pobre en los grupos *Clostridium* IV y XIVa y ricos en *Bacteroidetes* y *Proteobacteria* presentaban una respuesta sostenida deficiente al TMF, a menos que recibieran un TMF exitoso de un donante rico en los grupos *Clostridium* IV y XIVa. Las especies de *Clostridium* constituyen uno de los grupos de bacterias más ricas y se componen principalmente de los grupos IV, XIVa y XVIII.<sup>15</sup> Están fuertemente involucrados en el mantenimiento de la función intestinal al producir ácidos grasos de cadena corta, como el butirato, que es esencial como combustible para los colonocitos. La producción de ácidos grasos de cadena corta se asocia a efectos metabólicos beneficiosos, además de que parecen tener un papel en la modulación de la respuesta inmunitaria del huésped.<sup>16</sup> El estudio de Moayyedi y col. identificó un donante particular que presentaba una microbiota enriquecida para la familia *Lachnospiraceae* y los géneros *Ruminococcus*. El TMF de este donante se asoció a la mayoría de los casos de CUCI que alcanzaron la remisión (7/9, 78%), por lo que se le denominó como un superdonante. En este estudio se comparó la similitud entre la cohorte después del TMF y sus respectivos donantes, y se observó que el grupo de TMF era más similar a su donante que a una muestra fecal de control. Paramsothy y col. encontraron que los pacientes que alcanzaron la remisión tenían una mayor diversidad de la microbiota intestinal tanto al inicio como después del TMF. En este estudio, el logro de la remisión después del TMF se asoció a ganancias de *Ruminococcus*, *Clostridium* grupos IV y XVIII, *Barnesiella* spp., *Blautia* spp., *Dorea* spp. y *Parabacteroides* spp. Por el contrario, la presencia de *Fusobacterium* spp. y *Sutterella* spp. después del TMF se asoció a la no remisión.

## Enfermedad de Crohn

Los datos del uso de TMF para el tratamiento de la EC son muy escasos actualmente. Existen estudios de casos aislados o series de casos que han mostrado un efecto positivo del tratamiento con TMF en la EC.<sup>17-22</sup> En un estudio no controlado, abierto, se describió el efecto del TMF en nueve pacientes pediátricos (de 12 a 19 años) con EC activa de leve a moderada.<sup>21</sup> Los pacientes recibieron TMF preparado a partir de las heces de sus padres por sonda nasogástrica, con un seguimiento a las 2, 6 y 12 semanas. Siete de los nueve pacientes estaban en remisión clínica en la semana 2, con una disminución de la puntuación de actividad de la enfermedad, el nivel de proteína C reactiva y la calprotectina. Sin embargo, el

efecto fue transitorio, ya que sólo cinco pacientes permanecieron en remisión a las 12 semanas. Otro estudio piloto prospectivo incluyó a 30 pacientes con EC activa que recibieron TMF administrado en el intestino medio junto con mesalazina.<sup>20</sup> Después del TMF la mejoría clínica general y las tasas de remisión clínica al mes fueron de 86.7 y 76.7%, respectivamente. El seguimiento a los 15 meses mostró una remisión clínica sostenida con mejoría de los marcadores biológicos. Aunque estos estudios no fueron controlados, los resultados son impresionantes. Recientemente se publicó un ensayo piloto aleatorizado y controlado con TMF simulado o *sham* en la EC.<sup>23</sup>

Este estudio se realizó en 21 pacientes con EC que se encontraban en remisión de la enfermedad por corticosteroides, y el objetivo principal fue la implantación/colonización de los pacientes con EC con la microbiota de los donantes a la sexta semana. Ningún paciente alcanzó el objetivo principal y, aunque no fue estadísticamente significativo, se observó una tasa más alta de remisión clínica sin esteroides en el grupo de TMF que en el grupo simulado. También se encontró un beneficio significativo del TMF con respecto a los valores del índice endoscópico de gravedad de la EC y la proteína C reactiva. En particular, la ausencia de colonización de la microbiota del donante se asoció al la falta de mantenimiento de la remisión clínica.

Debido al pequeño número de casos tratados con TMF hasta la fecha, con tipos muy diferentes de pacientes, no es posible interpretar la efectividad del TMF en la EC actualmente.

## Reservoritis

Otra indicación potencial del uso del TMF es la reservoritis. Los pacientes con CUCI que son sometidos a colectomía pueden desarrollar inflamación de la bolsa ileal creada quirúrgicamente, una condición conocida como reservoritis. Aunque se crea a partir de tejido del intestino delgado, la microbiota de la bolsa se asemeja con frecuencia a la del colon.<sup>24</sup> Sin embargo, al igual que la CUCI, los pacientes con reservoritis pueden tener una microbiota del reservorio distinta a la de los pacientes sin inflamación activa. Esto sugiere que el TMF también podría ser un tratamiento para la reservoritis. Se han reportado casos aislados con resultados positivos.<sup>25</sup> Sin embargo, una serie de casos de ocho pacientes con reservoritis crónica que recibieron TMF administrado por sonda nasogástrica no mostró ningún efecto clínico.<sup>26</sup>

Una limitación clave en el TMF para la reservoritis es el tamaño de la bolsa, que puede limitar el injerto de la microbiota del donante. Debido a los datos limitados del TMF en la reservoritis, en la actualidad no es posible sacar conclusiones en cuanto a su uso.

## SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL

Existen datos limitados respecto a la seguridad a largo plazo del TMF. La mayoría de los datos de seguridad provienen de estudios en infección por *Clostridium difficile* (ICD).<sup>8,27</sup> En general, el TMF parece ser relativamente seguro en los pacientes que reciben terapia inmunosupresora.<sup>28</sup> La tasa de eventos adversos graves en los pacientes con EII parece ser mayor con la administración del TMF en el tracto gastrointestinal superior. Se ha descrito neumonía por aspiración tras los vómitos surgidos después de la aplicación mediante una sonda nasoyeyunal.<sup>29</sup> También se presentó fiebre en un número significativo de pacientes con EII después de la administración del TMF en el tracto gastrointestinal superior.<sup>13,29,30</sup> También se ha presentado fiebre, pero con menos frecuencia, en la administración del TMF por colonoscopia.<sup>31</sup> En el estudio de Moayyedi y col. se observaron inflamación colónica focal y absceso rectal, lo que parecía estar más relacionado con los enemas repetidos como procedimiento que con el TMF en sí mismo, ya que esto también se apreció en el grupo de placebo.

Se ha descrito un empeoramiento de la EII después del TMF.<sup>11,32,33</sup> Esto se observó principalmente cuando se utilizó el TMF para el tratamiento de la ICD en la EII, en el que hasta 26% de los pacientes presentaron un brote de la EII.<sup>32,33</sup> Se han reportado casos de ICD en los pacientes con EII que recibieron TMF,<sup>10</sup> pero no está claro si esto fue causado por el propio TMF, ya que los donantes particulares dieron negativo para *Clostridium difficile*. Además, es necesario poner en perspectiva un caso de bacteremia por *Escherichia coli* en un paciente con EC después del TMF, ya que se había observado bacteremia múltiple antes del TMF en este paciente. Los efectos secundarios potenciales del TMF son la transferencia de microorganismos patógenos aún desconocidos en las heces y la activación de procesos inmunitarios, metabólicos o neoplásicos no deseados en el organismo receptor.

## CONCLUSIONES

El tratamiento de la EII con materia fecal se ha intentado durante más de 2 000 años. Todos los datos disponibles hasta hace poco no estaban controlados. Sin embargo, el interés renovado en el microbioma intestinal como modificador de la enfermedad humana ha llevado a ensayos controlados aleatorizados que utilizan trasplante fecal en los pacientes con EII. La mayoría de los datos disponibles sobre el TMF en la EII pertenecen a la CUCI. La eficacia del TMF en los pacien-

tes con CUCI se ha evaluado en cuatro estudios controlados aleatorizados publicados, los cuales tenían como objetivo inducir la remisión. Tres estudios demostraron la superioridad del TMF vs. el placebo y uno no mostró diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. Sin embargo, incluso en los estudios que demostraron superioridad del TMF, la diferencia en comparación con el placebo fue moderada, a pesar de múltiples administraciones de TMF. Estos resultados sugieren que apuntar sólo a la microbiota intestinal podría no ser suficiente en la EII. Además se desconoce el momento ideal para realizar un TMF en la EII, aunque existen algunos argumentos que sugieren que realizar un TMF en los pacientes que ya lograron la remisión podría ser más apropiado que durante un brote activo. Se requieren más investigaciones acerca de la composición ideal de la microbiota y las condiciones del TMF, como la vía y la intensidad de la administración, para tratar la CUCI y la EC.

## REFERENCIAS

1. **Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al.:** Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population-based studies. *Lancet* 2018;390:2769–2778.
2. **Cammarota G, Ianiro G, Tilg H et al.:** European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut* 2017;66:569–580.
3. **Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT:** Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14:573–584.
4. **Chow J, Tang H, Mazmanian SK:** Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Curr Opin Immunol* 2011;23:473–480.
5. **Bennet JD, Brinkman M:** Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989;1:164.
6. **Borody TJ, George L, Andrews P et al.:** Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989;150:604.
7. **Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O:** Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:42–47.
8. **Kelly CR, Kahn S, Kashyap P et al.:** Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology* 2015;149:223–237.
9. **Khanna S, Vázquez BY, González A et al.:** Changes in microbial ecology after fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection affected by underlying inflammatory bowel disease. *Microbiome* 2017;5:55.
10. **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;149:102–109e6.
11. **Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO et al.:** Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:1218–1228.
12. **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;321:156–164.



13. **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: 110–118.
14. **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: 1877–1889.
15. **Collins MD, Lawson PA, Willems A et al.:** The phylogeny of the genus *Clostridium*: proposal of five new genera and eleven new species combinations. *Int J Syst Bacteriol* 1994;44: 812–826.
16. **Parada VD, De la Fuente MK, Landskron G et al.:** Short chain fatty acids (SCFAs)–mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Front Immunol* 2019;10:277.
17. **Kao D, Hotte N, Gillevet P, Madsen K:** Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn’s colitis and the associated changes in fecal microbial profile. *J Clin Gastroenterol* 2014;48:625–628.
18. **Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN et al.:** Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn’s disease. *World J Gastroenterol* 2013;19:7213–7216.
19. **Colman RJ, Rubin DT:** Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014;8:1569–1581.
20. **Cui B, Feng Q, Wang H et al.:** Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn’s disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:51–58.
21. **Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G et al.:** Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn’s disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21: 556–563.
22. **He Z, Li P, Zhu J et al.:** Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn’s disease complicated with inflammatory mass. *Sci Rep* 2017;7: 4753.
23. **Sokol H, Landman C, Seksik P et al.:** Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn’s disease: a pilot randomized controlled study. *Microbiome* 2020;8:12.
24. **Zella GC, Hait EJ, Glavan T et al.:** Distinct microbiome in pouchitis compared to healthy pouches in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:1092–1100.
25. **Fang S, Kraft CS, Dhere T et al.:** Successful treatment of chronic pouchitis utilizing fecal microbiota transplantation (FMT): a case report. *Int J Colorectal Dis* 2016;31:1093–1094.
26. **Landy J, Walker AW, Li JV et al.:** Variable alterations of the microbiota, without metabolic or immunological change, following faecal microbiota transplantation in patients with chronic pouchitis. *Sci Rep* 2015;5:12955.
27. **Gough E, Shaikh H, Manges AR:** Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011;53:994–1002.
28. **Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M et al.:** Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014;109: 1065–1071.
29. **Vermeire S, Joossens M, Verbeke K et al.:** Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10: 387–394.

30. **Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A et al.:** Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1620–1630.
31. **Kump PK, Grochenig HP, Lackner S et al.:** Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2155–2165.
32. **Khoruts A, Rank KM, Newman KM et al.:** Inflammatory bowel disease affects the outcome of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1433–1438.
33. **Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z et al.:** The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes* 2017;8:574–588.
34. **Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, Allan RN:** A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29–32.
35. **Costello SP, Soo W, Bryant RV, Jairath V, Hart AL et al.:** Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:213–224.



---

## Trasplante de médula ósea en la enfermedad de Crohn refractaria

---

*Keyla Villa Ovalles, Ivelisse Jiménez, Sócrates Bautista*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología conformada por la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn (EC) cuya etiología es parcialmente conocida, involucra alteraciones genéticas de gran importancia que predisponen al individuo vulnerable al desarrollo de la enfermedad.<sup>1</sup> El presente capítulo se concentra en los avances de la terapia dirigida a la enfermedad de Crohn refractaria a otros tratamientos convencionales, incluidos los pacientes que no califican para cirugía para el manejo de las complicaciones, haciendo cita de estudios que recomiendan el uso de estos manejos.

La EC puede afectar cualquier zona del tracto gastrointestinal, de forma transmural y alternando zonas, y con frecuencia se asocia a manifestaciones inmunitarias.

Las manifestaciones que predominan son el dolor abdominal y la diarrea, de manera que pueden afectar gravemente la calidad de vida de los pacientes. Esta enfermedad afecta a la población joven, con un pico hacia la quinta y la sexta décadas de la vida. Las evidencias actuales sugieren que es consecuencia de una alteración del equilibrio del sistema inmunitario de la mucosa intestinal en individuos genéticamente predispuestos y bajo la influencia de determinados factores ambientales.<sup>2</sup>

La prevalencia excedió 0.3% de la población de Asia, América del Norte, Oceanía y Europa, y su incidencia va en aumento, según los estudios de cohortes y transversales de todos los países de América Latina y el Caribe; por ejemplo,

en Brasil la EC se incrementó de 0.08 por cada 100 000 personas al año en 1988 a 0.68 por cada 100 000 entre 1991 y 1995, y a 5.5 por 100 000 personas al año en 2015.<sup>3</sup>

Esta condición clínica ha producido un creciente impacto y un interés en la práctica médica habitual, así como un rápido desarrollo del manejo de técnicas de diagnóstico y terapéuticas.<sup>3</sup>

Es importante resaltar que las terapias actuales para la EC no son curativas, sino que permiten lograr la remisión de la enfermedad, en algunos casos durante un largo tiempo, como ocurre con diferentes fármacos biológicos, con los que se han confirmado remisiones en los ensayos fase III de hasta 72% en la semana 92 de mantenimiento (IMUNITI).<sup>4</sup>

Adicionalmente, a pesar del potencial de proveer un buen control, estos pacientes pueden sufrir recaídas, por lo que se reportan hasta 20% de hospitalizaciones al año y la necesidad de cirugía en la mitad de los pacientes durante los primeros 10 años después del diagnóstico.<sup>5</sup> Alrededor de un tercio de los pacientes manifiestan falta de respuesta primaria y 50% falla secundaria a las terapias biológicas; una cantidad no despreciable (alrededor de 25%) de pacientes manifiestan intolerancia y refractariedad, influidas por la extensión o la localización de las lesiones, que predisponen a que no sean buenos candidatos para la cirugía, la cual forma parte del arsenal terapéutico en más de 45% de los casos y en ocasiones es correctiva de la enfermedad.<sup>6</sup>

Los principales objetivos del manejo de la EC son lograr la remisión clínica, controlar los síntomas y llevar a la curación endoscópica y radiológica de las lesiones intestinales para así cambiar el curso progresivo de la enfermedad. Hoy en día se persigue también la curación histológica para alcanzar una buena calidad de vida y una reducción de la discapacidad a largo plazo.

La necesidad de nuevas herramientas terapéuticas para los pacientes con enfermedad de Crohn refractaria ha llevado a la búsqueda de novedosas estrategias potenciales en el campo de la inmunoterapia.

Se han demostrado la viabilidad y la eficacia del autotrasplante de células madre, pero su aplicación clínica está limitada por la exigencia del protocolo para llevarla a cabo.<sup>7</sup>

Dada la condición de un subgrupo de pacientes a los que no se les puede ofrecer un tratamiento quirúrgico como alternativa válida, por ejemplo, aquellos con múltiples estenosis, fístulas enteroentéricas, fístulas rectovaginales, etc., se ha motivado la implementación de la terapia celular, que en condiciones ideales debería poder alterar el curso natural de la enfermedad.

La terapia celular tiene el objetivo de intentar restablecer el sistema inmunitario y se considera como una opción de tratamiento para los pacientes con EC refractaria.<sup>8</sup> La terapia con células desde sus inicios ha mostrado resultados esperanzadores, además de que múltiples estudios sugieren que el efecto inmunomodu-

lador con células madre puede reducir la inflamación y la lesión tisular en los pacientes con EII.

Jáuregui Amezaga y col. evaluaron el autotrasplante de células madre hematopoyéticas como tratamiento de segunda línea para los pacientes con EC grave refractarios, así como la viabilidad y la toxicidad de la misma.<sup>9</sup>

## **TERAPIAS DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

A través del desarrollo de múltiples ensayos la terapia con células madre hematopoyéticas ha demostrado ser un tratamiento prometedor para los pacientes con EC grave que no responden a las terapias convencionales,<sup>10</sup> como la azatriopina, el inhibidor del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y las nuevas moléculas destinadas a ser usadas ante el fracaso del anti-TNF. Con la aplicación del trasplante de células madre se ha revolucionado el manejo de la EC.

Las células madre se definen como células indiferenciadas, cuya característica hace atractiva su aplicación clínica por la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en tejidos o células específicas de un órgano determinado, con efectos inmunomoduladores.

El interés en desarrollarlas para el tratamiento de las enfermedades graves y refractarias mediadas inmunitariamente, incluida la EC, se ha incrementado en los últimos años.

En el planteamiento para su aplicación se reconocen dos líneas de tratamiento: la terapia con células madre y las terapias basadas en el uso de células inmunitarias tolerogénicas (dendríticas y T reguladoras). La inquietud que ha despertado esta terapia se destaca en las propiedades biológicas de estas células y se ha evidenciado la capacidad inmunomoduladora.

El trasplante con células madre hematopoyéticas consiste en restablecer el sistema inmunitario luego de administrar una quimioterapia que elimina los linfocitos T autorreactivos y las células de memoria para crear una nueva estirpe de linfocitos tolerantes.<sup>11</sup>

En la médula ósea coexisten dos tipos de células madre: las hematopoyéticas y las mesenquimales, que forman parte de la matriz estructural, contribuyen a la hematopoyesis y tienen la capacidad de diferenciarse en varias estirpes celulares. Las células progenitoras hematopoyéticas se caracterizan por expresar las glicoproteínas CD34<sup>+</sup> o CD133<sup>+</sup>, o ambas, y se encuentran en la médula ósea, la sangre periférica, el cordón umbilical y la placenta.<sup>10</sup>

En cuanto a las células mesenquimales, la Sociedad Internacional de Terapia Celular ha postulado criterios para definir las, los cuales incluyen la adherencia

al plástico de cultivo, la expresión de CD105, CD73 y CD90, la falta de expresión de marcadores hematopoyéticos y la capacidad para diferenciarse en osteoblastos, adipocitos y condrocitos.

## TIPOS DE TRASPLANTE

### Trasplante de progenitores hematopoyéticos

En la literatura se registra un primer caso de trasplante de médula ósea en una mujer de 41 años de edad a la que se le diagnosticó EC en 1970 y fue tratada con ciclos de esteroides en las recaídas y con sulfasalazina. Años más tarde fue sometida a una colectomía parcial y en 1992 fue sometida al trasplante de médula ósea por un linfoma no Hodgkin. En el seguimiento en los primeros seis meses se evidenció que no recayó por la enfermedad de Crohn y no requirió terapia adicional para la EC,<sup>12</sup> lo cual despertó el interés en seguir indagando acerca de la aplicación y la efectividad de esta terapia. El uso clínico del trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) como tratamiento específico de las enfermedades mediadas por la inmunidad comenzó a finales de 1990, tras la evidencia del caso citado y como resultado de décadas de experimentación en modelos animales y en la observación de remisiones sostenidas de dichas enfermedades en los pacientes con trasplante por un proceso maligno intercurrente.<sup>6</sup>

En las últimas cuatro décadas se han logrado avances importantes en el desarrollo de nuevos fármacos quimioterapéuticos, el reconocimiento de sus características y la recolección y la manipulación de las células madre hematopoyéticas en sangre periférica para acortar el tiempo de reconstitución medular.<sup>13</sup>

En 1997 un comité internacional formado por miembros del *European Blood and Marrow Transplantation Group* (EBMT) estableció las directrices acerca de las indicaciones y los protocolos de trasplante para el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas, las cuales fueron actualizadas en 2012.<sup>6</sup>

El TPH autólogo se ha empleado como tratamiento de rescate en los pacientes con EC refractaria, con resultados medibles. Debido a la elevada frecuencia de recidiva de la EC tras un periodo de más de tres meses de seguimiento posterior al trasplante, 61% de los pacientes no tuvieron la necesidad de un tratamiento adicional y aquellos que presentaron recidiva recibieron anti-TNF, con lo que se logró la remisión en 80% de los casos.<sup>13</sup> Esto obliga a determinar los factores de predicción de recidiva o incluso la posibilidad de introducir estrategias terapéuticas preventivas para un mejor control de los pacientes.

Para ello están las guías clínicas del *Autoimmune Diseases Group* (EBMT), que establecen que, en contraste con el alogénico, el trasplante autólogo es de

elección y es considerado como una opción terapéutica en los pacientes que padezcan enfermedades inmunomediadas refractarias al tratamiento convencional, con la condición de que los pacientes candidatos deben ser referidos a centros con equipos multidisciplinarios y con experiencia específica en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas, y que dispongan de una acreditación por parte del *Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy* o un organismo similar. Siempre que sea posible, el TPH debe ser realizado en el contexto de un estudio clínico fase II o fase III, y en ausencia de estudios clínicos disponibles el TPH puede ser considerado como una opción clínica tras la discusión multidisciplinaria de cada caso.<sup>6</sup>

### **Trasplante de progenitores hematopoyéticos: mecanismo de acción**

Aunque el mecanismo de acción no está del todo establecido,<sup>15</sup> teóricamente la quimioterapia empleada durante el TPH autólogo y su posterior reinfusión permite regenerar un nuevo número de células T policlonales, induce la formación de células T reguladoras derivadas del timo, restaura la tolerancia periférica a los autoantígenos (en el caso de la EC quizá la tolerancia a los antígenos bacterianos) y elimina las células productoras de autoanticuerpos. Con esto se hacen posibles los cambios inespecíficos derivados del uso de citotóxicos y la “reeducción” del sistema inmunitario hacia un perfil de inmunotolerancia.<sup>15</sup> Por otra parte, el trasplante alogénico añade a los mecanismos de acción descritos la corrección de la predisposición genética a padecer la enfermedad mediante la infusión de células procedentes de un donante sano.<sup>6</sup> El TPH puede ser alogénico si las células trasplantadas provienen de otro individuo, consanguíneo o no, y autólogo cuando proceden del mismo individuo. El trasplante autólogo es el más utilizado en la EII, puesto que el trasplante alogénico se asocia a elevadas morbilidad y mortalidad, que oscilan entre 15 y 30%, consideradas demasiado altas para justificar este tipo de trasplante en patologías no malignas. El trasplante autólogo se puede realizar con un régimen de acondicionamiento mieloablativo o no mieloablativo.<sup>16</sup> En el primero se utilizan tratamientos específicos que destruyen la médula ósea, provocando una insuficiencia medular que se revierte al reinfundir las células madre hematopoyéticas. En el régimen no mieloablativo se puede producir la recuperación hematopoyética sin la infusión de las células madre; sin embargo, el trasplante posterior acorta la mielosupresión inducida por la quimioterapia.

### **Fases requeridas para el desarrollo de trasplante de progenitores hematopoyéticos**

Para lograr la adecuada obtención y manipulación de las células se estipulan diferentes fases que serán necesarias para el correcto resultado de la terapia.



## **Movilización**

Debido a la complejidad de llevar a cabo la extracción de las células necesarias para el trasplante de células, se ha demostrado una mayor efectividad con la combinación de la quimioterapia mielosupresora y luego la administración de citocinas. Se logra llevando a cabo la estimulación, la producción y la liberación de células madre a la sangre periférica mediante el uso de quimioterapia y factores de crecimiento hematopoyéticos. El régimen más usado en la EC es la combinación de ciclofosfamida en dosis de 1.5 g/m<sup>2</sup> y factor estimulante de colonias de granulocitos.<sup>17</sup>

## **Aféresis**

Esta fase se lleva a cabo luego de la movilización. Se recolectan las células madre movilizadas desde la médula ósea hasta la sangre periférica. Con esta técnica se logra una muestra hasta 10 veces mayor que la obtenida de la médula ósea.

## **Criopreservación**

En esta fase, luego de lograr la aféresis, las células madre recolectadas son congeladas y almacenadas mediante el empleo de sustancias nutritivas para evitar la muerte celular. Es un procedimiento exclusivo para los trasplantes autólogos.<sup>18</sup>

## **Acondicionamiento**

En esta fase son aplicadas altas dosis de quimioterapia, habitualmente ciclofosfamida y anticuerpos antilinfocitos, para eliminar el estado inmunitario preexistente del paciente y crear un espacio en la cavidad medular para que proliferen las células madre trasplantadas.

El trasplante autólogo se puede realizar con un régimen de acondicionamiento mieloablatoivo o no mieloablatoivo.<sup>19</sup> Se prefiere el régimen no mieloablatoivo, ya que la mortalidad relacionada con este tratamiento puede ser menor de 1% o nula para las enfermedades no malignas. El EBMT recomienda tres regímenes de acondicionamiento: de intensidad alta, intermedia y baja. En el caso de EC se recomienda el régimen intermedio, que consiste en la combinación de ciclofosfamida a razón de 200 mg/kg con globulina antitumoral equina o de conejo, o seroterapia antilinfocitos T.<sup>10</sup>

## **Trasplante**

Es la última fase, y consiste en la infusión de las células madre hematopoyéticas a través de un catéter venoso central. Si el trasplante es autólogo las células madre

son descongeladas para luego ser reinfundidas. En el trasplante alogénico las células se infunden inmediatamente después de la aféresis del donante.<sup>13</sup>

## Trasplante de células mesenquimales

El desarrollo de esta terapia ha demostrado seguridad y eficacia en los diferentes ensayos realizados. La administración de células mesenquimales es segura y permite alcanzar una respuesta clínica positiva.<sup>20</sup>

Las células mesenquimales se obtienen de tejido conectivo, incluyendo la médula ósea y el tejido adiposo.

Su aplicación en la clínica se ha incrementado y está dada por la ventaja de poseer un fenotipo no inmunogénico, por lo que en los trasplantes alogénicos podría no requerir inmunosupresión previa, lo que permite reducir el riesgo de procesos infecciosos oportunistas postrasplante.

Las células mesenquimales tienen la capacidad de diferenciarse en múltiples estirpes celulares; su relativa facilidad para expandirse en cultivo y sus propiedades inmunomoduladoras hacen que este tipo de células madre sean una fuente prometedora para promover la regeneración de tejidos dañados *in vivo*.

La evidencia de que las células mesenquimales obtenidas de tejido adiposo ejercen un efecto inmunosupresor *in vitro* ha hecho su aplicación más atractiva; inhiben la proliferación celular periférica de células mononucleares y la producción de interferón gamma, aumentando la secreción de interleucina 10.

También las células mesenquimales procedentes del tejido adiposo ofrecen la ventaja de ser adquiridas más fácilmente que otras células mesenquimales del estroma, lo cual hace más aceptable su aplicación.<sup>21</sup>

Este tipo de trasplante ha sido aplicado tanto en la EC luminal refractaria como en el tratamiento de la EC perianal fistulizante.

El estudio ADMIRE<sup>22</sup> aleatorizó a 212 pacientes con EC perianal fistulizante compleja y refractaria a los tratamientos convencionales, sin efectos adversos importantes. Tras un año de tratamiento se mantuvieron en remisión una alta proporción de pacientes tratados con células mesenquimales, sin necesidad de requerir ningún tratamiento adicional.<sup>23</sup>

Las propiedades biológicas únicas de las células madre, su capacidad de autorrenovación y de regeneración de tejidos y sistemas de órganos, y su potencia inmunomoduladora han desembocado en un campo de investigación apasionante y novedoso. Así, se ha evaluado la eficacia de la administración sistémica de células mesenquimales autógenas para el tratamiento de la EC luminal,<sup>24</sup> la inyección local de células mesenquimales alogénicas en la EC perianal,<sup>25</sup> la administración intraperitoneal de células dendríticas tolerogénicas<sup>26</sup> o la administración intravenosa de células T reguladoras para la EC luminal.<sup>27</sup>

## TERAPIAS TOLEROGÉNICAS

En las patologías mediadas por la inmunidad, incluida la EC, se han evaluado diversos acercamientos a la terapia celular, logrando una mayor seguridad y una menor toxicidad. El tratamiento encaminado a recuperar la tolerancia perdida de la flora intestinal en la EC parece ser razonable.

Se han desarrollado dos líneas básicas de investigación, que incluyen el uso de células T reguladoras y el de células dendríticas tolerogénicas, aunque hasta el momento sólo se dispone de datos preliminares derivados del estudio de seguridad.

### Células T reguladoras

Las células T reguladoras específicas para ovoalbúmina (ova T-reg) fueron evaluadas en un estudio fase I y fase II en 20 pacientes con EC refractaria. Las células fueron obtenidas de células mononucleares de cada paciente y administradas por vía endovenosa. Se evidenció reducción del índice de actividad de la EC  $< 150$ . Este estudio no pudo brindar conclusiones definitivas, debido al reducido número de pacientes y a que no hubo control con placebo. Se apreciaron pocos efectos secundarios relacionados con la actividad de la EC.<sup>13,27</sup>

### Células dendríticas tolerogénicas

Son células del sistema inmunitario, potentes presentadoras de antígenos. Poseen una gran flexibilidad, gracias a la cual pueden participar en el desarrollo de la respuesta inmunitaria, así como en la inducción a la tolerancia.

Su inmunogenicidad ha permitido el desarrollo de terapias antígenoespecíficas contra enfermedades infecciosas y cáncer en los últimos años.<sup>26</sup>

Las células dendríticas pueden adquirir un perfil tolerogénico y no expresar el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC-II) ni las moléculas coestimuladoras de las células T, evitando la activación de la respuesta inmunitaria del huésped, lo que las convierte en potenciales opciones para el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas.

Estas células han sido administradas en tres ensayos clínicos: uno en diabetes mellitus tipo 1,<sup>28</sup> otro en artritis reumatoide y otro más en EC refractaria.

En el estudio de la EC refractaria los pacientes incluidos recibieron por vía intraperitoneal células dendríticas tolerogénicas obtenidas *ex vivo* a partir de monocitos periféricos autólogos. En cuanto a los efectos obtenidos, se aprecian res-

puesta clínica y remisión mantenida, con evidencia en los índices de la calidad de vida y endoscópicos, sin efectos secundarios significativos.<sup>13,26</sup>

Estos resultados han despertado el interés de continuar desarrollando investigaciones y estudios para evaluar el beneficio clínico y optimizar la terapia, determinando la mejor vía de administración y la dosis adecuada, para definir los cambios inmunitarios derivados del tratamiento.

## **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS TERAPIAS**

Por la complejidad de la terapia de trasplante, en especial el TPH en la enfermedad de Crohn, la morbilidad asociada es elevada.

Se estima que la mortalidad va de 2 a 3%, y el riesgo se relaciona con la experiencia del centro para ejecutar esta terapia.<sup>13,29</sup>

Se estipula que la mortalidad está influida por diversos factores, incluyendo la selección de pacientes.<sup>10</sup>

Durante el procedimiento los efectos secundarios más frecuentes son las infecciones bacterianas y la fiebre neutropénica. Tras el trasplante el efecto más frecuente es la primoinfección o la reactivación por virus, sobre todo el de Epstein-Barr y los citomegalovirus, lo que hace necesario el monitoreo continuo de la carga viral de manera cuantitativa al menos durante tres meses tras el trasplante o hasta la reconstitución inmunitaria de CD4. Se debe tener la sospecha diagnóstica ante la aparición de fiebre sin un foco infeccioso claro.<sup>30</sup>

### **Seguridad del trasplante de células mesenquimales**

Ha sido demostrada en los diferentes estudios. En un ensayo realizado con células mesenquimales obtenidas de cordón umbilical después de un año de seguimiento se demostró la disminución de los índices de actividad de la EC (CDAI y Harvey-Bradshaw, y la reducción de las dosis de corticosteroides en el grupo control, en comparación con el placebo, con un valor estadístico significativo.

Cuatro pacientes desarrollaron fiebre después de la infusión de células. No se observaron eventos adversos graves.

La colonoscopia mostró un índice de actividad menor en el grupo que recibió el trasplante de  $9.2 \pm 1.5$  y  $3.4 \pm 1.2$  antes del tratamiento y en el seguimiento de 12 meses, respectivamente.

La seguridad demostrada en este ensayo por la aplicación de la terapia fue significativa, con pocos efectos adversos; por ejemplo, cuatro pacientes experimentaron fiebre después de la infusión, que se alivió después del tratamiento sintomá-

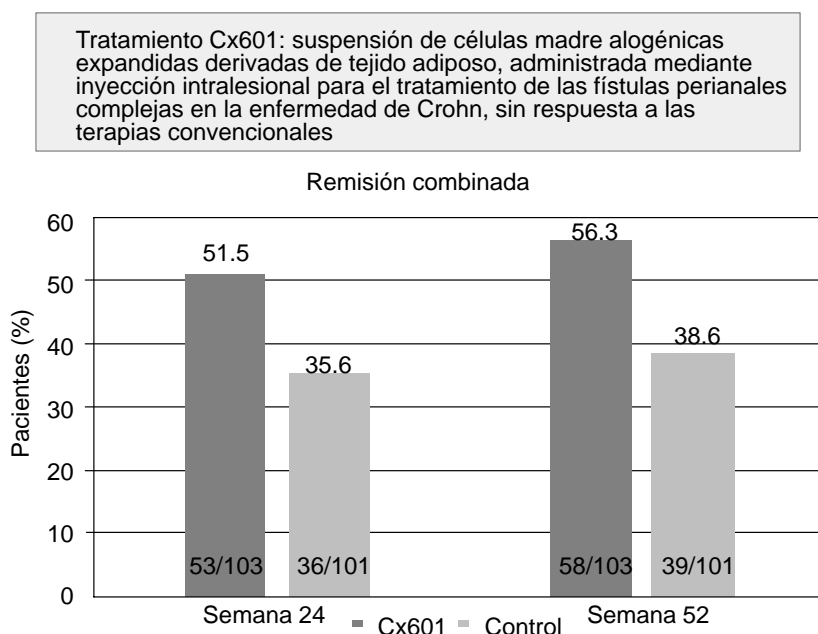
tico. Siete pacientes tuvieron nueve episodios de infección del tracto respiratorio superior dentro de los seis meses posteriores a la infusión.

No se observaron eventos adversos graves. Ninguno de los pacientes experimentó disnea después de la infusión. Las pruebas de seguimiento para valorar el riesgo de trombosis fueron negativas. El recuento de células sanguíneas y la función hepática y renal no mostraron diferencias significativas en ninguno de los grupos en el punto de seguimiento de 12 meses, en comparación con el valor inicial.<sup>31</sup>

DiNicola y col. llevaron a cabo un estudio en pacientes con EC refractaria y seguimiento durante un año. En este estudio prospectivo las características de los pacientes incluían una enfermedad de curso agresivo a pesar del tratamiento médico convencional, un deterioro de la calidad de vida y la exclusión de opciones quirúrgicas.

Se evaluaron la toxicidad y las complicaciones durante las fases de movilización y acondicionamiento en un seguimiento durante el primer año; después de cinco años del proceso se logró la remisión entre 70 y 80% de los pacientes con enfermedad crítica.<sup>10</sup>

Julian Panes y col. llevaron a cabo un ensayo aleatorizado controlado con placebo para determinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de una única admi-



**Figura 27-1.** ADMIRE CD Study: Cx601 para fístulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn.

nistración local de células madre derivadas de tejido adiposo alogénicas expandidas (Cx601) en pacientes con EC y fístulas perianales.

Se realizó un estudio doble ciego en 49 hospitales de Europa e Israel, que incluyó a 212 pacientes con EC y fístulas perianales complejas que drenaban y eran refractarias al tratamiento.

Se concluyó que el tratamiento es seguro y eficaz para cerrar las aberturas externas durante la evolución de hasta la semana 104, en comparación con el placebo, combinada con la remisión objetivada con resonancia a las 52 semanas (figura 27-1).

## CONCLUSIONES

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria sistémica, relacionada con desórdenes inmunitarios, que afecta principalmente el tracto gastrointestinal, cuya etiología aún no es conocida en la totalidad y presenta un componente genético, que desempeña el papel principal.<sup>5,32</sup>

Existen múltiples opciones terapéuticas para lograr la remisión de la enfermedad, con evidencias científicas probadas en la práctica clínica. En el campo de las terapias de trasplante de células madre el único estudio aleatorizado llevado a cabo hasta el momento en esta patología y publicado recientemente es el *Autologous Stem Cell Transplantation International Crohn's Disease Trial*.<sup>33</sup>

La búsqueda y la investigación para la aplicación de esta terapia continúan con gran interés para así reducir y cambiar el curso agresivo y la progresión del deterioro en la EC; siguen llevándose a cabo estudios en fases II y III con esta nueva opción de terapia de trasplante, que hasta el momento ha demostrado seguridad, eficacia y remisión a largo plazo. La limitada posibilidad de llevar este tratamiento a la práctica de forma más frecuente (por la complejidad que conlleva su práctica) y el soporte multidisciplinario que amerita han reducido su utilización.

La terapia ha demostrado ser efectiva, con una nula o baja tasa de mortalidad, lo que la convierte en una opción atractiva y conocida para aplicarla a los pacientes seleccionados, sin olvidar que es la población que presenta refractariedad a las terapias convencionales y que no hay opción quirúrgica que se le pueda ofrecer para el manejo de la enfermedad (cuadros 27-1 y 27-2).

Se precisa del desarrollo de centros de alta complejidad, la formación de equipos multidisciplinarios y la selección de los pacientes para ofrecer esta novedosa alternativa terapéutica en la remisión de los pacientes, lo que amplía la gama de opciones terapéuticas en la enfermedad de Crohn.

La terapia con células madre mesenquimales tiene una gran ventaja sobre otros tratamientos y muestra sus aplicaciones médicas potenciales insustituibles en la

**Cuadro 27–1. Estudios de trasplantes de células madre hematopoyéticas en la enfermedad de Crohn**

<b>Autores del estudio</b>	<b>Año</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>Resultados</b>
Burt RK, Traynor A, Oyama Y <i>et al.</i> <sup>35</sup>	2003	2	El seguimiento durante 15 meses demostró una reducción significativa del CDAI en ambos casos y disminución al mínimo hasta la suspensión de corticosteroides; un paciente presentó remisión endoscópica
Burt RK, Craig RM, Milanetti F <i>et al.</i> <sup>36</sup>	2010	24	Todos los pacientes entraron en remisión con un CDAI < 150. El porcentaje de pacientes en remisión (CDAI < 150), sin esteroides o sin medicación a más de cinco años después del trasplante se mantuvo en 70, 80 y 60% o más, respectivamente
Clerici M, Cassinotti A, Onida F <i>et al.</i> <sup>37</sup>	2011	7	En el seguimiento temprano, todos los pacientes presentaron una respuesta clínica, con un CDAI medio de 93, ileocolonoscopía con mejoría en todos y la curación de la mucosa en cuatro pacientes. En el seguimiento no se ha ameritado un tratamiento adicional
Hommes DW, Duijvestein M, Zelinkova Z <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2011	3	El tratamiento fue bien tolerado, con una toxicidad aceptable. Después de cinco y seis años del trasplante estos pacientes están en remisión bajo tratamiento
Hasselblatt P, Drognitz K, Potthoff K <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2012	12	La recolección de las células después de la quimioterapia de movilización fue exitosa en 11/12 pacientes; 7/12 pacientes presentaron mejoría clínica y endoscópica; nueve tuvieron buena tolerancia y cinco de ellos lograron una remisión clínica y endoscópica dentro de los seis meses posteriores al autotrasplante; sin embargo, se produjeron recaídas en 7/9 pacientes durante el seguimiento, pero la actividad de la enfermedad se pudo controlar con corticosteroides en dosis bajas y tratamiento inmunosupresor convencional
Jáuregui Ameza-ga A, Rovira M, Marín P <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2015	26	62% de los pacientes presentaron neutropenia durante la fase de movilización, cinco pacientes salieron en esta fase y 21 entraron en la fase de condicionamiento; 95% sufrieron neutropenia febril. Entre las complicaciones no infecciosas, seis presentaron reacción de globulina antitumórica, 12 desarrollaron mucositis y dos pacientes sufrieron complicaciones hemorrágicas. Durante los primeros 12 meses de seguimiento las infecciones virales fueron las complicaciones observadas con mayor frecuencia y un paciente falleció debido a una infección sistémica por citomegalovirus

CDAI: índice de actividad de la enfermedad de Crohn.

**Cuadro 27–2. Estudios de células mesenquimales en la enfermedad de Crohn**

Estudio	Año	No. de pacientes	Resultados
Duijvestein <i>et al.</i> <sup>41</sup>	2010	10	La administración de estas células demostró seguridad. La infusión de MSC no tuvo efectos secundarios, además de una reacción alérgica leve, debida quizá al criopreservante DMSO en un paciente. La mediana del CDAI basal fue de 326. Tres pacientes mostraron una respuesta clínica seis semanas después del tratamiento; por el contrario, tres pacientes requirieron cirugía, debido al empeoramiento de la enfermedad
Ciccocioppo <i>et al.</i> , <sup>42</sup>	2011	12	La inyección local de células mesenquimales demuestra ser factible y segura. Se logró el cierre completo de los trayectos fistulosos en siete casos e incompleto en tres casos, con una reducción paralela de los índices de actividad y de la enfermedad perianal, así como curación de la mucosa rectal con el tratamiento sin efectos adversos
Forbes <i>et al.</i> , <sup>43</sup>	2014	16	En los 15 pacientes que completaron el estudio la puntuación media del CDAI se redujo. Las puntuaciones del CDAI se redujeron tras cada infusión hasta 182 el día 28 y 203 el día 42. La remisión clínica se logró en 12 pacientes. Siete pacientes tuvieron una mejoría endoscópica y sus puntuaciones medias de CDEIS disminuyeron de 21.5 (rango de 3.3 a 33) a 11.0 (rango de 0.3 a 18.5). Un paciente tuvo un evento adverso grave (2 lesiones asociadas a displasia), probablemente no asociado al trasplante
Wainstein <i>et al.</i> <sup>44</sup> (carta al editor)	2015	9	En un periodo de 20 meses se registraron nueve pacientes con enfermedad perianal; de ellos, cinco completaron 12 meses de seguimiento y dos de estos cinco pacientes sufrieron fístulas vaginales de la bolsa, uno con EC demostrada y uno inicialmente diagnosticado con colitis indeterminada. En cuatro meses de seguimiento cuatro pacientes lograron la curación completa y presentaron una curación parcial, sugeridas por los síntomas referidos por la paciente
Panés <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2016	212	La Cx601 es segura para el tratamiento de fístulas complejas en la EC que no responde a la terapia convencional ni biológica. Se asignaron al azar 212 pacientes: 107 a Cx601 y 105 a placebo. Una proporción significativamente mayor de pacientes tratados con Cx601 vs. placebo lograron la remisión combinada en la intención de tratar (53 de 107 vs. 36 de 105)
Molendijk, Ilse, Bert A. <sup>46</sup>	2015	24	Con la inyección directa en los trayectos fistulosos se alcanzó en 24 meses, y se mostró que en 69.2% de los pacientes se redujo el drenaje de las fístulas, en 56% se logró el cierre completo de las fístulas y en



**Cuadro 27-2 (continuación). Estudios de células mesenquimales en la enfermedad de Crohn**

Estudio	Año	No. de pacientes	Resultados
Panés <i>et al.</i> , Clinical trial <sup>47</sup>	2018	212	30% se logró el cierre de todos los trayectos fistulosos, demostrado con una resonancia de control, que mostró la ausencia de colecciones, reepitelización del orificio fistuloso externo y supuración En un ensayo de fase III de pacientes con enfermedad de Crohn y fístulas perianales complejas refractarias al tratamiento se encontró que la Cx601 es segura y eficaz para cerrar los orificios externos de las fístulas, en comparación con el placebo, después de 12 meses

EC: enfermedad de Crohn; CDAI: índice de actividad de la EC; MSC: células estromales mesenquimales; CDEIS: índice endoscópico de gravedad de la EC.

**Cuadro 27-3. Trasplante de médula ósea**

Trasplante hematopoyético		Trasplante de células mesenquimales	
Ventajas	Desventajas	Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aplicable a enfermedades mediadas por la inmunidad, incluida la enfermedad de Crohn, con demostración de la efectividad</li> <li>• El trasplante autólogo demuestra respuesta clínica, en la calidad de vida y endoscópica, manteniéndose a lo largo del tiempo en el seguimiento en los diferentes ensayos</li> <li>• Se confirma la curación de la mucosa, demostrada en el primer ensayo ASTIC, llevado a cabo en diferentes centros de referencia europeos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complejidad en la preparación previa al trasplante</li> <li>• Complejidad en la toma de muestra para trasplante</li> <li>• Rediseño de protocolos para llevar a cabo este tipo de trasplante</li> <li>• Riesgo de rechazo al trasplante</li> <li>• Aumento de infecciones virales posttrasplante</li> <li>• Limitaciones en el adecuado conocimiento del mecanismo de trasplante</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fácil adquisición</li> <li>• No necesita quimioterapia previa</li> <li>• Evidente respuesta clínica y endoscópica en visitas de revisión tras el trasplante</li> <li>• Mantenimiento de la respuesta clínica 24 meses después del trasplante, demostrado en el trasplante alogénico de células mesenquimales, llevado a cabo en siete pacientes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitación por falta de instituciones con capacidad para llevar a cabo esta terapia</li> <li>• Ensayos clínicos llevados a cabo en pocos pacientes, lo que limita la demostración de la efectividad de la terapia</li> </ul>

actualidad. Es una novedosa alternativa que en los estudios de seguimiento ha mostrado una respuesta sostenible en el tiempo, aun en los pacientes que no tenían opciones de manejo, y sobre todo por la facilidad de obtención, además de la seguridad que ha presentado en los ensayos llevados a cabo.

## REFERENCIAS

1. **Cho JH:** The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol* 2008;8(6):458–466.
2. **Ballester FMP, Boscá WMM, Mínguez PM:** Enfermedad de Crohn. *Med Clin* 2018;151(1):26–33.
3. **Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JGP, Saad Hossne R et al.:** Progression of inflammatory bowel diseases throughout Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(2):304–312.
4. **Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B et al.:** Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(1):65–77.
5. **Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin BL:** Crohn's disease. *Lancet* 2017;389(10080):1741–1755.
6. **Ricart E, López GA, Barastegui R, Gallego M:** Trasplante de médula ósea para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria. *Enf Inflam Intest Dia* 2017;16(2):70–76.
7. **Dave M, Mehta K, Luther J, Baruah A, Dietz AB et al.:** Mesenchymal stem cell therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(11):2696–2707.
8. **Panés J, Ordás I, Ricart E:** Stem cell treatment for Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(4):597–605.
9. **López GA, Rovira M, Jáuregui AA, Marín P, Barastegui R et al.:** Autologous haematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn's disease: efficacy in a single-centre cohort. *J Crohns Colitis* 2017;11(10):1161–1168.
10. **DiNicola CA, Zand A, Hommes DW:** Autologous hematopoietic stem cells for refractory Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2017;17(5):555–564.
11. **Salas A, Ricart E, Panés J:** Cell therapies for inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3(4):321–324.
12. **Drakos PE, Nagler A, Or R:** Case of Crohn's disease in bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 1993;43(2):157–158.
13. **Gomollón GF, Hinojosa del Val J, Gassull MA:** *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid, Ergon, 2019.
14. **Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ et al.:** Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. *J Exp Med* 2005;201(5):805–816.
15. **Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A et al.:** Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through *de novo* generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood* 2009;113(1):214–223.
16. **Jáuregui AA, Rovira M, Pinó DS, Marín PJ, Feu F et al.:** P471 hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: feasibility and toxicity. *J Crohns Colitis* 2014;8(Suppl 1):S263–S263.

17. **Kessinger A, Sharp JG:** The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(5):319–329.
18. **Statkute L, Verda L, Oyama Y, Traynor A, Villa M et al.:** Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007;39(6):317–329.
19. **Burt RK, Marmont A, Oyama Y, Slavin S, Arnold R et al.:** Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to lymphoablative transplant regimens. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3750–3760.
20. **Zhang X, Zhang Y, Wang W, Wei YQ, Deng H:** Mesenchymal stem cells to treat Crohn's disease with fistula. *Hum Gene Ther* 2017;28(7):534–540.
21. **Riester SM, Denbeigh JM, Lin Y, Jones DL, Mooij T et al.:** Safety studies for use of adipose tissue–derived mesenchymal stromal/stem cells in a rabbit model for osteoarthritis to support a phase I clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 2017;6(3):910–922.
22. **De la Portilla F, Alba F, García OD, Herrerías JM, González FX et al.:** Expanded allogeneic adipose–derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(3):313–323.
23. **Panés J, García OD, van Assche G, Colombel JF, Reinisch W et al.:** Long–term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154(5):1334–1342.
24. **Duijvestein M, Vos ACW, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB et al.:** Autologous bone marrow–derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010;59(12):1662–1669.
25. **Molendijk I, Bongsing BA, Roelofs H, Peeters KCMJ, Wasser MNJM et al.:** Allogeneic bone marrow–derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;149(4):918–927.
26. **Jáuregui AA, Cabezón R, Ramírez MA, España C, Rimola J et al.:** Intraperitoneal administration of autologous tolerogenic dendritic cells for refractory Crohn's disease: a phase I study. *J Crohns Colitis* 2015;9(12):1071–1078.
27. **Desreumaux P, Foussat A, Allez M, Beaugerie L, Hébuterne X et al.:** Safety and efficacy of antigen–specific regulatory T–cell therapy for patients with refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;143(5):1207–1217.e2.
28. **Cai J, Wu Z, Xu X, Liao L, Chen J et al.:** Umbilical cord mesenchymal stromal cell with autologous bone marrow cell transplantation in established type 1 diabetes: a pilot randomized controlled open–label clinical study to assess safety and impact on insulin secretion. *Diabetes Care* 2016;39(1):149–157.
29. **Farge D, Labopin M, Tyndall A, Fassas A, Mancardi GL et al.:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Hematologic* 2010;95(2):284–292.
30. **Snowden JA, Badoglio M, Labopin M, Giebel S et al.,** for the European Society for Blood and Marrow Transplantation, Autoimmune Diseases Working Party, European Society for Blood and Marrow Transplantation: Evolution, trends, outcomes, and economics of hematopoietic stem cell transplantation in severe autoimmune diseases. *Blood Adv* 2017;1(27):2742–2755.
31. **Zhang J, Lv S, Liu X, Song B, Shi L:** Umbilical cord mesenchymal stem cell treatment

- for Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial. *Gut Liver* 2018;12(1):73–78.
32. **Baumgart DC, Sandborn WJ:** Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590–1605.
  33. **Hawkey CJ, Allez M, Clark MM, Labopin M, Lindsay JO et al.:** Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory Crohn disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314(23):2524.
  34. **Portilla JF, Jiménez SA:** Papel de la medicina regenerativa y los sellantes en la enfermedad de Crohn perianal. *Cir Andal* 2018;29(4).
  35. **Burt RK, Traynor A, Oyama Y, Craig R:** High-dose immune suppression and autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn disease. *Blood* 2003;101(5):2064–2066.
  36. **Burt RK, Craig RM, Milanetti F, Quigley K, Gozdziaik P et al.:** Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe anti-TNF refractory Crohn disease: long-term follow-up. *Blood* 2010;116(26):6123–6132.
  37. **Clerici M, Cassinotti A, Onida F, Trabattoni D, Annaloro C et al.:** Immunomodulatory effects of unselected haematopoietic stem cells autotransplantation in refractory Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2011;43(12):946–952.
  38. **Hombres DW, Duijvestein M, Zelinkova Z, Stokkers PCF, Ley MH et al.:** Long-term follow-up of autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;5(6):543–549.
  39. **Hasselblatt P, Drognitz K, Potthoff K, Bertz H, Kruis W et al.:** Remission of refractory Crohn's disease by high-dose cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(8):725–735.
  40. **Jáuregui AA, Rovira M, Marín P, Salas A, Pinó DS et al.:** Improving safety of autologous haematopoietic stem cell transplantation in patients with Crohn's disease. *Gut* 2016;65(9):1456–1462.
  41. **Duijvestein M, Vos ACW, Roelofs H, Wildenberg ME, Wendrich BB et al.:** Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cell treatment for refractory luminal Crohn's disease: results of a phase I study. *Gut* 2010;59(12):1662–1669.
  42. **Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A, Maccario R, Avanzini MA et al.:** Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2011;60(6):788–798.
  43. **Forbes GM, Sturm MJ, Leong RW, Sparrow MP, Segarajasingam D et al.:** A phase 2 study of allogeneic mesenchymal stromal cells for luminal Crohn's disease refractory to biologic therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(1):64–71.
  44. **Wainstein C, Quera R, Kronberg U, Conejero JA, López KF et al.:** Mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma in the treatment of patients with perineal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2015;31.
  45. **Panés J, García OD, Van AG, Colombel JF, Reinisch W et al.:** Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388(10051):1281–1290.
  46. **Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H, Peeters KCMJ, Wasser MNJM et al.:** Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;149(4):918–927.
  47. **Panés J, García OD, Van AG, Colombel JF, Reinisch W et al.:** Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154(5):1334–1342.



---

## Utilidad de las células madre mesenquimales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal

---

*Jorge Luis de León Rendón, Marc Martí Gallostra, Eloy Espín Basany, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) pueden presentar una variedad de lesiones perianales relacionadas con la enfermedad que incluyen colgajos cutáneos anales, lesiones del canal anal que incluyen fisuras, úlceras, estenosis, fístulas, abscesos perianales y cáncer.<sup>1</sup> La primera descripción de fístulas perianales en pacientes con enteritis regional se realizó en 1938, seis años después del artículo original que reportaba la EC.<sup>1</sup> La evolución de la EC fistulizante perianal se caracteriza por la presencia de exudado purulento por periodos prolongados a través de los orificios externos de la fístula y recaídas frecuentes de la enfermedad, con un efecto negativo importante en la calidad de vida del paciente.<sup>2</sup> La presencia de enfermedad fistulizante perianal es un predictor de mal pronóstico a largo plazo en pacientes con EC, y la atención óptima requiere un enfoque multidisciplinario para la evaluación y el tratamiento de esta manifestación agresiva de la enfermedad.<sup>3</sup> Los avances en el uso de modalidades de imagenología y el desarrollo de nuevas perspectivas terapéuticas, incluidas las terapias celulares, exigen una redefinición del tratamiento de la EC perianal con nuevas estrategias diagnósticas y terapéuticas. Las células madre no cambian ni el diagnóstico ni las pruebas para su estudio. Lo que pueden alterar es el algoritmo terapéutico.<sup>1,4,5</sup>

En un estudio poblacional las probabilidades acumuladas de desarrollar cualquier tipo de afectación perianal por la EC fueron 29.5 y 42.7% a los 10 y 20 años después del diagnóstico, respectivamente, y para las fístulas perianales en particular las probabilidades acumuladas fueron 16.9 y 28.3% a los 10 y 20 años, res-

pectivamente, después del diagnóstico.<sup>6</sup> Estos datos están en consonancia con un estudio previo, también poblacional, que reportó una frecuencia de 12% a un año, 15% a cinco años, 21% a 10 años y 26% a 20 años.<sup>7</sup> La prevalencia de fístulas perianales en la EC varía según la localización de la enfermedad, siendo las fístulas menos frecuentes en la enfermedad ileal aislada (12%) o en la enfermedad ileocolónica (15%), y más frecuentes en la enfermedad colónica (41%), en particular en casos con afectación rectal (92%).<sup>8</sup> Las lesiones perianales pueden ser la primera manifestación de la EC en 17.2% de los pacientes; en 26.9% la enfermedad perianal se presenta desde seis meses antes hasta seis meses después de la afectación luminal, mientras que la enfermedad perianal se observa por primera vez en un lapso mayor de seis meses después de la afectación luminal en el restante 55.9%.<sup>6</sup> La presencia de estenosis anorrectal se asocia con una mayor prevalencia de enfermedad fistulizante: se han observado fístulas perianales en 61% de los pacientes con EC con estenosis rectal en comparación con 34.3% de los pacientes con EC pareados por edad, sexo y duración de la enfermedad, pero sin estenosis anorrectales.<sup>9</sup>

Desafortunadamente, la EC perianal es notoriamente difícil de tratar, y alrededor de 37% de los pacientes experimentan enfermedad refractaria a tratamiento.<sup>10</sup> Para su tratamiento los pacientes requieren la administración de medicamentos inmunosupresores que pueden tener efectos adversos importantes, y más de 90% son sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas,<sup>7</sup> incrementando el riesgo de incontinencia fecal.<sup>11</sup> Aunque menos de 56% de los pacientes pueden lograr la curación mediante la colocación de setón<sup>12</sup> y uso concomitante de infliximab, y 64% con un avance de colgajo,<sup>11</sup> 40% de los pacientes quedan con enfermedad activa, enfrentando una vida de morbilidad debilitante o, alternativamente, requiriendo tratamientos más invasivos, como la realización de una proctectomía y construcción de un estoma permanente.<sup>13,14</sup> Estos resultados han propiciado un interés significativo en identificar mejores opciones de tratamiento que tengan el potencial de mejorar la eficacia sin afectar la incontinencia.<sup>1</sup>

## **FISIOPATOLOGÍA DE LAS FÍSTULAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

El conocimiento acerca de la fisiopatología de las fístulas asociadas a la EC aún no es comprendido en su totalidad. Existen dos mecanismos que parecen tener un papel importante en el desarrollo de las fístulas anorrectales: la transición epitelial a mesenquimatoso (TEM) y las enzimas remodeladoras de la matriz extracelular.<sup>15</sup> En la TEM las células epiteliales diferenciadas se transforman en células de tipo mesenquimal y adquieren la capacidad de migrar y penetrar en los

tejidos adyacentes.<sup>16</sup> Este proceso es esencial en la embriogénesis, el desarrollo de órganos y la cicatrización, y también se ha documentado que ocurre en el crecimiento tumoral y los procesos metastásicos.<sup>17</sup> La TEM da como resultado la formación de células de transición que expresan marcadores de células epiteliales, como la citoqueratina 8 y la citoqueratina 20, junto con marcadores mesenquimales, como la vimentina y la actina del músculo liso. Estas células de transición regulan negativamente la expresión de moléculas de adhesión como E-cadherina y regulan positivamente la expresión de factores de transcripción como SNAI1 y SLUG (también conocido como SNAI2).<sup>16</sup> Los inductores conocidos de TEM incluyen el factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$  y TNF.<sup>18</sup> El supuesto de que el proceso de TEM está involucrado en la formación de fístulas se sustenta en hallazgos de células de transición en trayectos fistulosos de pacientes con EC con todas las características descritas, así como altos niveles de TGF- $\beta$  en la zona entre células de transición y células epiteliales, y marcada regulación positiva de TNF y su receptor en células de transición.<sup>16,19</sup> Otras moléculas que se encuentran sobreexpresadas en las células de transición de los trayectos fistulosos en contexto de EC incluyen la presencia de interleucina (IL) 13, el receptor de IL-13, ETS1 (también conocido como proteína C-ets-1) y DKK1 (proteína 1 relacionada con dickkopf).<sup>16,18,20</sup> La TEM también podría estar involucrada en la patogenia de las neoplasias asociadas a fístulas.<sup>21</sup>

Las metaloproteinasas de matriz (MMP) pueden degradar prácticamente todos los componentes de la matriz extracelular.<sup>22</sup> Se ha encontrado una mayor actividad de MMP en diversos modelos experimentales y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y los inhibidores de MMP brindan protección contra el desarrollo de inflamación intestinal en modelos animales.<sup>23</sup> Se ha documentado una expresión incrementada de MMP en los trayectos fistulosos de pacientes con EC, en particular los niveles de RNA mensajero y proteína de la MMP3 y RNAm en células mononucleares y fibroblastos.<sup>24</sup>

Algunos estudios clínicos muestran que la terapia con antibióticos y la derivación fecal (construcción de un estoma) podrían ser beneficiosas en el manejo de la EC fistulizante perianal, sugiriendo que la microbiota intestinal también podría tener una contribución patógena.<sup>1</sup> Sin embargo, pocos estudios han evaluado los cambios microbiológicos en las fístulas de la EC.<sup>1</sup> En algunos estudios que comparan el contenido de los trayectos fistulosos perianales de pacientes con EC con trayectos fistulosos de fístulas perianales de otro origen, los pacientes con EC presentaban con mayor frecuencia microorganismos grampositivos, en particular estreptococos, estafilococos y *Corynebacterium* spp., así como *Bradyrhizobium pachyrrhizi*, seguida de *Pseudomonas azotoformans* y *Prevotella oris*.<sup>25,26</sup> Sin embargo, se necesitan más investigaciones para dilucidar el papel de la microbiota en la EC fistulizante perianal.

La heterogeneidad en el fenotipo de la EC, incluido el desarrollo de la enfer-



medad perianal, ha fomentado el estudio de las predisposiciones genéticas. El gen PUS10 (que codifica la pseudouridilato sintasa 10) tiene un efecto protector sustancial contra el desarrollo de enfermedad perianal, y el alelo C en la variante CDKAL1 rs6908425 y la ausencia de variantes NOD2 también se han asociado de forma independiente con el desarrollo de fístulas perianales.<sup>27</sup> Curiosamente, los factores genéticos asociados con la presencia de fístulas internas (entero–entéricas) resultaron ser diferentes en los dos estudios que analizaron por separado las fístulas internas (entero–entéricas) y perianales.<sup>27,28</sup> El análisis de la vía de las asociaciones genéticas implicó a la vía Janus cinasa (JAK) – STAT de forma más prominente en pacientes con EC fistulizante perianal que en pacientes con enfermedad de Crohn sin fístulas perianales.<sup>29</sup>

## **EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL**

La evaluación integral de la EC perianal comienza con una evaluación exhaustiva de la historia de la enfermedad y el examen físico. Está demostrado que la asociación de una prueba de imagen, ya sea una ecografía endoanal o una RMN perineal, y la exploración anal bajo anestesia, consiguen acertar en la clasificación de las fístulas anales en 100% de los casos.<sup>30,31</sup>

El ultrasonido endoanal (USEA) es excelente para evaluar la estructura y la integridad del complejo esfintérico. También ha demostrado una mayor utilidad en la enfermedad fistulizante al identificar los orificios internos y la presencia de trayectos fistulosos secundarios, con una concordancia entre la ecografía endoanal y hallazgos quirúrgicos en más de 91% de los casos. Hay que tener presente que en muchos pacientes va a ser imposible realizar un USEA, ya sea por presencia de estenosis o dolor, entre otras.<sup>30,31</sup>

La resonancia magnética (RM) se considera el estándar de oro para la evaluación no invasiva de la fístula perianal, con sensibilidad de 0.87 y especificidad de 0.59 para la detección de fístulas.<sup>30,31</sup>

En la EC específicamente, el empleo de la RM puede alterar la toma de decisiones quirúrgicas en hasta 40% de los pacientes con enfermedad fistulizante compleja; por este motivo es recomendable solicitar este estudio en los pacientes que la padezcan. Aunque consideramos que es tan indispensable una EBA como una prueba de imagen, así que ambas deben asociarse para el buen diagnóstico y clasificación de las fístulas anales.

En casos de enfermedad grave el examen clínico del ano (exploración proctológica) puede ser molesto e inadmisibles debido a dolor; es aquí donde la EBA cobra importancia y se convierte en el procedimiento de elección (diagnóstico y te-

**Cuadro 28–1. Clasificación de Parks/clasificación de St. James’s Hospital**

Clasificación de Parks		Clasificación de St. James’s Hospital	
Superficial	Fístula superficial sin cruzar ningún esfínter o estructura muscular		
Interesfintérica	Trayecto fistuloso entre el esfínter anal interno y el esfínter anal externo, en el espacio interesfintérico	Grado 1	Fístula interesfinteriana lineal simple
		Grado 2	Fístula interesfinteriana con absceso interesfinteriano o trayecto fistuloso secundario
Transesfintérica	El trayecto fistuloso cruza el esfínter anal externo	Grado 3	Fístula transesfinteriana
		Grado 4	Fístula transesfinteriana con absceso o tracto secundario dentro de la fosa isquioanal o isquio-rectal
Supraesfintérica	El trayecto fistuloso penetra en el espacio interesfintérico, continúa sobre la parte superior del puborrectal y penetra en el músculo elevador antes de llegar a la piel	Grado 5	Fístula que involucra la región del supraelevador o el transelevador
Extraesfintérica	El trayecto fistuloso se encuentra fuera del esfínter anal externo y penetra en el músculo elevador		

rapéutico). Durante la EBA puede no identificarse un trayecto fistuloso en hasta 10% de los casos. En este contexto, el USEA y la RM sirven como auxiliares, y la combinación de dos de estas tres herramientas es suficiente para lograr una mayor precisión diagnóstica.<sup>30,31</sup>

Existen diversas clasificaciones para las fístulas anales, como la clasificación de Parks, la de la AGA, la clasificación del St. James’s University Hospital, etc. (cuadro 28–1). La clasificación más recomendada es la clasificación de Parks, sobre todo cuando hay que caracterizar una fístula que incluye orificio fistuloso interno y externo y presencia o gravedad clínica de un absceso asociado.<sup>31,32</sup>

La herramienta de evaluación más utilizada en la EC perianal es el índice de actividad de la enfermedad perianal (PDAI), que cuantifica cinco variables específicas de la fístula: exudado, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad y grado de inflamación; cada variable se califica mediante una escala de Likert de cinco puntos, y va de los pacientes que no desarrollan síntomas (puntaje de 0) a los que desarrollan síntomas severos (puntaje de 4)<sup>33</sup> (cuadro 28–2).

Otro índice que emplea RM perianal para evaluar las características anatómicas de la fístula y los hallazgos de la RM relacionados con la inflamación es la puntuación de van Assche. Este índice se desarrolló originalmente en respuesta

**Cuadro 28–2. Índice de actividad de la enfermedad perianal**

<b>Criterios</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Incontinencia fecal</b>	
Sin pérdidas de materia fecal	0
Escaso contenido mucoso	1
Moderado contenido mucoso o purulento	2
Severo o importante contenido	3
Incontinencia fecal	4
<b>Dolor/restricción de actividades</b>	
Sin restricción	0
Incomodidad leve, sin restricción	1
Incomodidad moderada con algunas limitaciones	2
Incomodidad severa con limitación	3
Dolor severo, limitación de actividades importante	4
<b>Restricción de la actividad sexual</b>	
Sin restricción	0
Restricción leve	1
Limitación moderada	2
Limitación grave	3
Imposible mantener actividad sexual	4
<b>Tipo de enfermedad perianal</b>	
Sin enfermedad perianal/colgajos	0
Fisura anal o desgarro mucoso	1
Menos de tres fístulas perianales	2
Tres o más fístulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
<b>Grado de induración</b>	
Sin induración	0
Induración mínima	1
Induración moderada	2
Induración severa	3
Fluctuación/absceso	4

a la necesidad de una herramienta estandarizada para medir cuantitativamente la gravedad de la EC fistulizante perianal y la respuesta a la terapia médica, evitando así que los pacientes sirvan como sus propios controles para determinar si la enfermedad perianal ha mejorado o empeorado en relación con el inicio de la enfermedad<sup>34</sup> (cuadro 28–3).

A pesar de la terapia médica, la enfermedad anorrectal puede reaparecer o permanecer sin curar. En general, el manejo médico y quirúrgico combinado con drenaje/setón, aunado a la terapia con infliximab (IFX), ha demostrado ser superior al tratamiento médico o quirúrgico solo.<sup>31,32</sup>

**Cuadro 28–3. Índice de van Assche (basado en resonancia magnética) para la actividad de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal**

Variable	Categoría	Puntuación
Número de trayectos fistulosos	Ninguno	0
	Único, sin trayectos asociados	1
	Único, con trayectos secundarios	2
	Múltiples	3
Localización	Extraesfinteriano o interesfinteriano	1
	Transesfinteriana	2
	Supraesfinteriana	3
Extensión	Por debajo del elevador	1
	Por arriba del elevador	2
	Ausente	0
Hiperintensidad en imágenes ponderadas en T2	Leve	4
	Pronunciada	8
Colecciones (cavidades > 3 mm de diámetro)	Ausentes	0
	Presentes	4
Afectación de la pared rectal	Normal	0
	Engrosada	2

Las fístulas complejas se someten en promedio a un número de seis procedimientos y las fístulas “simples” a tres procedimientos. El tratamiento inicial de las fístulas en la EC implica controlar el proceso séptico y la colocación de un setón para prevenir la formación de abscesos recurrentes. Aunque no hay pautas para determinar el mejor momento de la retirada del setón, los setones de “drenaje” pueden mantenerse a largo plazo (meses a años) sin consecuencias negativas dependiendo del escenario clínico y los factores asociados de cada paciente.<sup>31,32,35</sup> Los setones de corte generalmente no se recomiendan debido al riesgo de daño esfintérico y a la deformación del ano.<sup>32</sup>

La fistulotomía es apropiada para fístulas transesfintéricas superficiales o bajas sin proctitis asociada. Sin embargo, las tasas de incontinencia varían de 0 a 50%, particularidad que deberá tomarse en consideración y tendrá que explicarse al paciente. La fistulotomía parcial con colocación de setón es otra alternativa en este tipo de pacientes.<sup>31,32,35</sup>

La ligadura del trayecto fistuloso interesfinteriano (LIFT) se omitió en pacientes con EC, y existen pocos estudios observacionales que describan el uso de LIFT en pacientes con EC. Gingold y col. evaluaron prospectivamente a 15 pacientes con EC sometidos a LIFT por fístulas transesfintéricas, y encontraron mejoría de 14.0 a 3.8 y de 10.4 a 1.8 puntos en los índices de calidad de vida para la actividad de la EC perianal de Wexner y el índice de actividad de la EC perianal de Dex y McMaster, respectivamente.<sup>32</sup>

El BioLIFT combina la colocación de un injerto protésico entre los extremos del trayecto fistuloso ligados y divididos, pero esto no se ha estudiado en la EC.<sup>45,53</sup>

El colgajo de avance endorrectal (CAER) es una opción de tratamiento razonable para las fístulas en EC en pacientes con ausencia de proctitis o estenosis. Una ventaja importante de este procedimiento es que evita heridas externas que son difíciles de curar. Para la EC, el CAER se asocia con una tasa de curación de aproximadamente 65%. Las tasas de curación han mejorado con el tiempo, ya que los pacientes se han tratado con terapia biológica y con adyuvantes como la aplicación de plasma rico en plaquetas. Los pacientes que fallan a un CAER como tratamiento inicial son candidatos a realizar un nuevo CAER, aunque la falla en este segundo procedimiento es más alta y se espera que las tasas de falla aumenten con intentos repetidos.<sup>31,32</sup>

El pegamento de fibrina y los tapones para fístula se han estudiado en pacientes con EC, con resultados desfavorables.<sup>31,32</sup>

Un área de investigación reciente es la inyección de células madre en los trayectos fistulosos. Un ensayo clínico controlado aleatorizado fase III (ADMIRE-CD) reportó que la inyección de células madre mesenquimales en el orificio interno y a lo largo de la pared de los trayectos fistulosos refractarios al tratamiento en 212 pacientes con EC condicionó la resolución de la enfermedad fistulosa en 50% *versus* 36% contra placebo a las 24 semanas de seguimiento.<sup>36</sup>

## **FUNDAMENTO DEL TRATAMIENTO CON CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES**

Las células madre mesenquimales (CMM) se pueden aislar de la médula ósea, el tejido adiposo, el cordón umbilical, la placenta o el tejido conectivo de la mayoría de los órganos.<sup>37,38</sup> Las CMM se consideran inmunoprivilegiadas porque expresan niveles bajos de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y no expresan moléculas de clase II o coestimuladoras (CD80, CD86 o CD40), motivo por el cual no existe inmunogenicidad o rechazo.<sup>39,40</sup> El mecanismo exacto por el cual las CMM curan las fístulas perianales sigue siendo desconocido, y los ensayos clínicos hasta la fecha no han estudiado a fondo la implicación en la fisiopatología de la enfermedad de este tratamiento. Lo que se sabe es que las CMM tienen importantes efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios: las CMM inhiben la maduración de células dendríticas a partir de monocitos, suprimen las células CD4+ vírgenes y de memoria, suprimen la proliferación y diferenciación de células T CD8+ y promueven la generación de T células reguladoras.<sup>41-46</sup> En la EC las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas, son

responsables de la generación de respuestas inmunitarias desencadenadas por células T.<sup>47</sup> Además, las células T reguladoras se encuentran pobremente expresadas y con niveles aún más bajos en sangre periférica. *In vitro*, las CMM no sólo inhiben la maduración de células dendríticas, sino que también las inducen a un perfil similar al de las células reguladoras. De igual manera, las CMM reclutan células T reguladoras, desplazando las poblaciones de células T hacia un patrón más tolerogénico, y cambiando el fenotipo de macrófagos a un patrón antiinflamatorio M2 en lugar de un patrón inflamatorio M1.<sup>48,49</sup> Por lo tanto, un componente importante de la inmunomodulación mediada por CMM puede resultar de la creación de un patrón inmunorregulador como fenotipo.<sup>50</sup>

Para ayudar en la reparación tisular las CMM migran selectivamente a los sitios de lesión e inflamación tisular.<sup>51-53</sup> No está claro cuánto tiempo permanecen estas células en el sitio de la lesión, pero existe evidencia que sugiere que las CMM permanecen en el colon durante al menos 15 días después de su inyección.<sup>54</sup> En el sitio de la lesión las CMM pueden diferenciarse en varios tipos celulares<sup>55-57</sup> y migrar a muchos tejidos donde pueden promover la reparación tisular.<sup>58-64</sup> *In vitro*, para ejercer todo su potencial, las CMM deben primero activarse mediante señales inflamatorias y luego establecer un estrecho contacto de célula a célula con las células diana, lo que subraya su eficacia en los sitios de inflamación.<sup>48</sup>

## CÉLULAS MESENQUIMALES COMO TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL

El uso exitoso de CMM para el tratamiento de una fístula rectovaginal refractaria a tratamiento en el contexto de EC se reportó por primera vez en 2003.<sup>65</sup> Este resultado prometedor fue la pauta para estudiar la seguridad y eficacia del uso de CMM en el tratamiento de la EC perianal.

La eficacia de la inyección local de CMM en fístulas perianales de pacientes con EC se probó por primera vez en estudios abiertos utilizando células autólogas de origen adiposo<sup>66-68</sup> o de médula ósea.<sup>69</sup> En todos los estudios se observaron tasas elevadas de cierre de los trayectos fistulosos (de 75 a 77%). Teniendo en cuenta la capacidad de las CMM para inducir tolerancia, los estudios posteriores probaron CMM alogénicas. En un estudio abierto con 24 pacientes se utilizaron entre 20 y 60 millones de CMM derivadas de tejido adiposo, y se obtuvo el cierre en un promedio de 28% de los trayectos fistulosos después de 24 semanas.<sup>70</sup> Un ensayo clínico controlado con placebo, dosis ascendente, que incluyó a 21 pacientes con EC fistulizante perianal, utilizó entre 20 y 90 millones de CMM derivadas de la médula ósea y obtuvo el cierre de 33 a 80% de los trayectos fistulosos, en comparación con ~ 20% en el grupo de placebo.<sup>71</sup> El primer ensayo clínico

aleatorizado controlado con placebo con la potencia adecuada comparó la eficacia de una sola inyección de 120 millones de CMM alogénicas derivadas de tejido adiposo contra placebo en 107 y 105 pacientes, respectivamente.<sup>72</sup> En este estudio los pacientes fueron sometidos a dos procedimientos quirúrgicos: en la cirugía de preparación se realizó el legrado de la fístula y la colocación del setón, cuando fue necesario; en el segundo procedimiento quirúrgico se retiraron los setones, se cerró el orificio interno de la fístula y se inyectaron 60 millones de CMM alrededor del orificio interno, y otros 60 millones de CMM adicionales distribuidos en el tejido adyacente a todo el trayecto fistuloso. El criterio de valoración principal se evaluó en la semana 24 y tenía una definición estricta de cierre combinado de todos los trayectos fistulosos y ausencia de colecciones > 2 cm documentadas por RM. El éxito del tratamiento se logró en una proporción significativamente mayor ( $P = 0.024$ ) de pacientes tratados con CMM (50%) en comparación con los controles (34%), y este beneficio se mantuvo hasta la semana 52, alcanzando el criterio de valoración en 56.3% de los pacientes tratados con CMM en comparación con 38.6% de los que recibieron placebo. Es importante destacar que la mayoría (> 78%) de los pacientes habían fracasado previamente con la terapia anti-TNF.<sup>72</sup>

Recientemente se ha descrito una modificación de la técnica para administrar las CMM en el trayecto de la fístula, que implica recubrir en tapones de fístula con CMM autólogas. Se obtuvieron CMM autólogas de tejido adiposo y posteriormente fueron procesadas y se criopreservaron en un laboratorio de terapia celular humana. Tras programar la colocación del tapón las CMM se descongelaron y se volvieron a cultivar en presencia de un tapón de fístula Gore® Bio-A® (MATRIX) en un biorreactor de polipropileno durante tres a seis días. La dosis promedio fue de aproximadamente  $20 \times 10^6$  células por tapón. En un estudio de fase I, 12 pacientes con un trayecto fistuloso único con evolución de al menos tres meses y sin evidencia de proctitis, y que habían fallado a la terapia anti-TNF, se sometieron a la colocación intraoperatoria del tapón recubierto con CMM. Nueve de 12 pacientes tuvieron un cierre completo de la fístula a los tres meses, y 10 de 12 pacientes (83.3%) tuvieron un cierre completo de la fístula a los seis meses de seguimiento.<sup>73</sup> En el cuadro 28-4 se recoge la evidencia de diferentes estudios que han utilizado CMM para el tratamiento de la EC fistulizante perianal.<sup>77,78</sup>

## **INDICACIONES Y PROTOCOLO DE TRATAMIENTO CON CÉLULAS MESENQUIMALES EN LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL**

Las indicaciones para la aplicación de CMM y el protocolo de tratamiento que se muestran a continuación se basan en las recomendaciones de H. Guadalajara

**Cuadro 28-4. Evidencia del uso de células madre mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal**

Estudio	Tipo de estudio	País	Número de pacientes	Intervención	Tipo de CMM	Desenlace evaluado, uso de RM	Resultado	Uso concomitante de inmunosupresión
García Olmo <i>et al.</i> , <sup>65</sup> 2003	Reporte de caso	España	1	Inyección local de CMM	Autólogas, tejido adiposo	Epitelización completa del OFE / No	La fistula cicatrizó en una semana, sin recurrencia hasta tres meses después del tratamiento	Si
García Olmo <i>et al.</i> , <sup>66</sup> 2005	Fase I, etiqueta abierta, brazo único	España	4	Inyección local de 3 x 10 <sup>6</sup> millones de CMM	Autólogas, tejido adiposo	Epitelización completa del OFE / No	3 de 4 fistulas recitovaginales o perianales (75%) a las 8 semanas	Si
García Olmo <i>et al.</i> , <sup>67</sup> 2009	Fase Ib, etiqueta abierta, doble brazo, aleatorizado	España	14	Inyección local de 2 x 10 <sup>6</sup> CMM más pegamento de fibrina en comparación con pegamento de fibrina sola; segunda dosis de 4 x 10 <sup>6</sup> CMM si no se observó curación de la fistula a las 8 semanas	Autólogas, tejido adiposo	Epitelización completa del OFE / No	5 de 7 fistulas (71%) tratadas con CMM en comparación con 1 de 7 fistulas (14%) cicatrizaron con el uso único de pegamento de fibrina a las 8 semanas	Si
Cho <i>et al.</i> , <sup>74</sup> 2013	Fase I, etiqueta abierta, brazo único	Corea	10	1 x 10 <sup>7</sup> , 2 x 10 <sup>7</sup> , 4 x 10 <sup>7</sup> CMM/mL, según el tamaño de la fistula (total de 3 a 40 x 10 <sup>7</sup> células)	Autólogas, tejido adiposo	Epitelización completa del OFE / No	3 de 10 pacientes (30%) tuvieron una curación completa a las 8 semanas después del tratamiento; sostenido en 8 meses	Si
Lee <i>et al.</i> , <sup>75</sup> 2013	Fase II, etiqueta abierta, brazo único	Corea	33	3 x 10 <sup>7</sup> o 6 x 10 <sup>7</sup> CMM por 1 cm de longitud de la fistula; número promedio de 15.8 x 10 <sup>7</sup> CMM, seguido de una segunda inyección de 1.5 veces más CMM (número promedio de 19.1 x 10 <sup>7</sup> CMM) si el cierre de la fistula no se completó a las 8 semanas	Autólogas, tejido adiposo	Epitelización completa del OFE / No	27 de 33 pacientes (82%) tuvieron una curación completa a las 8 semanas; 88% cierre sostenido al año	Sin infliximab durante 3 meses



**Cuadro 28-4 (continuación). Evidencia del uso de células madre mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal**

Estudio	Tipo de estudio	País	Número de pacientes	Intervención	Tipo de CMM	Desenlace evaluado, uso de RM	Resultado	Uso concomitante de inmunosupresión
Ciccocioppo <i>et al.</i> , <sup>69</sup> 2011	Etiqueta abierta, brazo único	Italia	10	1.5 a 3 x 10 <sup>7</sup> CMM cada 4 semanas hasta que se obtuvo una mejoría o cuando las CMM autólogas ya no estaban disponibles (2-5 inyecciones)	Autólogas, médula ósea	Sin presencia de exudado en el examen clínico y cicatrización evaluada por RM / Si	6 de 9 pacientes (67%) con cierre completo a las 8 semanas; todo cierre sostenido a un año	Si
Guadalajara <i>et al.</i> , <sup>68</sup> 2012	Fase II, ECA	España	8	Inyección local de 2 x 10 <sup>6</sup> CMM más pegamento de fibrina en comparación con pegamento de fibrina sola; segunda dosis de 4 x 10 <sup>6</sup> CMM si no se observó curación de la fistula a las 8 semanas	Autólogas, tejido adiposo	Reepitelización más ausencia de colecciones por RM / Si	Curación de 2/4 pacientes en el grupo de CMM frente a 1/2 pacientes en el grupo de pegamento de fibrina a los 40 meses de seguimiento	Si
De la Portilla <i>et al.</i> , <sup>70</sup> 2013	Fase I / IIa, etiqueta abierta, un solo brazo	España	24	Inyección local de 2 x 10 <sup>6</sup> CMM; segunda inyección de 4 x 10 <sup>6</sup> si no cicatriza a las 14 semanas	Alogénicas, tejido adiposo	Ausencia de exudado y epitelización completa, más ausencia de colecciones evaluadas por RM / Si	5 de 18 fistulas (28%) se cerraron 24 semanas después del tratamiento. 7 de 18 pacientes (47%) tuvieron cierre de los OFE a las 24 semanas después del tratamiento	Si
Panes <i>J et al.</i> , <sup>72</sup> 2016	Fase III, ECA	Europa/ Israel	212	Inyección local de células madre	Alogénicas, tejido adiposo	Ausencia de exudado y < 2 cm de acumulación de líquido evaluado por RM / Si	50% (n = 53 de 107) del grupo de CMM se curaron en comparación con 34% (n = 36 de 105, p = 0.024) del grupo que no utilizó CMM a las 24 semanas	Si

**Cuadro 28-4 (continuación). Evidencia del uso de células madre mesenquimales para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal**

Estudio	Tipo de estudio	País	Número de pacientes	Intervención	Tipo de CMM	Desenlace evaluado, uso de RM	Resultado	Uso concomitante de inmunosupresión
Molenkij <i>et al.</i> , <sup>71</sup> 2015	Etiqueta abierta, 4 brazos	Países Bajos	21	n = 5 en 10 <sup>7</sup> dosis de CMM (G1); n = 5 en 3 x 10 <sup>7</sup> dosis de CMM (G2); n = 5 en 9 x 10 <sup>7</sup> dosis de CMM (G3); n = 6 en placebo (G4)	Alogénicas, médula ósea	Ausencia de exudado y < 2 cm de acumulación de líquido evaluado por RM / Sí	Curación de la fistula en 12 semanas: G1: 2/5, G2: 4/5, G3: 1/5, G4: 2/6	Sí
Dietz <i>et al.</i> , <sup>73</sup> 2017	Etiqueta abierta, brazo único	EUA	12	Tapones de fistula recubiertos con una matriz de CMM (aproximadamente 20 x 10 <sup>6</sup> CMM por tapón)	Autólogas, tejido adiposo	Ausencia de exudado y sin colecciones o trayectos secundarios evaluados por RM / Sí	A los 6 meses, 10 de 12 pacientes (83%) presentaron cicatrización clínica y radiológica completa	Sí
Panes <i>et al.</i> , <sup>76</sup> 2018	Fase III, ECA	Europa/ Israel	212	Una dosis de 120 millones de células (5 millones de células/mL) para inyección intralesional	Suspensión celular en solución aséptica que contiene células madre derivadas de tejido adiposo expandido humano de origen alogénico en viales desechables sin agentes conservantes	Ausencia de exudado y sin colecciones o trayectos secundarios evaluados por RM / Sí	Curación de 58/103 pacientes el grupo de CMM frente a 39/101 pacientes que recibieron placebo a las 52 semanas	Sí

CMM: células madre mesenquimales; RM: resonancia magnética; OFE: orificio fistuloso externo; mL: mililitros; ECA: ensayo clínico aleatorizado; G: grupo.

y col.,<sup>79</sup> así como la experiencia de los autores de este capítulo (Dr. Eloy Espin y Dr. Marc Martí).

## **Selección del paciente**

Los pacientes con EC pueden tener fístulas de origen criptoglandular, las cuales no responden bien a los tratamientos por el mismo motivo que no lo hacen las heridas, por ejemplo cuando se realizan hemorroidectomías o exéresis de colgajos anales. Es difícil saber si la fístula de un paciente con EC sin proctitis y con orificio interno en línea pectínea es de origen criptoglandular o por progresión de su enfermedad. Sea como fuere, ambos tipos de fístula se comportan de la misma manera, ya que el problema es la respuesta inflamatoria del paciente. Las células madre, al menos en este momento, no regeneran tejidos. Sospechamos que crean pequeños grupos que producen citocinas,<sup>29</sup> lo que ayuda a controlar los procesos de curación y reduce la inflamación. También se han descrito sus propiedades antibacterianas. Por tanto, podemos anticipar que las células son competentes en un entorno con malas condiciones de curación, e incluso en un proceso inflamatorio incontrolado; sin embargo, no pueden restaurar la pérdida de tejido. No recomendamos el uso de células madre para tratar a pacientes en los que el orificio interno (OI) del trayecto de la fístula no es accesible debido a estenosis u otras afecciones que dificultan el cierre hermético del orificio interno.

Si un paciente tiene una estenosis que dificulta la inserción de un anoscopio, probablemente no sea el candidato adecuado para la terapia con CMM. Sin embargo, no existen contraindicaciones para la terapia con células madre una vez que se haya resuelto la estenosis.

También es fundamental saber que el efecto del tratamiento puede ser incluso a largo plazo. A diferencia de otros medicamentos, la curación se puede observar en 6 a 12 meses después del tratamiento.

A diferencia de otros medicamentos, la curación se puede observar de 6 a 12 meses después del tratamiento.

Se deben cumplir los siguientes criterios para el tratamiento con células madre:

1. Ausencia de infección.
2. Ausencia de proctitis/enfermedad luminal activa.
3. Fracaso de tratamiento con anti-TNF según ficha técnica.

## **Fases del procedimiento (aplicación de células madre mesenquimales)**

- Se deben localizar y preparar los trayectos fistulosos a tratar mediante la colocación de setones de drenaje de dos a tres semanas antes del procedi-

miento. Deberán legrarse los trayectos fistulosos y enviar el tejido resultante del legrado a estudio histopatológico con la finalidad de identificar células malignas, ya que en caso de encontrarlas será una contraindicación para utilizar la terapia con CMM. En esta fase el uso de peróxido de hidrógeno o azul de metileno está permitido.

- Evite resuspender o agitar la solución que contiene las CMM al inicio de la intervención; si lo hace las células se lisarán.
- Para la desinfección y limpieza de la zona perianal utilice soluciones con clorhexidina (sin alcohol). La solución de limpieza óptima es sólo agua y jabón. No es necesario utilizar profilaxis antibiótica. Sin embargo, no existe ninguna contraindicación contra el uso de profilaxis antibiótica. En el estudio ADMIRE se administran antibióticos profilácticos y en el posoperatorio.
- Debe evitarse el uso de anestesia local. La anestesia local cambia el pH del tejido; se desconoce el efecto de este cambio sobre la acción de las CMM.
- Deberá identificar correctamente el OI de la fístula. No utilice peróxido de hidrógeno para localizar el OI. Una vez que se retire el setón o setones utilizados deberá legrar enérgicamente el trayecto fistuloso con ayuda de una legra o un cepillo para legrado de trayectos fistulosos (figuras 28–1 a 28–3). Deberá remover la mayor cantidad de tejido del trayecto fistuloso. Posteriormente realizará un lavado con solución salina para eliminar el remanente de tejido (figura 28–4).
- Una vez realizado lo anterior, deberá identificar nuevamente y cerrar el OI. Utilice una aguja de 5/8 con una sutura barbada de material absorbible, o



**Figura 28–1.** Trayectos fistulosos preparados mediante la colocación de setón/setones, sin evidencia de células neoplásicas. Identificación del orificio interno de la fístula. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.



**Figura 28–2.** Retiro de setón o setones y legrado del trayecto fistuloso mediante cuchara. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d’Hebron de Barcelona.

bien pueden utilizarse puntos sueltos de poliglactina, como en el estudio ADMIRE. Lo importante es que el OI quede bien cerrado. Deberá asegurarse de que quede herméticamente cerrado, de ser necesario corrobore el cierre instilando solución salina a través del orificio externo (figuras 28–5 y 28–6). Este paso es fundamental y evitará fallas del tratamiento secundarias a la técnica.



**Figura 28–3.** Legrado de trayecto fistuloso mediante cepillo para legrado de trayectos fistulosos. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d’Hebron de Barcelona.

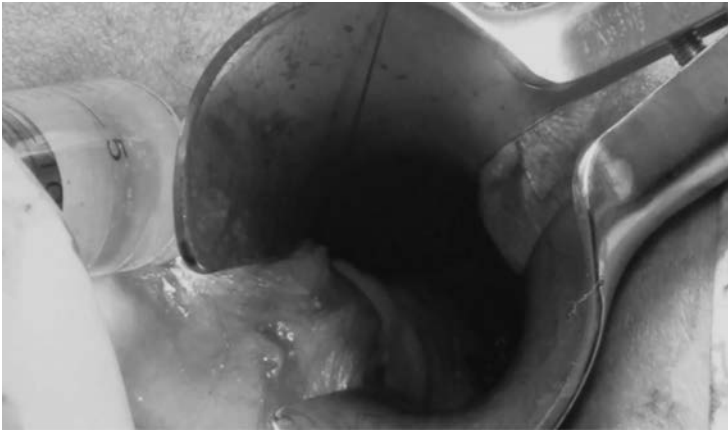


**Figura 28-4.** Lavado del trayecto fistuloso con solución salina. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

- En este momento deberá resuspender las CMM con movimientos suaves y pequeños golpes en la base del vial. No sacuda el vial. La agitación produce lisis celular y formación de espuma que dificulta la extracción del producto. Invierta el vial y extraiga el producto con una aguja que no sea más fina que 22G. Haga esto lentamente, evitando una succión fuerte que puede producir



**Figura 28-5.** Cierre del orificio primario de la fístula. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.



**Figura 28-6.** Comprobación de cierre adecuado del orificio interno mediante la instilación de solución salina a través del orificio externo. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

lisis celular (figura 28-7). Divida toda la solución en dos jeringas. La muestra en una jeringa (la mitad de la dosis, 12 mL) se inyectará alrededor del OI, y el resto, en la región adyacente al trayecto fistuloso (figuras 28-8 y 28-9). Tenga presente que si hay más de un trayecto fistuloso o más de un OI se deberá repartir el producto entre todos. Siempre dar preferencia a los



**Figura 28-7.** Preparación y extracción cuidadosa de las células madre mesenquimales contenidas en el vial. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.



**Figura 28–8.** Aplicación de las células madre mesenquimales en el orificio interno de la fístula. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

OI, por ejemplo: un OI 12 mL y dos trayectos 6 mL en cada trayecto; si dos OI y dos trayectos, 6 ML en cada uno. Evite depositar el medicamento en el lumen del trayecto, ya que se perderá. Debe considerar que puede encontrar zonas con tejido fibroso y podría dificultar la aplicación de las CMM. Nuestra recomendación es buscar un tejido más elástico, incluso si eso significa alejarse de la ubicación del OI. Si usted intentara aplicar las CMM sobre el tejido fibroso tendría que aumentar la presión para inyectar las células, lo que hace que estallen, puede desconectar la aguja de la jeringa y perder una gran cantidad de dosis de células en el proceso, o bien el medicamento se pierde a través de los orificios de punción.

- Después de la aplicación del producto haga un ligero masaje en la zona de aplicación para homogeneizar el producto en la zona de aplicación (figura 28–10).



**Figura 28–9.** Aplicación de las células madre mesenquimales en el tejido adyacente al trayecto fistuloso. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.





**Figura 28–10.** Masaje suave en el sitio de aplicación para homogeneizar el producto aplicado. Cortesía de la Unidad de Cirugía Colorrectal del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona.

## Consideraciones posoperatorias

El paciente suele tener unas expectativas muy altas, por lo que debe ser consciente de dos cosas:

- La tasa de curación después de un año de seguimiento es de alrededor de 60%. Considere la curación como la ausencia de exudado a través del orificio externo de la fístula después de una compresión suave del canal anal,
- La curación no es inmediata. La evolución del paciente en los primeros días es buena, pero es frecuente que falle el cierre del OI y vuelva a presentar exudado. Debemos recordar a nuestros pacientes que el efecto del tratamiento a menudo se observa meses después de la aplicación de las CMM. La presencia de un absceso en los primeros días no es equivalente a fracaso.

El tratamiento se considera un fracaso no antes de un año después de la administración del tratamiento.

La combinación de terapia médica y procedimientos quirúrgicos puede mejorar los efectos beneficiosos de ambos tratamientos.

No se han publicado estudios que comparen cohortes de pacientes tratados con terapia con CMM con y sin tratamiento médico.

Es fundamental mantener niveles bajos de inflamación sistémica. Si la enfermedad luminal requiere tratamiento médico para estar bajo control, no es necesario retirar el tratamiento médico antes de la cirugía. El tratamiento médico debe utilizarse de acuerdo con las directrices ECCO<sup>80</sup> o PANCCO.<sup>81</sup>

## CONCLUSIONES

El tratamiento de las fístulas perianales en el contexto de EC es notoriamente difícil, y la eficacia de los tratamientos convencionales sigue siendo limitada. El tratamiento con CMM en este tipo de pacientes parece ser seguro y eficaz. Diversos ensayos clínicos de fases I, II y III han demostrado buenos resultados con el uso de CMM tanto autólogas como alogénicas derivadas tanto de tejido adiposo como de tejido de la médula ósea. Mientras que las CMM amplían el arsenal terapéutico de las fístulas perianales, el mecanismo de acción específico sigue siendo desconocido. Los estudios futuros podrían dilucidar por qué estas células mejoran la curación y cómo podemos optimizar el tipo de células, la dosificación y el modo de administración, para mejorar aún más las tasas de curación y optimizar los resultados.

## REFERENCIAS

1. **Panés J, Rimola J:** Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):652–664.
2. **Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T et al.:** Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(12):2067–2074.
3. **Beaugerie L, Seksik P, Nion Larmurier I et al.:** Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):650–656.
4. **Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG et al.,** American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee: AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;125(5):1508–1530.
5. **Lewis RT, Bleier JI:** Surgical treatment of anorectal Crohn disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2013;26(2):90–99.
6. **Eglinton TW, Barclay ML, Geary RB et al.:** The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Dis Colon Rectum* 2012;55(7):773–777.
7. **Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ et al.:** The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875–880.
8. **Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S et al.:** Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1980;21(6):525–527.
9. **Fields S, Rosainz L, Korelitz BI et al.:** Rectal strictures in Crohn's disease and coexisting perirectal complications. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(1):29–31.
10. **Molendijk I, Nuij VJ, van der Meulen de Jong AE et al.:** Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(11):2022–2028.
11. **Soltani A, Kaiser AM:** Endorectal advancement flap for cryptoglandular or Crohn's fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2010;53:486–495.
12. **Regueiro M, Mardini H:** Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:98–103.
13. **Steele SR, Kumar R, Feingold DL et al.,** Practice Task Force of the American Society of

- Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the management of perianal abscess and fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1465–1474.
14. **Wolff BG, Culp CE, Beart RW Jr et al.:** Anorectal Crohn's disease: a long-term perspective. *Dis Colon Rectum* 1985;28:709–711.
  15. **Siegmund B, Feakins RM, Barmias G et al.:** Results of the Fifth Scientific Workshop of the ECCO (II): Pathophysiology of perianal fistulizing disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(4):377–386.
  16. **Scharl M, Frei S, Pesch T et al.:** Interleukin-13 and transforming growth factor  $\beta$  synergise in the pathogenesis of human intestinal fistulae. *Gut* 2013;62(1):63–72.
  17. **Nieto MA, Huang RY, Jackson RA et al.:** EMT: 2016. *Cell* 2016;166(1):21–45.
  18. **Frei SM, Pesch T, Lang S et al.:** A role for tumor necrosis factor and bacterial antigens in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(13):2878–2887.
  19. **Scharl M, Weber A, Fürst A et al.:** Potential role for SNAIL family transcription factors in the etiology of Crohn's disease-associated fistulae. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(9):1907–1916.
  20. **Frei SM, Hemsley C, Pesch T et al.:** The role for dickkopf-homolog-1 in the pathogenesis of Crohn's disease-associated fistulae. *PLoS One* 2013;8(11):e78882.
  21. **Scharl M, Frei P, Frei SM et al.:** Epithelial-to-mesenchymal transition in a fistula-associated anal adenocarcinoma in a patient with long-standing Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(1):114–118.
  22. **Von Lampe B, Barthel B, Coupland SE et al.:** Differential expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in colon mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;47(1):63–73.
  23. **Castaneda FE, Walia B, Vijay Kumar M et al.:** Targeted deletion of metalloproteinase 9 attenuates experimental colitis in mice: central role of epithelial-derived MMP. *Gastroenterology* 2005;129(6):1991–2008.
  24. **Kirkegaard T, Hansen A, Bruun E et al.:** Expression and localization of matrix metalloproteinases and their natural inhibitors in fistulae of patients with Crohn's disease. *Gut* 2004;53(5):701–709.
  25. **Seow Choen F, Hay AJ, Heard S et al.:** Bacteriology of anal fistulae. *Br J Surg* 1992;79(1):27–28.
  26. **Yassin NA, Hendy P, Horder C et al.:** The gut microbiome-immune system interaction as an aetiological factor for fistulizing perianal Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2015;9, S81–S82.
  27. **Cleynen I, González JR, Figueroa C et al.:** Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013;62(11):1556–1565.
  28. **Henckaerts L, van Steen K, Verstreken I et al.:** Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(9):972–980.e2.
  29. **Kaur M, Panikkath D, Yan X et al.:** Perianal Crohn's disease is associated with distal colonic disease, stricturing disease behavior, IBD-associated serologies and genetic variation in the JAK-STAT pathway. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(4):862–869.
  30. **Boschetti G, Laidet M, Moussata D et al.:** Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):865–872.
  31. **Regueiro M, Velayos F, Greer JB et al.:** American Gastroenterological Association Insti-

- tute Technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152(1):277–295.e3.
32. **Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC:** Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: CD006873.
  33. **Schäfer AO:** Perianale entzündliche Erkrankungen: Klassifikation und Bildgebung (Perianal inflammatory diseases: classification and imaging). *Radiologe* 2018;58(4):344–354.
  34. **Van Assche G, Vanbeckevoort D, Bielen D et al.:** Magnetic resonance imaging of the effects of infliximab on perianal fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):332–339.
  35. **Novello M, Stocchi L, Holubar S et al.:** Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. *Int J Colorectal Dis* 2018.
  36. **Peyrin Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S et al.:** Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089–2096.
  37. **Young HE, Mancini ML, Wright RP et al.:** Mesenchymal stem cells reside within the connective tissues of many organs. *Dev Dyn* 1995;202:137–144.
  38. **Lv FJ, Tuan RS, Cheung KM et al.:** Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2014;32:1408–1419.
  39. **Dominici M, Le Blanc K, Mueller I et al.:** Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006;8:315–317.
  40. **Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K et al.:** HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp Hematol* 2003;31:890–896.
  41. **Jiang XX, Zhang Y, Liu B et al.:** Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2005;105:4120–4126.
  42. **Beyth S, Borovsky Z, Mevorach D et al.:** Human mesenchymal stem cells alter antigen-presenting cell maturation and induce T-cell unresponsiveness. *Blood* 2005;105:2214–2219.
  43. **Spaggiari GM, Abdelrazik H, Becchetti F et al.:** MSCs inhibit monocyte derived DC maturation and function by selectively interfering with the generation of immature DCs: central role of MSC-derived prostaglandin E2. *Blood* 2009;113:6576–6583.
  44. **Melief SM, Geutskens SB, Fibbe WE et al.:** Multipotent stromal cells skew monocytes towards an anti-inflammatory interleukin-10-producing phenotype by production of interleukin-6. *Haematologica* 2013;98:888–895.
  45. **Melief SM, Geutskens SB, Fibbe WE et al.:** Multipotent stromal cells skew monocytes towards an anti-inflammatory function: the link with key immunoregulatory molecules. *Haematologica* 2013;98:e121–e122.
  46. **Melief SM, Schrama E, Brugman MH et al.:** Multipotent stromal cells induce human regulatory T cells through a novel pathway involving skewing of monocytes toward anti-inflammatory macrophages. *Stem Cells* 2013;31:1980–1991.
  47. **Chao K, Zhang S, Yao J et al.:** Imbalances of CD4<sup>+</sup> T-cell subgroups in Crohn's disease and their relationship with disease activity and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29: 1808–1814.
  48. **Ciccocioppo R, Cangemi GC, Kruzliak P et al.:** *Ex vivo* immunosuppressive effects of mesenchymal stem cells on Crohn's disease mucosal T cells are largely dependent on indo-

- leamine 2,3-dioxygenase activity and cell–cell contact. *Stem Cell Res Ther* 2015;6:137.
49. **Vasandan AB, Jahnavi S, Shashank C et al.:** Human mesenchymal stem cells program macrophage plasticity by altering their metabolic status via a PGE2–dependent mechanism. *Sci Rep* 2016;6:38308.
  50. **Lightner AL, Faubion WA:** Mesenchymal stem cell injections for the treatment of perianal Crohn’s disease: what we have accomplished and what we still need to do. *J Crohns Colitis* 2017;1;11(10):1267–1276.
  51. **Devine SM, Cobbs C, Jennings M et al.:** Mesenchymal stem cells distribute to a wide range of tissues following systemic infusion into nonhuman primates. *Blood* 2003;101:2999–3001.
  52. **Bruck F, Belle L, Lechanteur C et al.:** Impact of bone marrow–derived mesenchymal stromal cells on experimental xenogeneic graft–versus–host disease. *Cytotherapy* 2013;15:267–279.
  53. **Tanaka F, Tominaga K, Ochi M et al.:** Exogenous administration of mesenchymal stem cells ameliorates dextran sulfate sodium–induced colitis via anti–inflammatory action in damaged tissue in rats. *Life Sci* 2008;83:771–779.
  54. **Liang L, Dong C, Chen X et al.:** Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate mice trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)–induced colitis. *Cell Transplant* 2011;20:1395–1408.
  55. **Wakitani S, Saito T, Caplan AI:** Myogenic cells derived from rat bone marrow mesenchymal stem cells exposed to 5–azacytidine. *Muscle Nerve* 1995;18:1417–1426.
  56. **Rose RA, Keating A, Backx PH:** Do mesenchymal stromal cells transdifferentiate into functional cardiomyocytes? *Circ Res* 2008;103:e120.
  57. **Sordi V:** Mesenchymal stem cell homing capacity. *Transplantation* 2009;87:S42–S45.
  58. **Cashman TJ, Gouon Evans V, Costa KD:** Mesenchymal stem cells for cardiac therapy: practical challenges and potential mechanisms. *Stem Cell Rev* 2013;9:254–265.
  59. **Kunter U, Rong S, Djuric Z et al.:** Transplanted mesenchymal stem cells accelerate glomerular healing in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2202–2212.
  60. **Herrera MB, Bussolati B, Bruno S et al.:** Mesenchymal stem cells contribute to the renal repair of acute tubular epithelial injury. *Int J Mol Med* 2004;14:1035–1041.
  61. **Meier RP, Muller YD, Morel P et al.:** Transplantation of mesenchymal stem cells for the treatment of liver diseases, is there enough evidence? *Stem Cell Res* 2013;11:1348–1364.
  62. **Inamdar AC, Inamdar AA:** Mesenchymal stem cell therapy in lung disorders: pathogenesis of lung diseases and mechanism of action of mesenchymal stem cell. *Exp Lung Res* 2013;39:315–327.
  63. **Xu F, Hu Y, Zhou J et al.:** Mesenchymal stem cells in acute lung injury: are they ready for translational medicine? *J Cell Mol Med* 2013;17:927–935.
  64. **Paul G, Anisimov SV:** The secretome of mesenchymal stem cells: potential implications for neuroregeneration. *Biochimie* 2013;95:2246–2256.
  65. **García Olmo D, García Arranz M, García LG et al.:** Autologous stem cell transplantation for treatment of rectovaginal fistula in perianal Crohn’s disease: a new cell–based therapy. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:451–454.
  66. **García Olmo D, García Arranz M, Herreros D et al.:** A phase I clinical trial of the treatment of Crohn’s fistula by adipose mesenchymal stem cell transplantation. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1416–1423.
  67. **García Olmo D, Herreros D, Pascual I et al.:** Expanded adipose–derived stem cells for the treatment of complex perianal fistula: a phase II clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52(1):79–86.

68. **Guadalajara H, Herreros D, De La Quintana P et al.:** Long-term follow-up of patients undergoing adipose-derived adult stem cell administration to treat complex perianal fistulas. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(5):595–600.
69. **Ciccocioppo R, Bernardo ME, Sgarella A et al.:** Autologous bone marrow-derived mesenchymal stromal cells in the treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gut* 2011;60(6):788–798.
70. **De la Portilla F, Alba F, García Olmo D et al.:** Expanded allogeneic adipose-derived stem cells (eASCs) for the treatment of complex perianal fistula in Crohn's disease: results from a multicenter phase I/IIa clinical trial. *Int J Colorectal Dis* 2013;28(3):313–323.
71. **Molendijk I, Bonsing BA, Roelofs H et al.:** Allogeneic bone marrow-derived mesenchymal stromal cells promote healing of refractory perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;149(4):918–927.e6.
72. **Panés J, García Olmo D, van Assche G et al.:** Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;24;388(10051):1281–1290.
73. **Dietz AB, Dozois EJ, Fletcher JG et al.:** Autologous mesenchymal stem cells, applied in a bioabsorbable matrix, for treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2017;153(1):59–62.e2.
74. **Cho YB, Lee WY, Park KJ et al.:** Autologous adipose tissue-derived stem cells for the treatment of Crohn's fistula: a phase I clinical study. *Cell Transplant* 2013;22(2):279–285.
75. **Lee WY, Park KJ, Cho YB et al.:** Autologous adipose tissue-derived stem cells treatment demonstrated favorable and sustainable therapeutic effect for Crohn's fistula. *Stem Cells* 2013;31(11):2575–2581.
76. **Panés J, García Olmo D, van Assche G et al.:** Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2018;154(5):1334–1342.e4.
77. **Lightner AL, Wang Z, Zubair AC et al.:** A systematic review and meta-analysis of mesenchymal stem cell injections for the treatment of perianal Crohn's disease: progress made and future directions. *Dis Colon Rectum* 2018;61(5):629–640.
78. **Cheng F, Huang Z, Li Z:** Mesenchymal stem-cell therapy for perianal fistulas in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2019;23(7):613–623.
79. **Guadalajara H, García Arranz M, Herreros MD et al.:** Mesenchymal stem cells in perianal Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2020;24(8):883–889.
80. **Torres J, Bonovas S, Doherty G et al.:** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;1;14(1):4–22.
81. **Yamamoto Furusho JK, Bosques Padilla F, de Paula J et al.:** Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organization. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(1):46–84.



---

## Tratamiento de la enfermedad de Crohn posquirúrgica

---

*Jorge Luis de León Rendón, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar cualquier sitio del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, y constituye la afección transmural del segmento intestinal afectado. Los síntomas y la gravedad de esta enfermedad dependerán de la extensión, el grado de inflamación y la actividad de las manifestaciones extraintestinales asociadas, aspectos que le confieren una heterogeneidad clínica significativa.<sup>1</sup>

Alrededor de 780 000 personas de EUA tienen diagnóstico de EC, y la incidencia y la prevalencia han ido en aumento.<sup>2</sup> En México la incidencia y la prevalencia de la enfermedad están modificadas. Un estudio de cohorte realizado recientemente reporta que la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es cuatro veces más frecuente que la EC. De acuerdo con la tasa anual de nuevos casos de EII incluidos en este estudio (2000 a 2016), el promedio de casos diagnosticados con CUCI aumentó anualmente  $10.8 \pm 6.3\%$  y el número de casos de EC aumentó anualmente  $31.06 \pm 22.01\%$ , lo que indica que la incidencia de la CUCI se estabiliza, pero la incidencia de la EC aumenta, lo cual conducirá finalmente a igualar la frecuencia de ambas patologías.<sup>1</sup>

La mayoría de los pacientes con EC requerirán una resección intestinal, en especial una resección ileocecal. La indicación de cirugía suele hacerse por enfermedad refractaria al tratamiento médico o por complicaciones, como la estenosis, los abscesos, las fístulas y, en raras ocasiones, las neoplasias malignas.<sup>3,4</sup>



A pesar de los avances recientes en la terapia médica, los pacientes con EC pueden sufrir complicaciones agudas que requieren cirugía de emergencia en aproximadamente 6 a 16% de los casos.<sup>5,6</sup>

El riesgo acumulado de cirugía resectiva en la EC se ha estimado en 16.3, 33.3 y 46.6% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, después del diagnóstico, con un riesgo de recurrencia de la enfermedad de 10 a 30% en el primer año y hasta de 60% a los 10 años de la cirugía inicial.<sup>7</sup>

Después de una resección quirúrgica en la EC la prevención de la recurrencia de la enfermedad sigue siendo un desafío. En el presente capítulo se pretende analizar los factores de riesgo de recurrencia posquirúrgica en los pacientes con EC, los métodos empleados para su detección oportuna y la optimización del tratamiento médico para esta misma condición.

## **RECURRENCIA POSQUIRÚRGICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

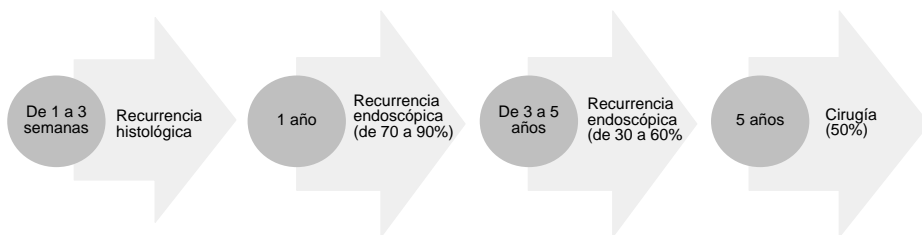
Como se mencionó, casi la mitad de los pacientes con EC requieren cirugía en algún momento de su vida y, aunque la tasa de cirugía ha disminuido en las últimas cuatro décadas, la tasa de recurrencia posquirúrgica ha aumentado, lo que sugiere que la cirugía está reservada para los pacientes con enfermedad más severa y complicada. La recidiva de la EC después de la resección suele ser silenciosa y se puede diagnosticar en función de las características histológicas, endoscópicas, clínicas y quirúrgicas; a menudo evoluciona de forma secuencial con la recurrencia endoscópica observada antes del inicio de la recurrencia clínica sintomática.<sup>8,9</sup>

Los estudios han demostrado que la recurrencia histológica puede ocurrir tan pronto como una semana después de la cirugía.<sup>9</sup> La incidencia de la recurrencia clínica es de 28 a 45% a los cinco años y de 36 a 61% a los 10 años; la recurrencia endoscópica se presenta en 50% a los cinco años, 75% a los 10 años y más de 90% a los 15 años.<sup>7,10-13</sup>

Es muy frecuente que los pacientes requieran una nueva cirugía una vez que aparecen los síntomas clínicos en el posoperatorio (es decir, recurrencia clínica). Una cuarta parte (25%) de los pacientes requerirán una segunda resección intestinal a los cinco años de la cirugía inicial, y hasta 35% de los pacientes a los 10 años.<sup>14</sup>

La indicación de resección intestinal posterior tiende a ser similar a la indicación quirúrgica inicial (figura 29-1).<sup>15-17</sup>

Hay varios factores de riesgo que se ha demostrado que contribuyen a la recurrencia posoperatoria de la EC, los cuales se clasifican en:



**Figura 29–1.** Historia natural de la enfermedad de Crohn posoperatoria.<sup>18</sup>

1. Factores relacionados con el paciente.
2. Factores relacionados con la enfermedad.
3. Factores relacionados con la cirugía.<sup>18</sup>

## Factores relacionados con el paciente

- Tabaquismo, especialmente las mujeres y las personas que fuman > 15 cigarrillos/día.<sup>19–21</sup>
- Minoría de edad en el momento de la cirugía (< 30 años).<sup>22,23</sup>
- Menor duración de la enfermedad antes de la cirugía.<sup>24</sup>
- Sexo.<sup>25,26</sup>
- Antecedentes familiares de EII.<sup>27,28</sup>

## Factores relacionados con la enfermedad

- Múltiples cirugías previas (más de dos).<sup>29</sup>
- Localización de la enfermedad, enfermedad ileal/ileocolónica o extensa.<sup>30–32</sup>
- Enfermedad penetrante.<sup>33,34</sup>
- Enfermedad perianal.<sup>35,36</sup>
- Presencia de granulomas en la histopatología (excepto granulomas por ruptura de criptas).<sup>37</sup>
- Plexitis mientérica en la histopatología.<sup>38,39</sup>

## Factores relacionados con la cirugía

- Longitud del intestino resecado.<sup>40</sup>
- Tipo de anastomosis (laterolateral vs. término-terminal).<sup>41,42</sup>

## **ESTUDIOS PARA LA DETECCIÓN DE RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN POSQUIRÚRGICA**

Los síntomas clínicos no constituyen la manera más objetiva de evaluar la recurrencia de la EC. En el posoperatorio temprano los pacientes pueden tener síntomas relacionados con la cirugía (p. ej., diarrea, motilidad intestinal alterada o malabsorción). Por otro lado, los síntomas clínicos pueden estar ausentes a pesar de la recurrencia endoscópica (es decir, clínicamente silenciosa) y podrían proporcionar una falsa sensación de remisión a pesar de la EC activa. Aunque la recurrencia clínica se utilizó en los anteriores estudios posoperatorios de la enfermedad de Crohn, las investigaciones futuras utilizarán la recurrencia endoscópica como una medida objetiva principal de la enfermedad de Crohn.<sup>18,43</sup>

### **Calprotectina fecal**

Los niveles de calprotectina fecal menores de 100 µg/g han mostrado un buen valor predictivo negativo para la recurrencia posoperatoria de la EC y pueden ser usados para determinar a los pacientes en remisión. Por el contrario, los pacientes con niveles > 150 µg/g serían aquellos a los que se le debería realizar una ileocolonoscopia para evaluar la recurrencia.<sup>44,45</sup>

### **Ecografía del intestino delgado**

El grosor de la pared intestinal > 3 mm puede ser un marcador no invasivo para predecir la recurrencia posoperatoria temprana de la EC; los pacientes con un grosor de la pared intestinal > 6 mm tienen un riesgo de recurrencia posquirúrgica de 40%. La ecografía intestinal puede ser una herramienta muy valiosa y poco invasiva de la EC recurrente; sin embargo, este estudio requiere experiencia técnica y puede estar limitado a ciertos centros hospitalarios.<sup>46,47</sup>

### **Enterografía por tomografía computarizada y enterografía por resonancia magnética**

Estos dos métodos han mostrado una correlación variable con las puntuaciones de la actividad endoscópica y clínica de la enfermedad recurrente, pero aún no se encuentran estandarizados en la práctica clínica con la finalidad de identificar y evaluar la recurrencia posquirúrgica de la EC.<sup>48,49</sup>

**Cuadro 29–1. Escala de puntuación de Rutgeerts**

Grado	Hallazgo endoscópico
i0	Sin lesiones
i1	Menos de cinco lesiones aftosas
i2	i2a. Lesiones confinadas al sitio de la anastomosis i2b. Lesiones aftosas con la mucosa normal entre las lesiones; áreas salteadas de lesiones más grandes
i3	Ileítis aftosa difusa sobre la mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos o estenosis

## Evaluación endoscópica

La evaluación endoscópica es la regla de oro para determinar la recurrencia posoperatoria y poder orientar la terapéutica médica a emplear. El sistema de puntuación de Rutgeerts es el más utilizado para evaluar la actividad de la enfermedad endoscópica (cuadro 29–1).<sup>50</sup> La puntuación se determina mediante la evaluación de los 10 cm del íleon proximal a la anastomosis (íleon neoterminal). La recurrencia endoscópica es el factor predictor más fuerte de recurrencia clínica (es decir, síntomas asociados con la EC) y de necesidad después de un procedimiento quirúrgico. Los pacientes con una mucosa normal (i0) o menos de cinco úlceras aftosas (i1) tienen < 10% de riesgo de recurrencia clínica (RC) a entre 5 y 10 años, pero aquellos con enfermedad grave (i3, i4) han demostrado tener > 90% de riesgo de recurrencia clínica entre 5 y 10 años.<sup>50</sup> Debido a la buena concordancia interobservador obtenida mediante el sistema de puntuación de Rutgeerts, se ha convertido en el método más estandarizado de evaluación endoscópica de la EC en el posoperatorio.<sup>51,52</sup> A pesar de que no es una herramienta validada para definir la recurrencia o la remisión, la mayoría de los estudios han continuado utilizando la puntuación de Rutgeerts para determinar la remisión/recurrencia, con puntuaciones de i0 o i1 para definir un estado de remisión y de i2, i3 e i4 para definir la recurrencia de la enfermedad.<sup>18</sup>

El uso rutinario de la vigilancia endoscópica en el posoperatorio se detalló en un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, que se llevó a cabo en 17 centros de Australia y Nueva Zelanda (ensayo POCER).<sup>53</sup> El objetivo primario del estudio fue la evaluación de la recurrencia endoscópica a los 18 meses. Los pacientes fueron aleatorizados en dos brazos de vigilancia endoscópica: los que recibían atención activa vs. atención estándar, y los estratificados por riesgo de recurrencia endoscópica de la enfermedad. Los pacientes del grupo de atención activa fueron sometidos a una ileocolonoscopia a los seis meses, con optimización de la terapia médica si había recurrencia endoscópica (> i2), y el grupo de atención estándar no tuvo una ileocolonoscopia de intervalo de seis meses. Los

pacientes recibieron tratamiento posoperatorio de acuerdo con los factores de riesgo. Todos los pacientes, independientemente de la estratificación de riesgo, recibieron tres meses de metronidazol. Hubo una tasa de recurrencia endoscópica más baja a los 18 meses en los pacientes aleatorizados al brazo de atención activa, en comparación con el brazo de atención estándar (49 vs. 67%;  $p = 0.03$ ). Los resultados obtenidos en el estudio POCER han sido la pauta para que la *American Gastroenterology Association* (AGA) recomiende una ileocolonoscopia a los seis meses en los pacientes posoperados con EC.<sup>53</sup>

## TRATAMIENTO MÉDICO PARA LA RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN POSQUIRÚRGICA

El objetivo del tratamiento médico es modificar la historia natural de la enfermedad, para evitar así la prevención de la recurrencia posoperatoria y la necesidad de reintervención quirúrgica. Para esto es necesario identificar apropiadamente a los pacientes de alto riesgo mediante un protocolo de tamizaje endoscópico, para evaluar la recurrencia, elegir la farmacoterapia adecuada u optimizar el tratamiento médico, según sea necesario (figura 29–2).<sup>18</sup>

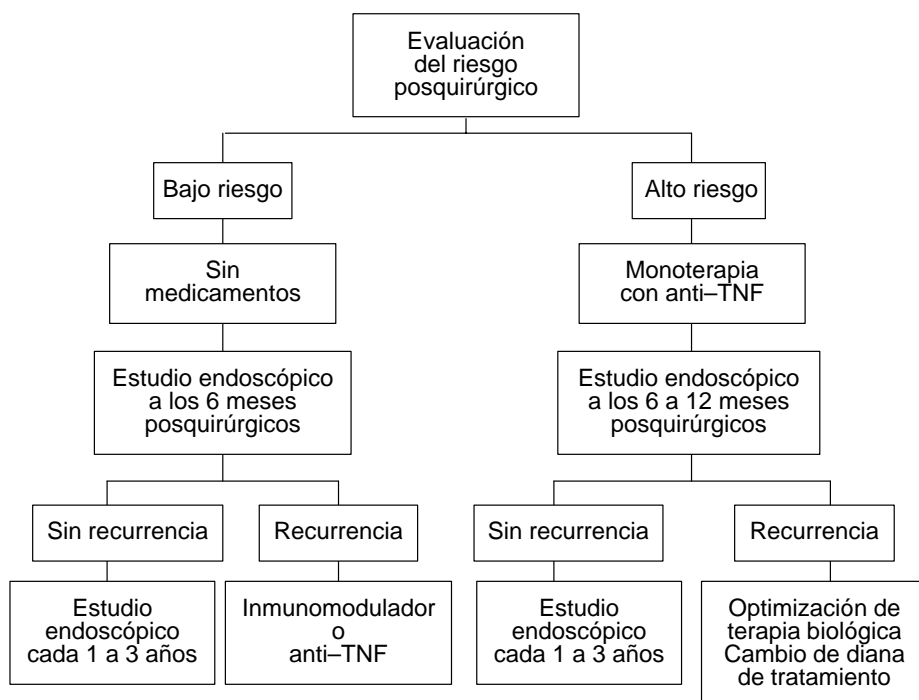
Se han descrito dos modalidades diferentes de tratamiento, principalmente:

1. La aplicación de terapia antifactor de necrosis tumoral (anti–TNF) profiláctica en el posoperatorio temprano entre dos y cuatro semanas después de la cirugía en los pacientes de alto riesgo, seguida de una ileocolonoscopia de 6 a 12 meses después.<sup>54–56</sup>
2. Sin tratamiento posoperatorio para los pacientes de bajo riesgo, pero con ileocolonoscopia a los seis meses e inicio del tratamiento para la recurrencia, en caso de que sea identificada.<sup>18</sup>

Hay diversos fármacos que han sido administrados con la finalidad de prevenir la recurrencia posoperatoria en la EC; sin embargo, las evidencias encuentran datos más sólidos en el uso de terapia anti–TNF. A continuación se describen algunos de los fármacos empleados para este fin. En el cuadro 29–2 se muestra la comparación de la efectividad de diversas modalidades de tratamiento como profilaxis para prevenir la recurrencia posoperatoria en la EC.<sup>18,57</sup>

### 5–aminosalicilatos

Han demostrado poco efecto en la recurrencia posquirúrgica de la EC y no se recomienda su uso como estrategia de prevención posoperatoria.<sup>58</sup>



**Figura 29–2.** Algoritmo para el manejo de la enfermedad de Crohn posoperatoria. Anti-TNF: antifactor de necrosis tumoral.<sup>18,43</sup>

## Antibióticos

Un metaanálisis de Cochrane demostró una reducción significativa de las recurrencias clínica y endoscópica cuando se comparó el uso de nitroimidazoles vs. placebo.<sup>58</sup>

**Cuadro 2–2. Tasas de recurrencias clínica y endoscópica de la enfermedad de Crohn a un año<sup>18</sup>**

	Recurrencia clínica	Recurrencia endoscópica
Placebo	De 25 a 77%	De 53 a 79%
5-aminosalicilatos	De 24 a 58%	De 63 a 66%
Budesonida	De 19 a 32%	De 52 a 57%
Nitroimidazoles	De 7 a 8%	De 52 a 54%
Azatioprina/6-mercaptopurina	De 34 a 50%	De 42 a 44%
Infliximab	De 0 a 13%	De 9 a 22%
Adalimumab	13%	6%

El uso de estos medicamentos está limitado, debido al perfil significativo de efectos secundarios que restringe y limita la adherencia al tratamiento por parte del paciente. Por tanto, si se van a utilizar nitroimidazoles se recomienda su uso a corto plazo en dosis bajas (p. ej., 250 mg tres veces al día durante tres meses).<sup>58</sup>

## **Inmunomoduladores**

Las tiopurinas, la 6–mercaptipurina y la azatioprina no disminuyen significativamente la recurrencia endoscópica, aunque los estudios han demostrado un beneficio potencial en la mitigación de la recurrencia clínica.<sup>59–61</sup>

## **Budesonida**

No ha demostrado un beneficio claro en el posoperatorio y no se recomienda su uso de manera rutinaria.<sup>62</sup>

## **Probióticos**

Al menos dos ensayos controlados aleatorizados importantes han comparado los probióticos (*Lactobacillus* GG y VSL#3) con el placebo, y no han demostrado ningún beneficio en la prevención de la recurrencia posoperatoria en los pacientes con EC.<sup>63,64</sup>

## **Terapia biológica**

Esos son los agentes farmacológicos más eficaces para la prevención de la recurrencia posquirúrgica en la EC. Los agentes biológicos mejor estudiados han sido los agentes anti–TNF.<sup>18</sup>

Un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo comparó el uso de infliximab (IFX) vs. placebo y mostró una reducción de las tasas de remisión endoscópica a un año (9.2 vs. 84.6%;  $p = 0.0006$ ), de remisión clínica (0.0 vs. 38.5%) y de remisión histológica (27.3 vs. 84.6%;  $p = 0.01$ ) cuando se inició con IFX dentro de las cuatro semanas posteriores a la cirugía, en comparación con placebo.<sup>54</sup> Más adelante, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PREVENT) incluyó pacientes con un mayor riesgo de recurrencia posoperatoria de la enfermedad, definido como una o más resecciones previas en 10 años, resección por complicación de EC penetrante (absceso, fí-

tula), antecedentes de EC fistulizante perianal y tabaquismo activo. El desenlace de la valoración principal fue la recurrencia clínica a las 76 semanas. El IFX profiláctico se asoció a tasas numéricamente más bajas, pero no estadísticamente significativas, de recurrencia clínica (12.9 vs. 20%;  $p = 0.097$ ) y tasas de recurrencia clínica–recurrencia endoscópica compuestas (4.1 vs. 9.3%), en comparación con el placebo. En un análisis secundario hubo tasas significativamente más bajas de recurrencia endoscópica (22.4 vs. 51.3%) o recurrencia endoscópica compuesta, o nueva complicación penetrante, en comparación con el placebo (30.6 vs. 60.0%;  $p < 0.001$ ).<sup>56</sup> Por lo tanto, a pesar de no alcanzar el desenlace primario planteado para este estudio (recurrencia clínica), las tasas de recurrencia endoscópica más bajas en el estudio PREVENT sugieren un beneficio con el uso de IFX como tratamiento para la prevención de la recurrencia de la EC.

El adalimumab (ADA) también ha sido estudiado en el posoperatorio de los pacientes con EC. Se observó una remisión clínica —por imagen y endoscópica— completa en los pacientes tratados con ADA después de una ileocequectomía.<sup>65</sup> Los pacientes sometidos a la administración profiláctica de ADA tienen tasas muy bajas de recurrencia endoscópica a los seis meses (1/8, 12.5%) y a los 24 meses (2/8, 25%); se administró 14 días después de la resección quirúrgica.<sup>66</sup>

Otro ensayo clínico aleatorizado comparó el ADA con la azatioprina (AZA) y la mesalazina; mostró una recurrencia endoscópica significativamente más baja (6.3% de ADA vs. a 64.7% de AZA vs. 83.3% de mesalazina) y una recurrencia clínica (12.5% de ADA vs. a 64.7% de AZA vs. 50% de mesalazina) en los pacientes que recibieron ADA, en comparación con el resto de los tratamientos.<sup>67</sup> Aunque no existen ensayos clínicos controlados aleatorizados muy grandes, la mayor parte de los estudios sugieren que el ADA es superior a los inmunomoduladores y los 5-aminosalicilatos en la prevención de la recurrencia posoperatoria de la EC.

Hay varios estudios que evalúan la seguridad de los agentes anti-TNF en el perioperatorio del paciente con EC que será sometido a una cirugía. La mayoría de las evidencias han demostrado que los anti-TNF no aumentaron las infecciones posoperatorias ni la cicatrización de las heridas.<sup>67–69</sup> Por tanto, se ha recomendado el inicio de anti-TNF lo más pronto posible después de la cirugía, para obtener el máximo beneficio como estrategia de prevención de la recurrencia, generalmente de dos a cuatro semanas después de la cirugía.<sup>18</sup>

En el cuadro 29–3 se resumen las tasas de recurrencia endoscópica posoperatoria reportadas en la literatura en pacientes que recibieron tratamiento con anti-TNF.

Los datos existentes acerca del vedolizumab para la prevención de la recurrencia de la EC posoperatoria son limitados. En un estudio abierto, no controlado, la terapia anti-TNF tuvo una tasa más baja de recurrencia posoperatoria, en comparación con el vedolizumab. Hasta la fecha no hay datos que describan la expe-



**Cuadro 29–3. Tasas de recurrencia endoscópica posoperatoria ( $\geq$  i2) reportadas en estudios con pacientes que recibieron terapia antifactor de necrosis tumoral<sup>43</sup>**

Sorrentino (MTX/IFX vs. 5–ASA)	0%	100% (5–ASA)
Regueiro (IFX vs. PBO)	9%	85% (PBO)
Yoshida (IFX vs. PBO)	21%	81% (5–ASA)
Armuzzi (IFX vs. AZA)	9%	40% (AZA)
Fernández–Blanco (ADA)	10%	N/A
Papamichael (ADA)	0%	N/A
Savarino (ADA)	0%	N/A
Aguas (ADA)	21%	N/A
Savarino (ADA vs. AZA vs. 5–ASA)	6%	65% (AZA), 83%(5–ASA)

Anti–TNF: terapia antifactor de necrosis tumoral; MTX: metotrexato; IFX: infliximab; 5–ASA: 5–aminosalicilatos; PBO; placebo; AZA: azatioprina; ADA: adalimumab; N/A: no aplica.

riencia de la recurrencia posoperatoria de la EC con el empleo de ustekinumab; sin embargo, los datos de seguridad sugieren que no hay complicaciones con el uso de este fármaco en el preoperatorio ni con su inicio posoperatorio.<sup>57,70,71</sup>

### **Seguridad del uso de antifactor de necrosis tumoral e inmunomoduladores en los pacientes con enfermedad de Crohn posoperados**

Después de una cirugía mayor, como la cirugía de colon y recto, resulta muy relevante hablar acerca de la seguridad de los fármacos que serán empleados en el posoperatorio, dado el efecto inmunosupresor que éstos poseen. Se ha comprobado que el empleo de los anti–TNF es seguro luego de la cuarta semana posoperatoria. De igual manera, los inmunosupresores (tiopurinas) no parecen incrementar los efectos adversos relacionados con el procedimiento quirúrgico, los cuales incluyen la formación de abscesos intraabdominales, la infección en el sitio quirúrgico, el sangrado de tubo digestivo, la obstrucción intestinal y el tromboembolismo, entre otros. Esto en su uso antes y después del procedimiento quirúrgico. Se ha recomendado la aplicación de la última dosis de fármaco biológico lo más lejana posible al evento quirúrgico; es decir, se debe conferir un periodo de lavado del fármaco de ocho semanas para el infliximab y de 15 días para el adalimumab.<sup>72</sup>

### **Pautas de la *American Gastroenterology Association* para la recurrencia posoperatoria de la enfermedad de Crohn**

Las pautas actuales de la AGA se basan en evidencias limitadas y de baja calidad,

y comparan estos abordajes y las pruebas indirectas extraídas del tratamiento no quirúrgico:<sup>9,53</sup>

- El beneficio de la profilaxis posoperatoria temprana de rutina sobre la terapia guiada endoscópicamente para disminuir el riesgo de recurrencia de la EC es incierto.
- La terapia con anti-TNF y la monoterapia con tiopurina probablemente produzcan reducciones mayores en la recurrencia de la enfermedad. La monoterapia con antibióticos quizá reduce el riesgo de recurrencia, pero el efecto no es tan marcado. Las tiopurinas combinadas con antibióticos pueden reducir el riesgo de recurrencia. Hay un beneficio poco claro con el uso de 5-aminosalicilatos, probióticos o budesonida.
- El monitoreo endoscópico de rutina de 6 a 12 meses después de la resección quirúrgica es tal vez superior a la ausencia de monitoreo endoscópico, independientemente del tratamiento posoperatorio temprano.
- La monoterapia anti-TNF o la monoterapia con tiopurina probablemente reducen el riesgo de recurrencia en los pacientes con recurrencia endoscópica asintomática.

Las complicaciones vasculares que incluyen tanto el tromboembolismo arterial como el tromboembolismo venoso son más comunes en los pacientes con EII que en la población general y ocurren a una edad más joven. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto recomiendan la trombopprofilaxis de duración extendida en los pacientes con EII durante cuatro semanas después del evento quirúrgico.<sup>8,9</sup>

Singh y col. realizaron un metaanálisis a través de una red bayesiana que comparó la eficacia de varios agentes farmacológicos en el posoperatorio de la EC. El metaanálisis incluyó 21 ensayos con siete estrategias de tratamiento y 2 006 pacientes. Los resultados del metaanálisis concluyeron que los agentes anti-TNF eran la terapia más eficaz para la prevención de la recurrencia posoperatoria con grandes tamaños de efecto, en comparación con todas las demás modalidades de tratamiento (cociente de riesgo:riesgo relativo de 0.02 a 0.20; tasa de eventos:riesgo relativo de 0.005 a 0.04).<sup>62</sup> Recientemente la revisión técnica y las guías de la AGA respaldaron la recomendación de iniciar con anti-TNF después de la cirugía en los pacientes con alto riesgo de recurrencia en el contexto del posoperatorio de la EC.<sup>53,73</sup>

## CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn requerirán una intervención quirúrgica en algún momento de su vida. El manejo posoperatorio de estos

pacientes sigue siendo un verdadero desafío. Es importante identificar a los pacientes con alto riesgo que presentan factores de recurrencia y tratarlos de manera agresiva para prevenir la recidiva de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto FJK, Sarmiento AA, Toledo MJJ et al.:** Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16291.
2. **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al.:** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46–54.
3. **Cosnes J, Nion LI, Beaugerie L et al.:** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54(2):237–241.
4. **Bernell O, Lapidus A, Hellers G:** Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231(1):38–45.
5. **Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME et al.:** Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006.
6. **Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ et al.:** Postoperative mortality after nonelective surgery for inflammatory bowel disease patients in the era of biologics. *Ann Surg* 2019;269 (4):686–691.
7. **Olaison G, Smedh K, Sjodahl R:** Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically-visualized ileal ulcers preceding symptoms. *Gut* 1992;33(3):331–335.
8. **Adamina M, Bonovas S, Raine T et al.:** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(2):155–168.
9. **Lowenfeld L, Cologne KG:** Postoperative considerations in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1095–1109.
10. **D'Haens GR, Geboes K, Peeters M et al.:** Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998;114(2): 262–267.
11. **Buisson A, Chevaux JB, Allen PB et al.:** Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(6):625–633.
12. **Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al.:** Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25(6):665–672.
13. **Sachar DB:** The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Med Clin N Am* 1990;74(1):183–188.
14. **Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G et al.:** Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99(4):956–963.
15. **Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH:** Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy* 1998;20:260–262.
16. **Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM:** Cumulative incidence of second intestinal resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1739–1748.
17. **Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB et al.:** Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;

- 29(5):588–592.
18. **Ng SC, Kamm MA:** Management of postoperative Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(4):1029–1035.
  19. **D'Haens GR, Gasparaitis AE, Hanauer SB:** The length of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with presurgical extent of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993;104:A692.
  20. **Bhattacharya A, Regueiro M:** Medical management of post-operative Crohn's disease. *Practical Gastro* 2019;43(11):27–36.
  21. **Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G:** Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98(5 Pt 1):1123–1128.
  22. **Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP:** Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120(5):1093–1099.
  23. **Cottone M, Rosselli M, Orlando A et al.:** Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994;106(3):643–648.
  24. **De Dombal FT, Burton I, Goligher JC:** Recurrence of Crohn's disease after primary excisional surgery. *Gut* 1971;12(7):519–527.
  25. **Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR:** Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998;115(2):259–267.
  26. **Poggioli G, Laureti S, Selleri S et al.:** Factors affecting recurrence in Crohn's disease. Results of a prospective audit. *Int J Colorectal Dis* 1996;11(6):294–298.
  27. **Sachar DB, Wolfson DM, Greenstein AJ, Goldberg J, Styczynski R et al.:** Risk factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983;85(4):917–921.
  28. **Wettergren A, Christiansen J:** Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1991;26(12):1319–1322.
  29. **Unkart JT, Anderson L, Li E et al.:** Risk factors for surgical recurrence after ileocolic resection of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2008;51(8):1211–1216.
  30. **Kurer MA, Stamou KM, Wilson TR, Bradford IMJ, Leveson SH:** Early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease is unpredictable. *Colorectal Dis* 2007;9(6):567–571.
  31. **McLeod RS, Wolff BG, Ross S, Parkes R, McKenzie M, Investigators of the CAST Trial:** Recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection is not affected by anastomotic type: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Dis Colon Rectum* 2009;52(5):919–927.
  32. **Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC et al.:** Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *N Engl J Med* 1981;304(26):1586–1588.
  33. **Keh C, Shatari T, Yamamoto T, Menon A, Clark MA et al.:** Jejunal Crohn's disease is associated with a higher postoperative recurrence rate than ileocaecal Crohn's disease. *Colorectal Dis* 2005;7(4):366–368.
  34. **Borley NR, Mortensen NJM, Chaudry MA et al.:** Recurrence after abdominal surgery for Crohn's disease: relationship to disease site and surgical procedure. *Dis Colon Rectum* 2002;45(3):377–383.
  35. **Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G:** Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically-treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39(1):80–87.
  36. **Simillis C, Yamamoto T, Reese GE et al.:** A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):196–205.

37. **Parente F, Sampietro GM, Molteni M et al.:** Behaviour of the bowel wall during the first year after surgery is a strong predictor of symptomatic recurrence of Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(9):959–968.
38. **Bernell O, Lapidus A, Hellers G:** Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *Br J Surg* 2000;87(12):1697–1701.
39. **Johnson CM, Hartman DJ, Ramos RC et al.:** Epithelioid granulomas associate with increased severity and progression of Crohn's disease, based on 6-year follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(6):900–907.
40. **Ferrante M, Papamichael K, Duricova D et al.:** Systematic versus endoscopy-driven treatment with azathioprine to prevent postoperative ileal Crohn's disease recurrence. *J Crohns Colitis* 2015;9(8):617–624.
41. **Sokol H, Polin V, Lavergne SA et al.:** Plexitis as a predictive factor of early postoperative clinical recurrence in Crohn's disease. *Gut* 2009;58(9):1218–1225.
42. **D'Haens GR, Gasparaitis AE, Hanauer SB:** Duration of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with presurgical extent of Crohn's disease. *Gut* 1995;36(5):715–717.
43. **Gajendran M, Bauer AJ, Buchholz BM et al.:** Ileocecal anastomosis type significantly influences long-term functional status, quality of life, and healthcare utilization in post-operative Crohn's disease patients independent of inflammation recurrence. *Am J Gastroenterol* 2018;113(4):576–583.
44. **Muñoz JM, Yamamoto T, Wolff BG, Keighley MR:** Wide-lumen stapled anastomosis vs. conventional end-to-end anastomosis in the treatment of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2001;44(1):20–25.
45. **Hashash JG, Regueiro M:** Medical management of post-operative Crohn's disease. *Practical Gastroenterol* 2019;41(6):46–54.
46. **Wright EK, Kamm MA, de Cruz P et al.:** Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* 2015;148(5):938–947.
47. **Boschetti G, Laidet M, Moussata D et al.:** Levels of fecal calprotectin are associated with the severity of postoperative endoscopic recurrence in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):865–872.
48. **Andreoli A, Cerro P, Falasco G, Giglio LA, Prantera C:** Role of ultrasonography in the diagnosis of postsurgical recurrence of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93(7):1117–1121.
49. **Paredes JM, Ripollés T, Cortés X et al.:** Contrast-enhanced ultra-sonography: usefulness in the assessment of postoperative recurrence of Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(3):192–201.
50. **Baillet P, Cadiot G, Goutte M et al.:** Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging in detecting Crohn's disease endoscopic post-operative recurrence. *World J Gastroenterol* 2018;24(5):641–650.
51. **Choi IY, Park SH, Park SH et al.:** CT enterography for surveillance of anastomotic recurrence within 12 months of bowel resection in patients with Crohn's disease: an observational study using an 8-year registry. *Korean J Radiol* 2017;18(6):906–914.
52. **Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL et al.:** Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25(6):665–672.
53. **Daperno M, Comberlato M, Bossa F et al.:** Inter-observer agreement in endoscopic scoring systems: preliminary report of an ongoing study from the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD). *Dig Liver Dis* 2014;46(11):969–973.

54. **Marteau P, Laharie D, Colombel JF et al.:** Inter-observer variation study of the Rutgeerts score to assess endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(9):1001-1005.
55. **Regueiro M, Velayos F, Greer JB et al.:** American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152(1):277-295.
56. **Regueiro M, Schraut W, Baidoo L et al.:** Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009;136(2):441-450.
57. **Regueiro M, Kip KE, Baidoo L, Swoger JM, Schraut W:** Postoperative therapy with infliximab prevents long-term Crohn's disease recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12(9):1494-1502.
58. **Regueiro M, Feagan BG, Zou B et al.:** Infliximab reduces endoscopic, but not clinical, recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Gastroenterology* 2016;150(7): 1568-1578.
59. **Novello M, Stocchi L, Holubar S et al.:** Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019;34:451-457.
60. **Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC:** Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4: CD006873.
61. **Peyrin BL, Deltenre P, Ardizzone S et al.:** Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009;104(8):2089-2096.
62. **Satsangi J, Kennedy NA, Mowat C et al.:** *A randomized, double-blind, parallel-group trial to assess mercaptopurine versus placebo to prevent or delay recurrence of Crohn's disease following surgical resection (TOPPIC)*. Southampton, NIHR Journals Library, 2017.
63. **D'Haens G, Baert F, van Assche G et al.:** Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008;371(9613):660-667.
64. **Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH et al.:** Comparative efficacy of pharmacological interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;148(1):64-76.
65. **Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzzi C:** Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomized controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002;51(3):405-409.
66. **Fedorak RN, Feagan BG, Hotte N et al.:** The probiotic VSL#3 has anti-inflammatory effects and could reduce endoscopic recurrence after surgery for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):928-935.
67. **Savarino E, Dulbecco P, Bodini G, Assandri L, Savarino V:** Prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease by adalimumab: a case series. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(4):468-470.
68. **Papamichael K, Archavlis E, Lariou C, Mantzaris GJ:** Adalimumab for the prevention and/or treatment of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective, two-year, single center, pilot study. *J Crohns Colitis* 2012;6(9):924-931.
69. **Savarino E, Bodini G, Dulbecco P et al.:** Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2013;108(11):1731-1742.
70. **Regueiro M, El-Hachem S, Kip KE et al.:** Post-operative infliximab is not associated

- with an increase in adverse events in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(12):3610–3615.
71. **López SA, Vera MI, Doménech E et al.:** Adalimumab vs. azathioprine in the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence. a GETECCU randomized trial. *J Crohns Colitis* 2017;11(11):1293–1301.
  72. **Yamada A, Komaki Y, Patel N et al.:** The use of vedolizumab in preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(3):502–509.
  73. **Shim HH, Ma C, Kotze PG et al.:** Preoperative ustekinumab treatment is not associated with increased postoperative complications in Crohn's disease: a Canadian multi-centre observational cohort study. *J Can Assoc Gastroenterol* 2018;1(3):115–123.
  74. **Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG et al.:** Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *AM J Gastroenterol* 2004;99:878–883.
  75. **Nguyen GC, Loftus EV, Hirano I et al.:** American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152(1):271–275.

---

## Evidencia de la medicina tradicional en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Fabiola Maely González Ortiz*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal de etiología desconocida, que presentan un aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios como consecuencia de la respuesta inmunitaria inadecuada que ocurre en los pacientes genéticamente susceptibles, resultado de una interacción compleja entre los factores ambientales, microbianos e inmunitarios.

Los principales subtipos de la EII son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).<sup>1,2</sup>

La EII es una enfermedad crónica de evolución incierta que se puede presentar a manera de episodios únicos de diferente gravedad, seguir un curso prolongado con exacerbaciones y remisiones, o bien mostrar sintomatología persistente.<sup>3</sup>

Es una enfermedad crónica para la cual hasta el día de hoy no existe un tratamiento curativo, y los factores médicos y psicológicos influyen en la calidad de vida percibida por el paciente, por lo que los pacientes buscan tratamientos alternativos o complementarios, en los que la evidencia científica que avale su eficacia en la mayoría de ellos no está disponible.<sup>4</sup>

El Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa define la medicina complementaria (MAC) como los métodos de atención de la salud (sistemas médicos diversos, prácticas y productos) desarrollados fuera de la medicina occidental tradicional o convencional para ser aplicados a ciertas enfermedades o al bienestar general. Aunque a menudo se emplean los términos “alternativa”



y “complementaria” de forma indistinta, la medicina alternativa sólo constituye el empleo de un método de medicina no convencional como tratamiento de la enfermedad, sin el uso de la medicina tradicional.<sup>5</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El empleo de la MAC en algunas sociedades y culturas tiene un uso más frecuente, sobre todo en los pacientes con enfermedades crónicas.<sup>6</sup>

En los pacientes con EII el uso de la MAC en algún momento de la enfermedad o a la par del tratamiento convencional se ha reportado entre 21 y 60% de los pacientes; algunos de los factores que influyen para el uso de MAC son una respuesta subóptima al tratamiento, no contar con el tratamiento médico necesario disponible o tener dudas acerca de la seguridad a largo plazo de los medicamentos convencionales.<sup>6,7</sup>

Los estudios en la población pediátrica con EII reportan que de 22 a 84% de los niños usan MAC; la prevalencia más baja se aprecia en Canadá (22%) y la más alta en Finlandia (54%), Escocia (61%), Australia (69%), Malasia (76%) y EUA (84%).<sup>8-10</sup>

Esta amplia gama de prevalencia del uso de MAC se debe a factores como la ubicación geográfica, las prácticas culturales dentro de las cohortes de pacientes y de la definición utilizada para describir el uso de MAC con definiciones más o menos inclusivas.<sup>11</sup>

Este uso de la MAC ocurre a pesar de que la información es insuficiente para avalar su uso en un gran porcentaje de casos; se ha reportado que sólo 48.1% de los pacientes con EII consideran importante que la MAC tenga fundamento científico que avale su beneficio.<sup>7,12,13</sup>

Algunos de los factores predictores para el empleo de la MAC en EII reportados son el sexo femenino, pacientes jóvenes, la presencia de manifestaciones extraintestinales, la enfermedad de larga evolución, el subtipo de EII, siendo más frecuentes en pacientes con CUCI el uso prolongado de corticoides, la remisión clínica de la enfermedad, el bajo apego terapéutico, la suspensión del tratamiento convencional instaurado, el nivel educativo alto y el nivel socioeconómico medio-alto.<sup>14-16</sup>

Es importante mencionar que la espera para conseguir resultados tras la administración de algún tipo de MAC puede dar lugar a un retraso en la aplicación de un tratamiento de medicina convencional con eficacia demostrada, condicionando en ocasiones riesgos tras su consumo (hepatotoxicidad o nefrotoxicidad), interacciones con fármacos convencionales y la aparición de complicaciones innecesarias.<sup>17</sup>

**Cuadro 30–1. Tipos de medicina complementaria usados en la enfermedad inflamatoria intestinal**

<b>Medicina complementaria</b>	
Preparados herbales y botánicos	<i>Curcuma longa</i> (cúrcuma) <i>Aloe vera</i> Cannabis <i>Boswellia serrata</i> ( <i>shallaki</i> o incienso indio) <i>Artemisia absinthium</i> (ajenjo) <i>Andrographis paniculata</i> (equinácea india) Zumo de germinado de trigo Aceite de onagra Cebada germinada o brotes de cebada Tormentila Cardo mariano Sófora o árbol de la pagoda
Medicina cuerpo–mente	Yoga Técnicas de relajación y manejo de estrés Meditación trascendental Meditación consciente ( <i>mindfulness</i> ) Hipnosis Tai Chi Qi Gong
Medicina tradicional china	Acupuntura Moxibustión
Helmintos	Huevos de <i>Trichuris suis</i>
Nicotina	
Homeopatía	

## Categorías de medicina complementaria y alternativa

En 2015 se realizó una revisión sistémica para el uso de MAC en la EII, considerando para su análisis los estudios en los que se planteara como resultado del uso de la MAC al menos la inducción o el mantenimiento de la remisión de la enfermedad, la severidad de los síntomas o su grado de actividad, la calidad de vida, alguna variable psicológica y la seguridad de la intervención.<sup>7</sup> Para su análisis se revisarán las diferentes intervenciones de la MAC en la EII (cuadro 30–1).

### Preparados herbales y botánicos o helmintos

#### *Curcuma longa* (cúrcuma)

La cúrcuma es una planta perenne perteneciente a la familia de las *Zingiberaceae*. De ella se extrae la curcumina, empleada como especia en el curry.<sup>18</sup> Algunos de

los efectos reportados de la curcumina son antiinflamatorios y antioxidantes, por lo que inhibe la proliferación de algunas líneas celulares tumorales en el cáncer de colon y los tumores cutáneos; inhibe la activación de los factores de transcripción implicados en la inflamación, la supervivencia celular y la angiogénesis (entre ellos el factor de necrosis  $\kappa$ B y las cateninas); regula la expresión de genes antiinflamatorios (COX-1, COX-2 y lipooxigenasa); inhibe la expresión de interleucina (IL) 1 $\beta$ , IL-6 y factores de necrosis tumoral (TNF); y puede disminuir la inflamación colónica, mediante la inhibición directa de la quimiotaxis de los neutrófilos y de la inhibición parcial de la expresión de citocinas.<sup>19,20</sup>

Existen muchas publicaciones acerca del empleo de la curcumina en el tratamiento de la EII, aunque de calidad variable, y se parece que el efecto terapéutico sería mayor en la CUCI que en la EC.

En 2006 se publicó un estudio aleatorizado, doble ciego, que evaluó la eficacia de la curcumina en dosis de 1 g cada 12 h en la prevención de la recaída en 89 pacientes con CUCI en remisión y bajo tratamiento con sulfasalazina o mesalazina; sólo 4.65% de los pacientes en tratamiento con curcumina presentaron recidiva vs. 20.51% de los del grupo placebo; los pacientes en tratamiento con curcumina presentaron una mejoría significativa de los índices de actividad clínica y endoscópica.<sup>21</sup> Este mismo grupo de trabajo publicó en 2009 un estudio en los pacientes con CUCI en remisión en tratamiento con curcumina (360 mg cada seis a ocho horas), con una reducción significativa de las recaídas clínicas.<sup>22</sup>

Lang y col. realizaron un estudio aleatorizado doble ciego vs. placebo en 50 pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada en tratamiento con 5-aminosalicilatos oral sin respuesta a un tratamiento de dos semanas de 5-aminosalicilatos por vías oral y tópica en dosis plenas; 53.8% de los pacientes tratados con curcumina alcanzaron la remisión clínica al mes, 65.3% presentaron respuesta clínica y 38% mostraron remisión endoscópica (vs. 1, 12.5 y 0% de los pacientes del grupo de placebo, respectivamente), con escasos efectos secundarios, comparables en los dos grupos.<sup>23</sup>

En cuanto a la vía de administración, se ha evaluado el empleo de enemas; en un estudio aleatorizado doble ciego a los pacientes con CUCI distal con actividad de leve a moderada en tratamiento con 5-aminosalicilatos se les administraron enemas de curcumina o placebo. Se observaron mayores porcentajes de respuesta clínica, remisión clínica y mejora endoscópica en el grupo tratado con enemas de curcumina.<sup>24</sup>

En la población pediátrica se ha evaluado la tolerabilidad de la curcumina. Un estudio reportó que la curcumina en dosis de hasta 2 g cada 12 h era bien tolerada —con mejoría de los índices de actividad— y que su empleo añadido a la medicación estándar podría ser útil.<sup>25</sup> Debido a su bajo perfil de interacción, los bajos costos, los efectos secundarios —los más reportados son náusea y diarrea— y el perfil de seguridad, la cúrcuma pudiera ser una opción en los pacientes con CUCI.

## **Aloe vera**

El *Aloe vera* es una planta de la familia *Asphodeloideae*, que se ha empleado de forma tradicional para las patologías del aparato digestivo (zumo o jugo) y dermatológicas.<sup>18</sup> Dada su alta cantidad en vitaminas, aminoácidos y fenoles y con capacidad de inmunomodulación, pareciera inhibir la producción de prostaglandina E2 e IL-8, y la liberación de especies reactivas del oxígeno y los radicales libres. En un ensayo clínico doble ciego vs. placebo en pacientes con CUCI activa de leve a moderada se obtuvo mejoría clínica e histológica, y de la calidad de vida, sin efectos adversos importantes.<sup>20</sup>

## **Cannabis**

La cannabis (*Cannabis sativa*, familia de las *Cannabaceae*) se ha empleado para el tratamiento de la anorexia y la pérdida de apetito asociado a los tratamientos quimioterapéuticos, para el tratamiento del dolor, la esclerosis múltiple y el glaucoma, entre otras patologías. En los modelos animales de colitis ha mostrado eficacia en la mejora de la inflamación, con disminución de la producción de prostaglandinas e histamina, e inhibición de la función fagocítica de los macrófagos.<sup>18</sup> Un estudio doble ciego en pacientes con EC activa comparó los cigarrillos de cannabis con cigarrillos en los que el tetrahidrocannabinol se eliminó. Este estudio encontró una diferencia significativa en cuanto a la reducción de más de 100 puntos del índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) en los pacientes con uso de cannabis, en comparación con el placebo, pero no en la tasa de remisión (CDAI < 150) o reducción de los niveles de proteína C reactiva. Los efectos secundarios no difirieron significativamente entre los grupos; sin embargo, en el diseño de este estudio el cegamiento de los pacientes y la información relacionada con la intervención no fueron suficientes.<sup>26</sup>

## **Boswellia serrata (shallaki o incienso indio)**

Es una planta originaria de la península arábiga y la India que pertenece a la familia *Burseraceae* y se usa para la obtención de incienso. Sus principales componentes farmacológicos son los ácidos boswéllicos  $\alpha$  y  $\beta$ , que pueden inhibir las vías proinflamatorias de la lipooxigenasa o la ciclooxigenasa.<sup>18</sup> Se ha utilizado para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis y el asma, sin efectos secundarios significativamente diferentes a los de las medicaciones empleadas en la medicina convencional.<sup>27</sup> En la EII se ha empleado para prevenir la recaída y para el mantenimiento de la remisión tanto en la EC como en la CUCI.<sup>7</sup>

En cuanto a la EC, se realizó un ensayo clínico doble ciego en el que se evaluaron 102 pacientes con EC activa tratados con extracto de *Boswellia serrata* o

mesalazina, que mostró que el tratamiento con *Boswellia serrata* no era diferente del tratamiento con mesalazina, con tasas similares respecto a la actividad de la enfermedad y la remisión, y sin efectos adversos significativos.<sup>28</sup> Otro ensayo doble ciego vs. placebo valoró el efecto del extracto de *Boswellia serrata* en 82 pacientes con EC en remisión, sin encontrar diferencias significativas después de un año en cuanto al porcentaje de remisión, el tiempo de recaída, la gravedad de los síntomas o los efectos adversos.<sup>29</sup>

En el caso de la CUCI, se ha evaluado la eficacia de diferentes dosis de *Boswellia serrata* frente a la sulfasalazina en dos estudios con 72 pacientes en total, pero no se han encontrado diferencias significativas en los dos preparados en cuanto a remisión, gravedad de los síntomas y efectos secundarios; los más frecuentes fueron náuseas, epigastralgia, pirosis, pérdida de apetito, diarrea y dolor abdominal.<sup>30,31</sup> Se desconocen la farmacocinética y las dosis óptimas terapéuticas de los extractos de *Boswellia serrata*; generalmente se emplean entre 600 y 3 000 mg al día de goma arábica o su equivalente.<sup>31</sup>

### ***Artemisia absinthium* (ajenjo)**

La *Artemisia absinthium* (ajenjo, artemisia amarga o hierba santa) es una planta presente en las regiones templadas de Europa, Asia y el norte de África, con múltiples aplicaciones medicinales conocidas desde la antigüedad; ha sido empleada como tónico estomacal, vermífugo, febrífugo y antihelmíntico, además de ser usada para la elaboración de absenta y vermut.<sup>18</sup> Su efecto terapéutico parece basarse en la supresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras interleucinas.<sup>32</sup>

Existen dos ensayos clínicos aleatorizados que estudiaron el efecto del ajenjo en la EC activa. Un estudio comparó la eficacia del ajenjo (500 mg/8 h) con el placebo en 40 pacientes con EC en tratamiento con prednisona en esquema de reducción, con un seguimiento de 20 semanas; el grupo tratado con ajenjo presentaba menos síntomas y una mejoría del estado general en las semanas 8, 10 y 12.<sup>32</sup> Otro estudio evaluó a 10 pacientes con EC a los que se les añadió polvo de ajenjo (750 mg/8 h) a su tratamiento convencional durante seis semanas, y se observó una reducción significativa de los niveles de TNF- $\alpha$ , un descenso de la puntuación del CDAI y mejoría de la calidad de vida en el grupo tratado con ajenjo.<sup>33</sup>

### ***Andrographis paniculata* (equinácea india)**

La *Andrographis paniculata* es una planta nativa de la India ampliamente empleada en la medicina ayurvédica y otras medicinas tradicionales asiáticas, debido a sus propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, coleréticas, hipoglucémicas, antiinflamatorias y antipiréticas.<sup>34</sup> El extracto de *Andrographis*

*paniculata* ha demostrado actividad *in vitro* contra el TNF- $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y el factor nuclear kappa B.

Existen varias publicaciones que describen el uso del extracto de esta planta en la CUCI. Un ensayo aleatorizado doble ciego evaluó a 120 pacientes con CUCI activa y apreció una eficacia similar entre el extracto de *Andrographis paniculata* en dosis de 1 200 mg por día y la mesalazina, además de una tasa menor de efectos secundarios.<sup>35</sup> Otro estudio aleatorizado doble ciego con 224 pacientes con CUCI activa tratados con 1 200 o 1 800 mg de extracto de *Andrographis paniculata* o placebo demostró que el extracto de *Andrographis paniculata* es más efectivo para la inducción de la remisión y la curación de la mucosa, con mayores porcentajes de respuesta en los pacientes que recibían el extracto junto a la mesalazina y en los que recibieron mayores dosis del extracto, sin encontrar diferencias en los porcentajes de remisión, los efectos secundarios o la dosis empleada.<sup>36</sup>

### Germinado de trigo

El germinado de trigo es el extracto de la pulpa del trigo común (*Triticum aestivum*). Sus propiedades terapéuticas parecen originadas por su actividad antioxidante y su capacidad para inhibir la producción de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-8, y TNF).<sup>20</sup>

El zumo de germinado de trigo se ha empleado para el tratamiento de la CUCI. En un estudio aleatorizado doble ciego de 24 pacientes con CUCI activa tratados con 100 mL/día de zumo de germinado de trigo o placebo durante cuatro semanas, el grupo de pacientes que recibieron la intervención presentaban una reducción significativa del índice de actividad clínica y de la severidad del sangrado rectal, con menos dolor abdominal y mayor mejoría clínica subjetiva, sin efectos adversos graves.<sup>37</sup>

### Tormentila

La tormentila (*Potentilla erecta*, sietenrama, consuelda roja o loranca) es una planta de la familia *Rosaceae* con un alto contenido de taninos y con un uso potencial en el tratamiento de la diarrea y la inflamación intestinal. Se publicó un estudio de pacientes con CUCI activa tratados con extracto de tormentila y se observó descenso de los índices de actividad y de la proteína C reactiva sin efectos secundarios significativos.<sup>20</sup>

### Aceite de onagra

La onagra o prímula (*evening primrose*) es una flor de la familia *Onagraceae*, de la cual se obtiene el aceite de onagra. Este aceite, con ácidos grasos esenciales

(ácido linoleico y gamma-linolénico), se ha empleado para el tratamiento del síndrome premenstrual, los trastornos cutáneos y la artritis reumatoide.<sup>18</sup> Se publicó un estudio que comparó la administración de aceite de onagra con el placebo y aceite omega 3, sin diferencias significativas, salvo cambios en la consistencia de las deposiciones, y sin efectos secundarios significativos.<sup>7</sup>

### **Germinado de cebada**

La cebada (*Hordeum vulgare*) es una planta perteneciente a la familia *Poaceae/gramineae*.<sup>18</sup> Se ha comparado el uso de germinado combinado o no con el tratamiento estándar en los pacientes con CUCI, y en el grupo de tratamiento combinado se ha apreciado un descenso significativo del uso de corticoides y una disminución de la actividad clínica y las recaídas.<sup>38</sup>

### **Cardo mariano**

El cardo mariano (*Silybum marianum*) es una planta perteneciente a la familia *Asteraceae/Compositae*. De sus semillas se extrae la silimarina, que ha sido empleada tradicionalmente en la patología hepatobiliar, la diabetes y diversos tipos de cáncer.<sup>18</sup> Se publicó un estudio que evaluaba el efecto de la silimarina oral vs. el placebo para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CUCI inactiva, con mejoría significativa de los niveles de hemoglobina, la velocidad de la sedimentación globular y la actividad de la enfermedad, sin efectos secundarios significativos.<sup>39</sup>

### **Sófora o árbol de la pagoda**

La sófora o árbol de la pagoda (*Styphnolobium japonicum*) es un árbol de la familia *Fabaceae/Leguminosae*, procedente de Asia.<sup>18</sup> En un estudio comparativo entre la sófora y la mesalazina en pacientes con CUCI durante ocho semanas no se demuestran diferencias significativas en la actividad de la enfermedad, los parámetros de laboratorio o los efectos secundarios.<sup>40</sup>

### ***Plantago ovata* (trigo del desierto de la India)**

El grupo español GETECCU publicó un estudio de pacientes con CUCI. Los pacientes (n = 102) fueron asignados al azar a la intervención o dos grupos de control, y fueron monitoreados durante un año. El mantenimiento de la remisión después de 12 meses no mostró diferencias significativas. A pesar de que este estudio tuvo un bajo riesgo de sesgo, el cegamiento, los desenlaces y el análisis fueron inadecuados.<sup>41</sup>

## Helminthos

### Huevos de *Trichuris suis*

El helminto está presente generalmente en el ganado porcino y produce una colonización limitada en los seres humanos. Dado que se ha evidenciado que los helmintos pueden modular la respuesta inmunitaria en su huésped, y bajo la hipótesis de que podrían suprimir la inflamación crónica inmunomediada, se han publicado varios estudios al respecto, como dos ensayos clínicos *vs.* placebo, uno de ellos en EC y otro en CUCI activa. En el estudio llevado a cabo en pacientes con EC no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos,<sup>42</sup> y en el estudio de pacientes con CUCI se observaron mayores tasas de respuesta, aunque no de remisión, sin efectos adversos significativos.<sup>43</sup>

## Medicina cuerpo–mente

La medicina cuerpo–mente se basa en el empleo del poder de los pensamientos y las emociones sobre la salud física.

Hoy en día existe un resurgimiento del interés en técnicas que potencian esa relación cuerpo–mente, como el yoga, la meditación trascendental, la meditación consciente (*mindfulness*), el Tai Chi o el Qi Gong, habiéndose demostrado su utilidad en algunas patologías.<sup>44</sup>

Se han llevado a cabo varios estudios que evalúan el papel de las técnicas de yoga, meditación o *mindfulness* en pacientes con EII, y han evidenciado que, aunque no influyen en la disminución de la frecuencia o la severidad de las recaídas de la CUCI y la EC, sí pueden mejorar la calidad de vida.<sup>45</sup>

Se realizó un estudio que comparó los efectos de las técnicas de manejo de estrés en los pacientes con EII. El entrenamiento duraba tres horas durante seis días de la semana; los desenlaces se estudiaron después de 4, 8 y 12 meses. Sin embargo, a pesar de la calidad del estudio, en el grupo de manejo de estrés se observó una mejoría en los síntomas.<sup>46</sup>

También se han investigado los efectos de la hipnoterapia directa al intestino, mediante un programa desarrollado para síndrome de intestino irritable. Después de 52 semanas de intervención la probabilidad de recaída fue menor, en comparación con el grupo que no recibió la intervención; sin embargo, no se reportaron efectos en la calidad de vida o variable psicológica.<sup>47</sup>

## Medicina tradicional china

Los métodos de sensaciones tradicionales, como la medicina tradicional china (MTC) o el ayurveda, inciden en la relación cuerpo–mente y la influencia de uno



sobre otro. Sus herramientas terapéuticas son fundamentalmente la acupuntura, la moxibustión, la fitoterapia y la dietética china. Entre las patologías en las que se ha empleado está la EII, en especial la CUCI. Aunque hay publicaciones que muestran una determinada eficacia de la MTC en el tratamiento de la CUCI, las evidencias disponibles se basan en estudios clínicos de baja calidad y escritos en chino, de modo que no hay estudios que demuestren de forma irrefutable la utilidad de la MTC en el tratamiento de la CUCI, aunque pudiera ser útil para aliviar el dolor abdominal y reducir la inflamación.<sup>48,49</sup>

## **Acupuntura y moxibustión**

La acupuntura es una práctica terapéutica, procedente de la MTC y otras medicinas tradicionales asiáticas, consistente en la estimulación de puntos en el cuerpo, generalmente mediante la introducción y la manipulación de agujas muy finas (también mediante presión digital u otras técnicas), con el objetivo de aliviar el dolor, anestesiar determinadas zonas y curar algunas enfermedades. La moxibustión es un tipo de medicina oriental que estimula puntos de acupuntura mediante el calor generado al quemar conos con artemisa aplicados directa o indirectamente sobre la piel.<sup>5</sup>

En un metaanálisis publicado en 2013 se analizaron 43 ensayos clínicos controlados (un estudio con EC y 42 con CUCI) que compararon la acupuntura y la moxibustión con el tratamiento convencional de la EII, y mostraron que el tratamiento con acupuntura y moxibustión es más eficaz que la sulfasalazina oral en el tratamiento de la EII, aunque la calidad de los estudios fue baja y pocos estudios proporcionaron evidencias fuertes.<sup>50</sup> En este metaanálisis dos estudios que mostraron mejores aleatorización, seguimiento y análisis evaluaron a 51 pacientes con EC y a 29 con CUCI con datos de actividad clínica, los cuales fueron tratados con 10 sesiones de acupuntura en cuatro o cinco semanas. Se observó una mejoría en la actividad clínica y en la calidad de vida respecto al grupo control, aunque sin significancia estadística. Por ello no es posible extraer conclusiones significativas respecto a la eficacia de estos tratamientos para la EII.<sup>51,52</sup>

## **Homeopatía**

La homeopatía o medicina homeopática es un sistema de medicina alternativa desarrollado en Alemania por S. Hahnemann en 1796, basado en dos premisas: “lo similar cura lo similar”, es decir, una enfermedad puede ser curada por una sustancia que produce síntomas similares en personas sanas, y la premisa de “la dosis mínima”, es decir, cuanto menor sea la dosis de medicación mayor es su eficacia. Los remedios homeopáticos se derivan de sustancias extraídas de plan-

tas, minerales o animales, y se formulan generalmente como pastillas para su administración sublingual, aunque también pueden ser gotas, geles o cremas, y son tratamientos individualizados. Actualmente existen pocas evidencias científicas de su eficacia en la EII.<sup>17</sup>

## Nicotina

Se ha especulado que la nicotina altera la función inmunitaria intestinal, ejerciendo un efecto protector. Según las evidencias disponibles, la nicotina transdérmica en parches (de 15 a 25 mg/día durante cuatro a seis semanas) es capaz de inducir la remisión si se compara con el placebo, sin eficacia en el mantenimiento de la remisión. Los enemas de nicotina no han demostrado ser más efectivos que el placebo en los pacientes con CUCI distal activa.<sup>53</sup>

## CONCLUSIONES

Si se parte del hecho de que el desarrollo de la EII es multifactorial, resultado de una interacción compleja entre la predisposición genética, los factores ambientales, microbianos e inmunitarios, pareciera plausible que los pacientes se beneficien de una terapia con énfasis en modalidades individualmente diferentes. Hay que recordar que los pacientes tratan de encontrar la terapia más eficaz y segura para su enfermedad, incluidas todas las opciones de tratamiento disponibles. En este contexto, es probable que perciban la MAC y la medicina convencional como opciones de tratamiento igualmente disponibles, efectivas y seguras, por lo que es necesario desarrollar diseños de alta calidad para ayudar a adoptar las modalidades de tratamiento que ofrezcan evidencias científicas, con el fin de individualizar el tratamiento para los pacientes con EII.

## REFERENCIAS

1. **Mowat C, Cole A, Windsor A et al.:** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
2. **Loftus EV Jr:** Clinical epidemiology in inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504–1517.
3. **Rosenstiel P, Sina C, Franke A et al.:** Towards a molecular risk map—recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease. *Semin Immunol* 2009;21:334–345.
4. **Gilardi D, Fiorino G, Genua M et al.:** Complementary and alternative medicine in inflammatory bowel diseases: what is the future in the field of herbal medicine? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:835–846.

5. National Institutes of Health: *National Center for Complementary and Integrative Health*.
6. **Hilsden RJ, Verhoef MJ, Rasmussen H et al.:** Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:655–662.
7. **Langhorst J, Wulfert H, Lauche R et al.:** Systematic review of complementary and alternative medicine treatments in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015;9(1):86–106.
8. **Otley AR, Verhoef MJ, Best A et al.:** Prevalence and determinants of use of complementary and alternative medicine in a Canadian pediatric inflammatory bowel (IBD) disease population. *Gastroenterology* 2001;120:A213.
9. **Ong F, Seah Lee W, Lin C et al.:** Complementary and alternative medicine (CAM) practices and dietary patterns in children with inflammatory bowel disease in Singapore and Malaysia. *Pediatr Neonatol* 2017;259:494–500.
10. **Serpico MR, Boyle BM, Kemper KJ et al.:** Complementary and alternative medicine use in children with inflammatory bowel diseases: a single-center survey. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:651–657.
11. **Phatak UP, Alper A, Pashankar DS:** Complementary and alternative medicine use in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2019;68:157–160.
12. **Joos S, Rosemann T, Szecsenyi J et al.:** Use of complementary and alternative medicine in a German survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complement Altern Med* 2006;6:19.
13. **Langhorst J, Anthonisen IB, Steder Neukamm U et al.:** Patterns of complementary and alternative medicine (CAM) use in patients with inflammatory bowel disease: perceived stress is a potential indicator for CAM use. *Complement Ther Med* 2007;15(1):30–37.
14. **Fernández A, Barreiro de Acosta M, Vallejo N, Iglesias M et al.:** Complementary and alternative medicine in inflammatory bowel disease patients: frequency and risk factors. *Dig Liver Dis* 2012;44(11):904–908.
15. **García PE, Marín L, Domènech E et al.:** Use of complementary and alternative medicine and drug abuse in patients with inflammatory bowel disease. *Med Clin (Barc)* 2007;128(2):45–48.
16. **Koning M, Ailabouni R, Gearry RB et al.:** Use and predictors of oral complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease: a population-based, case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(4):767–778.
17. **Manceñido Marcos N:** Medicina alternativa y complementaria en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enf Inflamm Intest* 2015;14(2):57–64.
18. Natural Medicines Comprehensive Database: *Unbiased, scientific clinical information on complementary, alternative, and integrative therapies*.
19. **Ali T, Shakir F, Morton J:** Curcumin and inflammatory bowel disease: biological mechanisms and clinical implication. *Digestion* 2012;85(4):249–255.
20. **Wan P, Chen H, Guo Y et al.:** Advances in treatment of ulcerative colitis with herbs: from bench to bedside. *World J Gastroenterol* 2014;20(39):14099–14104.
21. **Hanai H, Iida T, Takeuchi K et al.:** Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(12):1502–1506.
22. **Hanai H, Sugimoto K:** Curcumin has bright prospects for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Des* 2009;15(18):2087–2094.
23. **Lang A, Salomon N, Wu JC et al.:** Curcumin in combination with 5-aminosalicylate induces remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(8):1444–1490.

24. **Singla V, Pratap Mouli V, Garg SK et al.:** Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis—a randomized, placebo-controlled, pilot study. *J Crohns Colitis* 2014;8(3):208–214.
25. **Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T et al.:** Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56(3):277–279.
26. **Naftali T, Bar LSL, Dotan I et al.:** Cannabis induces a clinical response in patients with Crohn's disease: a prospective placebo-controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1276–1280.
27. **Ernst E:** Frankincense: systematic review. *Br Med J* 2008;337:a2813.
28. **Gerhardt H, Seifert F, Buvari P et al.:** Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H<sub>15</sub>. *Z Gastroenterol* 2001;39(1):11–17.
29. **Holtmeier W, Zeuzem S, Prei J et al.:** Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17(2):573–582.
30. **Gupta I, Parihar A, Malhotra P et al.:** Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *Eur J Med Res* 1997;2(1):37–43.
31. **Gupta I, Parihar A, Malhotra P et al.:** Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta Med* 2001;67(5):391–395.
32. **Omer B, Krebs S, Omer H et al.:** Steroid-sparing effect of wormwood (*Artemisia absinthium*) in Crohn's disease: a double-blind placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2007;14(2–3):87–95.
33. **Krebs S, Omer TN, Omer B:** Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease: a controlled clinical trial. *Phytomedicine* 2010;17(5):305–309.
34. **Akbar S:** *Andrographis paniculata*: a review of pharmacological activities and clinical effects. *Altern Med Rev* 2011;16(1):66–77.
35. **Tang T, Targan SR, Li ZS et al.:** Randomized clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis—a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(2):194–202.
36. **Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS et al.:** *Andrographis paniculata* extract (HMPL-004) for active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):90–98.
37. **Ben AE, Goldin E, Wengrower D et al.:** Wheat grass juice in the treatment of active distal ulcerative colitis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:444–449.
38. **Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K et al.:** Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004;13:643–647.
39. **Rastegarpanah M, Malekzadeh R, Vahedi H et al.:** A randomized, double blinded, placebo-controlled clinical trial of silymarin in ulcerative colitis. *Chin J Integr Med* 2015;21(12):902–906.
40. **Tong ZQ, Yang B, Chen BY et al.:** A multi-center, randomized, single-blind, controlled clinical study on the efficacy of composite sophora colon soluble capsules in treating ulcerative colitis. *Chin J Integr Med* 2010;16:486–492.
41. **Fernández BF, Hinojosa J, Sánchez LJJ et al.:** Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalamine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol* 1999;94:427–433.
42. **Garg SK, Croft AM, Bager P:** Helminth therapy (worms) for induction of remission in

- inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1.
43. **Summers RW, Elliott DE, Urban JF Jr et al.:** *Trichuris suis* therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128:825–832.
  44. **Gassull MÁ, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A:** *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ª ed. Madrid, Ergon, 2007.
  45. **Langhorst J, Mueller T, Luedtke R et al.:** Effects of a comprehensive lifestyle modification program on quality-of-life in patients with ulcerative colitis: a twelve-month follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:734–745.
  46. **Milne B, Joachim G, Niedhardt J:** A stress management programme for inflammatory bowel disease patients. *J Adv Nurs* 1986;11:561–567.
  47. **Keefe L, Taft TH, Kiebles JL et al.:** Gut-directed hypnotherapy significantly augments clinical remission in quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:761–771.
  48. **Salaga M, Zatorski H, Sobczak M et al.:** Chinese herbal medicines in the treatment of IBD and colorectal cancer: a review. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15(3):405–420.
  49. **Zhang C, Jiang M, Lu A:** Considerations of traditional Chinese medicine as adjunct therapy in the management of ulcerative colitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;44(3):274–283.
  50. **Ji J, Lu Y, Liu H et al.:** Acupuncture and moxibustion for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:158352.
  51. **Joos S, Wildau N, Kohnen R et al.:** Acupuncture and moxibustion in the treatment of ulcerative colitis: a randomized controlled study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41(9):1056–1063.
  52. **Joos S, Brinkhaus B, Maluche C et al.:** Acupuncture and moxibustion in the treatment of Crohn's disease: a randomized controlled study. *Digestion* 2004;69(3):131–139.
  53. **Kozuch PL, Hanauer SB:** Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008;14(3):354–377.

---

---

## Índice alfabético

---

### Números

6–mercaptapurina, 103, 219, 321,  
325, 409, 410

### A

abatacept, 232

abdomen agudo, 22

aborto, 321

espontáneo, 237, 238, 262, 287,  
322, 323, 324

abrilumab, 247, 251

absceso, 39, 403, 410

abdominal, 142

anal, 142

gastrointestinal, 102

intraabdominal, 128, 412

perianal, 377

rectal, 354

acetaminofén, 313

ácido

gamma–linolénico, 426

linoleico, 426

*Actinomyces israeli*, 20

adalimumab, 40, 47, 59, 62, 82,  
101, 113, 129, 135, 136, 137,  
138, 139, 140, 141, 142, 144,  
145, 149, 159, 160, 161, 166,  
168, 170, 175, 189, 191, 192,  
198, 203, 211, 227, 232, 255,  
261, 270, 305, 306, 309, 323,  
326, 409, 411, 412

adenocarcinoma ileocecal, 20

adherencia pélvica, 318

adinamia, 21, 26

*Aeromonas* spp., 20

afta oral, 22

ajenjo, 424

alicaforfen, 247, 248, 249

alopecia, 183

amiloidosis, 20

amiselimod, 343

*Andrographis paniculata*, 425

anemia, 22, 26, 128, 179, 343

aplásica, 181  
*Anisakis simplex*, 20  
 anomalía congénita, 324  
 anorexia, 423  
 ansiedad, 93  
 arritmia, 182  
 arteritis de Takayasu, 20  
 artralgia, 87, 153, 176, 224, 237,  
 262, 268, 269, 272, 285  
 artritis, 71, 307  
     psoriásica, 211, 257  
     reumatoide, 20, 21, 23, 47, 112,  
     113, 145, 185, 279, 301, 366,  
     423, 426  
 artropatía, 22, 45  
 asma, 423  
 aspergilosis, 180  
 astenia, 21, 26, 262  
 autotrasplante de células madre, 360  
     hematopoyéticas, 361  
 azatioprina, 42, 60, 101, 103, 104,  
 116, 125, 126, 127, 138, 198,  
 219, 258, 312, 321, 325, 361,  
 409, 410, 411, 412

## B

*Bacilli*, 351  
 bacteremia, 128  
     múltiple, 354  
     por *Escherichia coli*, 354  
*Bacteroidetes*, 351  
 baricitinib, 301  
*Barnesiella* spp., 352  
*Bartonella* spp., 312  
 betametasona, 321  
*Blautia* spp., 352  
 bloqueo  
     auriculoventricular, 340  
     cardiaco, 182

*Boswellia serrata*, 424  
 bradiarritmia, 340  
 bradicardia, 341, 344  
*Bradyrhizobium pachyrhizi*, 379  
 brazikumab, 266, 269, 270, 307  
 briakinumab, 266, 267, 271, 307  
 brodalumab, 266, 267, 273  
 broncoespasmo, 176  
 budesonida, 409, 410, 413

## C

*Campylobacter*, 23, 179  
     spp., 20  
 cáncer, 169, 366, 377, 426  
     cervical, 185  
     cervicouterino, 104, 105, 107  
     colorrectal, 21, 76, 104  
     de colon, 99, 262, 422  
         y recto, 76, 107  
     de hígado, 96  
     de piel, 104, 105, 107, 184  
         no melanoma, 143, 185, 262,  
         284, 301  
     de próstata, 262  
     papilar renal, 262  
     rectal, 262  
     testicular, 262  
*Candida*, 177  
 candidiasis, 180  
 cannabis, 423  
 carcinoma  
     colorrectal, 313  
     hepatocelular, 96  
 cefalea, 153, 237, 262, 268, 269,  
 271, 274, 285, 311  
 celulitis, 102  
 certolizumab, 102, 113, 138, 191,  
 306, 323, 326  
     pegol, 40, 149, 150, 151, 155,  
     156, 175, 189, 192, 227, 255

*Chlamydia* spp., 20  
 ciclofosfamida, 364  
 ciclosporina, 112, 125, 219, 282, 322  
 ciprofloxacino, 129  
 cirrosis hepática, 96  
 cistitis, 311  
 citomegalovirus, 20, 22, 26, 99, 179, 367  
 citrato de tofacitinib, 280  
*Clostridioides*, 20  
*Clostridium*, 351  
   *coccoides*, 88  
   *difficile*, 99, 354  
 colangitis esclerosante, 22  
   primaria, 77  
 colgajo cutáneo anal, 377  
 colitis, 20, 77, 180, 340, 341, 350, 423  
   aguda, 130, 307, 308  
   distal, 249  
   fulminante, 322  
   indeterminada, 19, 255, 371  
   inducida por sulfato de dextrano  
     sódico, 252  
   isquémica crónica, 20  
   izquierda, 39  
   pediátrica, 75  
   por *Clostridium difficile*, 99  
   ulcerosa, 40, 47, 53, 56, 58, 72, 76, 124, 160, 161, 166, 169, 249, 251, 302, 340, 342, 343  
   crónica idiopática, 1, 19, 21, 35, 52, 54, 62, 63, 69, 82, 88, 99, 112, 121, 138, 159, 196, 201, 219, 224, 227, 229, 238, 248, 255, 260, 265, 266, 279, 285, 293, 306, 307, 308, 318, 335, 347, 348, 349, 350, 359, 403, 419

  pediátrica, 308  
 congestión nasal, 262  
 conjuntivitis, 97  
 constipación, 328  
*Corynebacterium* spp., 379  
 COVID-19, 21, 154  
 crecimiento tumoral, 379  
 criptitis, 24  
*Cryptococcus neoformans*, 20  
 curcumina, 422

## D

daño  
   hepático, 178, 185  
   intestinal, 51, 57  
   microscópico tisular, 58  
   tisular, 122  
 defecto craneoencefálico, 322  
 deficiencia  
   de folatos, 22  
   de hierro, 22  
   de vitamina B<sub>12</sub>, 22  
 depresión, 76, 93  
 dermatitis atópica, 183  
 dermatomiositis, 193  
 desgarrado mucoso, 382  
 desmielinización, 181  
 dexametasona, 321  
 diabetes, 426  
   gestacional, 321  
   mellitus, 366  
 diarrea, 5, 26, 70  
   inducida por fármacos, 99  
 difenoxilato, 71  
 difteria, 103  
 disbiosis, 293, 348, 349  
 disentería por *Escherichia coli*, 179  
 disfagia, 26  
 disfunción  
   anorrectal, 39



endotelial, 122  
 dismotilidad, 39  
 disnea, 22, 26, 368  
 dispepsia, 27  
 displasia, 77, 185  
 distensión abdominal, 328  
 diverticulitis, 19  
 dolor  
   abdominal, 21, 26, 30, 52, 53, 70,  
     71, 99, 153, 223, 268, 269,  
     271, 272, 274, 284, 300, 328,  
     359, 424, 425, 428  
   de cabeza, 176, 223  
   muscular, 311  
*Dorea* spp., 352

## E

eczema, 183, 193  
 edema, 77  
   macular, 340  
 embarazo ectópico, 321  
 embolismo pulmonar, 298  
 encefalitis, 285  
 endometriosis, 20  
 enfermedad  
   anal, 29  
   anorrectal, 382  
   autoinmunitaria, 6, 183, 193,  
     309, 340, 343  
   celiaca, 21, 27  
   colónica, 378  
   criptoglandular, 386  
   de Behçet, 20  
   de Crohn, 1, 4, 9, 13, 19, 25, 29,  
     35, 40, 52, 53, 54, 56, 59, 62,  
     63, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75,  
     77, 80, 81, 88, 99, 113, 116,  
     117, 118, 121, 126, 135, 138,  
     149, 150, 151, 153, 154, 156,  
     159, 196, 201, 219, 221, 222,  
     227, 232, 235, 239, 246, 249,  
     251, 255, 258, 261, 265, 280,  
     282, 293, 299, 306, 307, 308,  
     309, 310, 311, 335, 340, 341,  
     347, 348, 352, 359, 361, 362,  
     367, 368, 369, 370, 371, 372,  
     378, 403, 404, 405, 406, 408,  
     409, 412, 419, 423  
   fistulizante, 137, 152  
     perianal, 383, 387, 388, 389  
   perianal, 377, 380, 385, 386  
 de injerto contra huésped, 322  
 de Johne, 13  
 del legionario, 179  
 del suero, 176  
 diverticular, 302  
 fistulizante, 130, 378, 380  
   perianal, 309, 377  
 fistulosa, 384  
 granulomatosa crónica, 20  
 hepática, 22, 180  
 ileal, 378, 405  
 ileocolónica, 378, 405  
 infecciosa, 6, 96, 366  
 inflamatoria, 8, 118, 119, 185,  
   211  
   crónica, 307, 347  
   del tracto digestivo, 121  
 intestinal, 1, 2, 3, 12, 19, 20,  
   30, 35, 36, 38, 39, 40, 51,  
   69, 71, 74, 76, 79, 80, 81,  
   82, 84, 88, 93, 95, 102, 106,  
   107, 111, 112, 113, 114,  
   115, 116, 121, 122, 128,  
   135, 143, 159, 175, 189,  
   201, 207, 219, 227, 238,  
   243, 244, 246, 247, 255,  
   265, 266, 274, 279, 293,  
   294, 295, 305, 307, 317,  
   318, 320, 328, 335, 340,

343, 347, 348, 349, 359,  
403, 419, 421  
neoplásica, 143  
neumocócica invasiva, 97  
perianal, 26, 29, 113, 114, 239,  
307, 308, 311, 378, 379, 380,  
381, 382, 405  
pulmonar intersticial, 182, 340  
reumática, 113  
*Entamoeba histolytica*, 20, 23  
enteritis, 19  
crónica, 13  
por radiación, 20  
enterocolitis neutropénica, 20  
enteropatía por antiinflamatorios no  
esteroideos, 20  
epiescleritis, 22  
epigastralgia, 424  
eritema nodoso, 22, 45, 71, 183  
erupción acneiforme, 184  
*Escherichia coli*, 12, 13, 20, 23  
esclerosis múltiple, 178, 340, 423  
espondilitis anquilosante, 45, 211  
espondiloartropatía, 20  
estenosis, 24, 27, 39, 77, 84, 87,  
360, 377, 383  
anorrectal, 26, 378  
rectal, 378  
ulcerada, 71  
estomatitis aftosa, 71  
estrés oxidativo, 2, 3, 6, 81  
etanercept, 101, 185  
etrasimod, 341, 343  
etrolizumab, 43, 247, 306  
evento tromboembólico, 301  
exfoliación de la piel, 262

## F

*Faecalibacterium prausnitzii*, 88

falla cardiaca, 100, 178  
fatiga, 311  
fiebre  
amarilla, 103, 107  
neutropénica, 367  
filgotinib, 294, 295, 296, 297, 299,  
300  
fingolimod, 340, 343  
fístula, 26, 27, 39, 87, 137, 379,  
403, 410  
abdominal, 126  
anal, 380  
anastomótica, 128  
anorrectal, 378  
enterocutánea, 192  
enteroentérica, 360  
intraesfinteriana, 26  
perianal, 126, 152, 192, 368, 369,  
377, 378, 379, 380, 382, 384,  
385, 387, 396  
rectovaginal, 26, 192, 360, 385,  
387  
supraesfinteriana, 26  
transesfintérica, 383  
vaginal, 371  
fisura, 377  
anal, 71, 382  
fluconazol, 282  
*Fusobacterium* spp., 352

## G

ganglionitis, 29  
gastritis focal, 27  
gastroenteritis, 224  
eosinofílica, 20  
infeciosa, 21  
viral aguda, 311  
glaucoma, 423  
golimumab, 40, 102, 113, 159, 160,  
161, 166, 167, 168, 170, 171,

175, 189, 191, 227, 232, 255,  
270, 306, 310  
granuloma, 405  
granulomatosis, 20  
  linfocítica, 20  
guselkumab, 266, 267, 270, 307

## H

*Helicobacter pylori*, 29  
hepatitis, 21  
  A, 103  
  B, 22, 95, 100, 101, 103, 179  
  C, 22, 95, 100  
  vímica, 95  
    crónica, 96  
hepatomegalia, 22  
hepatotoxicidad, 420  
herpes  
  simple, 20  
  zoster, 94, 285  
hidrocortisona, 112  
hiperplasia  
  linfoide transmural, 29  
  nodular linfoide, 20  
hipervascularidad mesentérica, 77  
hipotensión, 26, 176  
  arterial, 340  
*Histoplasma*, 177  
  *capsulatum*, 20  
histoplasmosis, 180

## I

ileítis, 20  
  aftosa, 72, 407  
  por reflujo, 24  
incontinencia, 21  
  fecal, 382

infarto agudo del miocardio, 23  
infección  
  bacteriana, 23, 143, 178, 367  
  cerebral, 224  
  cutánea, 170  
  de las vías  
    respiratorias  
      altas, 262  
      bajas, 224  
      superiores, 237  
    urinarias, 102, 153, 224  
  del tracto  
    respiratorio, 169  
    superior, 311, 343, 368  
    urinario, 102  
  entérica, 99  
  micobacteriana, 96  
  micótica, 143, 180  
  oportunistas, 93, 177, 180, 284  
  parasitaria, 23  
  por citomegalovirus, 180  
  por *Clostridioides*, 23  
  por *Clostridium difficile*, 348,  
    354  
  por coronavirus, 21  
  por el virus  
    de la hepatitis  
      B, 313  
      C, 313  
    de la inmunodeficiencia  
      humana, 313  
    de la varicela zoster, 313, 340  
  del herpes  
    simple, 340  
    zoster, 297, 298, 301  
  del papiloma humano, 180  
  por herpes zoster, 284, 285  
  por micobacterias, 177  
  por VIH, 95, 101, 105  
  por virus, 43  
    de la hepatitis B, 288

de la inmunodeficiencia  
humana, 96  
del herpes zoster, 286, 288  
posoperatoria, 179  
respiratoria, 271  
viral, 262  
viral, 23, 175, 179  
postrasplante, 372  
infertilidad, 319  
inflamación  
colónica, 354, 422  
crónica, 76  
del tracto gastrointestinal, 8  
intestinal, 23, 85, 220, 340, 379,  
425  
ocular, 185  
tisular, 385  
influximab, 40, 42, 47, 57, 61, 72,  
75, 80, 83, 101, 113, 114, 116,  
121, 122, 124, 126, 127, 128,  
136, 137, 140, 141, 149, 150,  
151, 152, 159, 160, 161, 166,  
168, 170, 175, 181, 189, 191,  
192, 198, 203, 222, 223, 227,  
255, 261, 305, 306, 307, 308,  
309, 312, 313, 323, 326, 378,  
382, 409, 410, 412  
influenza, 94, 102, 103, 107  
insuficiencia  
cardíaca, 153, 240, 263  
hepática aguda, 96  
medular, 363  
iritis, 71  
isquemia  
intestinal, 19  
vascular, 12

**K**

ketoconazol, 282

**L**

*Lachnospiraceae*, 352  
*Lactobacillus*, 410  
leflunomida, 198  
*Legionella*, 177  
*Leishmania*, 177  
lesión  
acneiforme, 183  
aftosa, 407  
cutánea eczematosa, 183  
del canal anal, 377  
dermatológica, 144  
endoscópica, 58, 61  
intestinal, 243  
perianal, 377, 378  
psoriásica, 183  
tisular, 361  
leucemia, 193  
leucoencefalopatía multifocal  
progresiva, 43, 100, 223, 224,  
247  
leucopenia, 343  
linfoma, 20, 104, 107, 184, 313  
de células T hepatoesplénico,  
184  
de Hodgkin, 193  
hepatoesplénico  
de células T, 313  
de linfocitos T, 193  
no Hodgkin, 143, 193, 362  
T hepatoesplénico, 143  
liquen plano, 193  
cutáneo, 183  
*Listeria*, 12, 312  
monocytogenes, 13, 20  
listeriosis, 178, 179  
loperamida, 71  
lupus, 21, 23, 178, 182  
eritematoso sistémico, 20,  
193

**M**

malformación  
 congénita, 262, 287, 320, 323  
 esquelética, 287  
 fetal, 287  
 orofacial, 321  
 malignidad cutánea, 185  
 malnutrición, 181  
 megacolon tóxico, 22, 23  
 melanoma, 104, 185  
 meningitis, 97  
 mercaptopurina, 104, 258  
 mesalamina, 249  
 mesalazina, 59, 61, 319, 320, 353,  
 411, 422, 424, 425, 426  
 metástasis, 20  
 metilprednisolona, 321  
 metotrexato, 100, 103, 112, 118,  
 121, 192, 198, 207, 219, 227,  
 258, 312, 319, 322, 325, 412  
 metronidazol, 408  
 mialgia, 176, 262  
 micofenolato, 198  
 mielitis transversa, 181  
 miopenia, 14  
 mirikizumab, 44, 266, 267, 307  
 mononeuritis múltiple, 181  
 mucositis, 370  
 muerte fetal, 321  
*Mycobacterium*  
*avium*, 20  
 paratuberculosis, 11, 13  
 paratuberculosis, 12, 13  
 tuberculosis, 20, 193, 313

**N**

nasofaringitis, 102, 153, 169, 223,  
 237, 262, 268, 274, 285, 343

natalizumab, 42, 113, 219, 220,  
 221, 222, 223, 224, 246, 247,  
 306, 326  
 nefrotoxicidad, 420  
*Neisseria gonorrhoeae*, 20  
 neoplasia, 19, 77  
 cervical, 104, 170  
 maligna, 143, 262, 403  
 neumonía, 102, 128, 142, 311  
 adquirida en la comunidad, 97  
 bacterémica, 97  
 por aspiración, 354  
 por *Pneumocystis jirovecii*, 180  
 viral, 95  
 neumonitis, 170  
 neuritis óptica, 178, 181, 182  
 neuropatía periférica, 181  
 neutropenia, 178, 181, 193, 370  
 nicotina, 11, 421, 429

**O**

obesidad, 14  
 obstrucción intestinal, 22, 26, 28,  
 328, 412  
 oclusión  
 intestinal, 26  
 tubaria, 318  
 oligospermia, 319  
 ontamalimab, 247, 250, 251  
*Orthomyxoviridae*, 94  
 osteoartritis, 423  
 osteoporosis, 22, 93, 107  
 otitis media aguda, 97  
 óxido nítrico, 123  
 ozanimod, 340, 343, 344

**P**

paciente

- con artritis
  - psoriásica, 257, 262, 270
  - reumatoide, 181, 184, 207, 262
- con colitis, 24
  - ulcerosa, 247, 298
  - crónica
    - idiopática, 139, 230, 231, 233, 260, 261, 263, 279, 282, 285, 296
    - inespecífica, 2
- con daño hepático, 180
- con diabetes, 94
- con enfermedad
  - de Crohn, 73, 76, 116, 117, 119, 150, 151, 154, 233, 234, 235, 257, 258, 259, 262, 263, 299, 310, 318, 360, 372, 377, 380, 412, 413
  - perineal, 327
  - fistulizante, 380
  - ileal, 54
  - inflamatoria, 69, 74
    - intestinal, 96, 97, 160, 170, 201, 379
  - perianal, 325, 371
  - reumatológica, 182
- con enteritis regional, 377
- con esclerosis múltiple, 220
- con espondilitis anquilosante, 207, 262
- con falla cardíaca, 182
- con fístula, 152
  - perianal, 128, 372
- con insuficiencia
  - hepática, 281
  - renal, 281
- con pouchitis, 249
- con psoriasis, 257, 261, 262, 267, 270, 271, 272, 273
  - con reservoritis, 353
  - con riesgo de meningitis, 107
  - con vitíligo, 183
- pancolitis, 39, 83, 84
- pancreatitis, 23, 80
- paperas, 103, 107, 313
- Parabacteroides* spp., 352
- parestesia, 170
  - de los nervios craneales, 181
- paro cardíaco, 262
- parto
  - prematuro, 322, 328
  - pretérmino, 321, 323, 324
- peficitinib, 294, 295, 296, 298
- perforación
  - gastrointestinal, 285, 297
  - intestinal, 22, 23
- peritonitis, 128
- pioderma gangrenoso, 22, 71, 88, 307
- pirosis, 424
- plasmocitosis, 24
- plexitis mientérica, 405
- Pneumocystis*, 177
- poliangéitis, 20
- poliarteritis nodosa, 20
- polimiositis, 193
- poliomielitis, 103
- pólipo, 24
- pouchitis, 87, 249, 286
- prednisolona, 321
- prednisona, 59, 103, 321, 424
- Prevotella oris*, 379
- proctalgia, 269
- proctitis, 383, 386, 390
- Proteobacteria*, 351
- prurito, 262
- Pseudomonas azotoformans*, 379
- psoriasis, 47, 144, 145, 183, 193, 211, 257, 265, 270, 271, 279
- PTG-200, 271

púrpura de Henoch–Schönlein, 20

## Q

quemadura, 107

## R

rabia, 107

reacción

alérgica, 212

de hipersensibilidad, 176

anafiláctica, 177

de hipersensibilidad, 193

liquenoide, 183

rectorragia, 52, 53, 229

reservoritis, 130, 353

aguda, 129

crónica, 129

retinitis, 180

riesgo

de aborto, 240

espontáneo, 320, 323, 327

de cáncer, 313

de piel, 105, 143

no melanoma, 107

de displasia cervical, 185

de embolia pulmonar, 285

de enfermedad

parasitaria, 101

viral, 101

de incontinencia fecal, 378

de infección, 177, 237, 240, 301,

312, 323, 324, 325

granulomatosa, 101

por bacterias, 102

por hongos, 102

por *Mycobacterium tuberculosis*, 177

por virus, 102

de infertilidad, 318

de linfoma, 313

hepatoesplénico de células T, 313

de malformación congénita, 240, 321

de malignidad, 184

de melanoma, 105

de neoplasia, 240, 312

maligna, 193, 313

de parto pretérmino, 320, 323

de resección intestinal, 87

de tromboembolismo, 319

de trombosis, 368

venosa profunda, 285

de tuberculosis, 21, 143

de tumor sólido, 313

rifampicina, 282

risankizumab, 44, 266, 267, 307

rituximab, 195

rubéola, 103, 107, 313

*Ruminococcus*, 352

## S

*Saccharomyces cerevisiae*, 23, 26, 87

salazopirina, 112

*Salmonella*, 23, 179, 312

spp., 20

*typhimurium*, 5

sangrado

de tubo digestivo, 412

rectal, 21, 70, 229, 342, 350, 425

sarampión, 103, 107, 313

sarcoidosis, 20, 182, 193

sarpullido, 176

SARS–CoV–2, 21

*Schistosoma mansoni*, 20

secukinumab, 266, 267, 272

sepsis, 178  
 pseudoobstrucción intestinal, 26  
*Shigella*, 20, 23  
 sibilancia, 176  
 síndrome  
   antifosfolípidos, 182, 193  
   de Guillain–Barré, 181  
   de inmunodeficiencia adquirida,  
     95, 96  
   de intestino irritable, 99, 427  
   de leucoencefalopatía posterior  
     reversible, 100  
 sinusitis, 97  
 siponimod, 343  
 sobrecrecimiento bacteriano, 99  
*Streptococcus pneumoniae*, 97  
*Strongyloides stercoralis*, 20  
 sulfapiridina, 319  
 sulfasalazina, 319, 321, 362, 422,  
   424, 428  
*Sutterella* spp., 352

## T

tabaquismo, 10, 21, 58, 93, 239,  
   319, 405, 411  
 tacrolimus, 112  
 talidomida, 320, 322  
 taquicardia, 22, 26  
 tenesmo, 21  
 tétanos, 103  
 tifoidea, 103  
 tildrakizumab, 266, 267, 271  
 tocilizumab, 301  
 tofacitinib, 1, 113, 279, 280, 281,  
   282, 284, 285, 286, 287, 294,  
   295, 296, 301, 324  
 trasplante  
   alotópico, 363, 365  
   autólogo, 363, 364, 372

de células  
   madre, 361, 369  
     hematopoyéticas, 370  
     mesenquimales, 365, 367, 372  
 de médula ósea, 359, 362, 372  
 de microbiota  
   fecal, 347, 349, 350, 351, 354  
   intestinal, 348, 350  
 de progenitores hematopoyéticos,  
   362, 363  
 fecal, 3, 354  
 hematopoyético, 372  
 trastorno  
   autoinmunitario, 182  
   de la deglución, 28  
   eréctil, 319  
   hepatobiliar, 343  
   inflamatorio crónico, 8, 335  
*Trichuris suis*, 427  
 tromboangeítis obliterante, 20  
 trombocitopenia, 178, 181  
 trombocitosis, 26  
 tromboembolismo, 412  
   arterial, 413  
   pulmonar, 297  
   venoso, 413  
 trombosis, 22  
   pulmonar, 285  
   venosa, 297  
     profunda, 298  
 tuberculosis, 19, 22, 23, 26, 96, 97,  
   100, 102, 106, 107, 114, 143,  
   153, 169, 177, 262, 288, 313  
 tumor, 22, 26, 114  
   carcinoide, 20  
   cutáneo, 422  
   sólido, 184

## U

úlceras, 24, 53, 71, 377



aftosa, 72, 407  
cutánea, 180  
ulceración, 70  
upadacitinib, 294, 295, 296, 298,  
299, 301  
urticaria, 176, 193  
ustekinumab, 1, 40, 42, 43, 45, 47,  
63, 102, 113, 178, 228, 255, 256,  
257, 258, 259, 260, 261, 262,  
263, 265, 267, 269, 270, 306,  
307, 310, 311, 324, 326, 412  
uveítis, 22, 71, 88

## V

vacuna  
antigripal, 313  
antineumocócica, 313  
contra difteria, 104  
contra hepatitis  
A, 107  
B, 107  
contra la fiebre  
amarilla, 313  
tifoidea, 313  
contra la hepatitis  
A, 104, 313  
B, 313  
contra la varicela zoster, 313  
contra tétanos, 103  
triple viral, 313  
varicela, 103, 107  
zoster, 94, 288, 301  
vasculitis, 20, 182  
sistémica, 193

vedolizumab, 1, 10, 40, 42, 43, 45,  
47, 102, 113, 142, 178, 227, 228,  
229, 230, 231, 232, 233, 234,  
235, 236, 237, 238, 239, 246,  
247, 251, 255, 274, 286, 297,  
306, 310, 324, 411  
VIH, 21, 22, 26, 95, 105  
virus  
de Epstein–Barr, 22, 179, 367  
de John Cunningham, 224, 247  
de la gripe, 94  
de la hepatitis  
B, 96, 102, 106, 178, 179, 193  
C, 96, 101, 102, 106, 178, 180  
de la inmunodeficiencia humana,  
21, 95, 100, 102, 106, 178,  
180  
de la varicela zoster, 94, 102,  
106, 107, 178, 179, 180  
del herpes  
simple, 102  
zoster, 102, 178  
del papiloma humano, 102, 107,  
178, 179  
visilizumab, 232  
vitamina B<sub>12</sub>, 22  
vitíligo, 183  
vólculo, 328

## Y

*Yersinia*, 23  
*enterocolitica*, 20  
*pseudotuberculosis*, 20



Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

El libro *Nuevos objetivos y opciones en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal* está conformado por 30 capítulos que actualizan diversos temas en la enfermedad inflamatoria intestinal, que van desde la fisiopatología, metas y estrategias terapéuticas hasta el diagnóstico y diversos tratamientos biológicos, como los inhibidores de integrinas e interleucinas y los inhibidores de moléculas pequeñas, y otras áreas que están siendo investigadas en el manejo de pacientes con esta enfermedad.

Esta obra es el resultado del esfuerzo conjunto de numerosos expertos en el área de la enfermedad inflamatoria intestinal de 12 países de habla hispana, que son México, España, Argentina, Chile, Colombia, Ecuador, Guatemala, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay y Venezuela. Está dirigido a diferentes tipos de médicos especialistas involucrados en el manejo multidisciplinario de la enfermedad inflamatoria intestinal, tales como especialistas en el manejo de dicha enfermedad, médicos internistas, gastroenterólogos, cirujanos de colon y recto, endoscopistas y profesionales de otras áreas afines.

ISBN 978-607-741-287-8



9 786077 412878

[www.editalfil.com](http://www.editalfil.com)