



## UTILIDAD DE LOS ANTI-TNF EN LA COLITIS ULCEROSA

Dr. Carlos Taxonera

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

El objetivo del tratamiento de la colitis ulcerosa es inducir y mantener la remisión. El tratamiento de la colitis ulcerosa incluye el uso de salicilatos, corticoides e inmunomoduladores. Sin embargo, estos fármacos controlan de manera inadecuada la enfermedad en un número sustancial de pacientes y pueden producir efectos adversos. La colectomía es un recurso en pacientes refractarios a terapia médica, pero no está exenta de complicaciones y/o efectos secundarios. La terapia biológica ha supuesto una revolución en el manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

### INFLIXIMAB EN LA COLITIS ULCEROSA

Infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal IgG<sub>1</sub> quimérico con gran afinidad al TNF- $\alpha$ , ha demostrado su eficacia en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de esta en la EC luminal o fistulizante<sup>(1,2)</sup>. Además IFX ha demostrado su eficacia en la EC pediátrica no solo a corto sino también a largo plazo<sup>(3)</sup>.

A diferencia de la EC, que se considera una entidad mediada por un aumento de expresión de células efectoras Th1 (con secreción predominante de citocinas como interferon gamma o TNF- $\alpha$ ), la colitis ulcerosa (CU) es considerada más dependiente de una desregulación en la respuesta Th2. Sin embargo conocemos que el TNF- $\alpha$  también juega un papel en la patogénesis de la CU, y ello da apoyo argumental al uso del IFX en esta entidad.

Dos estudios controlados pivotaes (ACT1 y ACT2) demuestran que el IFX es efectivo en la CU activa moderada a grave en pacientes ambulatorios con criterios de corticodependencia o con falta de respuesta previa a corticoides y/o inmunomoduladores (ACT1) y/o salicilatos (ACT2)<sup>(4)</sup>.

Esta indicación de IFX para la CU es más reciente, y quizá por ello desde la publicación de los estudios pivotaes se han comunicado o publicado nuevos datos al respecto. En primer lugar y con respecto a la velocidad de respuesta al tratamiento de inducción un análisis post hoc de datos de los estudios ACT1 y ACT2 examina la proporción de pacientes que responden tras la segunda y la tercera dosis de IFX de entre aquellos que no respondieron a la primera dosis de inducción<sup>(5)</sup>. Se observa que la respuesta al IFX en la CU puede producirse ya tras la primera dosis, pero no es raro que se retrase, y la 2ª y 3ª dosis de inducción rescatan final-

mente un 27% adicional de pacientes. Por ello la pauta de inducción recomendada en la CU es con tres dosis a las semanas 0,2 y 6, debiendo y esperar a valorar la respuesta a partir de la semana 10 y hasta la semana 14.

Disponemos también de nuevos datos del impacto de IFX a largo plazo, y en particular sobre la tasa de colectomías. Sandborn et al. objetiva a la semana 54 en las cohortes agrupadas de los estudios ACT1 y ACT2 una tasa de colectomía del 10% para infliximab frente al 17% para placebo (p=0.02)<sup>(6)</sup>.

Los datos reseñados derivan de ensayos clínicos controlados pero hoy conocemos que se reproducen en la práctica clínica habitual. Rutgeerts comunica su experiencia retrospectiva sobre el efecto de IFX en CU. Un 63% de pacientes tienen respuesta clínica a corto plazo, de ellos un 41% con remisión completa<sup>(7)</sup>. Un 53% de pacientes tienen curación mucosa en endoscopia realizada a la semana 10. De los 81 pacientes con respuesta clínica inicial 68% tienen respuesta clínica mantenida. El endpoint primario del estudio es la tasa de colectomía: del total de 121 pacientes y tras un seguimiento medio de 33 meses 100 pacientes (83%) conservan el colon. Feagan observa que IFX produce una mejora significativa de la calidad de vida en los pacientes con CU<sup>(8)</sup>.

Recientemente algunos estudios han hecho hincapié en el valor de la cicatrización de la mucosa en la CU y la importancia que tiene a largo a plazo. La persistencia de la actividad inflamatoria histológica se correlaciona con una mayor probabilidad de necesitar una colectomía para el control de la enfermedad y se asocia a la aparición de tumores de colon en estadios más avanzados y a una mayor probabilidad para padecerlos<sup>(9)</sup>.

IFX es capaz de cicatrizar la mucosa del colon por encima del 60% a las 8 semanas de iniciar el tratamiento, y de mantener esta cicatrización en el 50% en la semana 30 y el 46% en la semana 54<sup>(10)</sup>. Estos datos se reproducen más recientemente en un estudio italiano<sup>(11)</sup> que demuestra que IFX en mantenimiento cada 8 semanas es capaz de mantener la cicatrización de la mucosa inducida a largo plazo (54 semanas). En un estudio con microscopía electrónica IFX es capaz de restaurar las alteraciones intracelulares que se producen en la CU en brote, al inducir una significativa mejoría de las células epiteliales intestinales tanto morfológica como funcionalmente<sup>(12)</sup>.

Por otro lado IFX ha demostrado también su eficacia en la CU con actividad severa o moderada a severa en pacientes hospitalizados y refractarios a corticoides intravenosos. En esta población IFX rescata pacientes al conseguir una disminución en la necesidad de colectomía a corto plazo<sup>(13)</sup>. En el grupo de pacientes tratados con una sola infusión de IFX el porcentaje de colectomías fue del 29%, inferior al grupo tratado con placebo que fue del 67%. posteriormente se ha presentado el

seguimiento a 3 años de los 45 enfermos que participaron en este ensayo clínico, finalmente el 50% de los pacientes de los 24 tratados con una única infusión de IFX necesitaron la realización de una colectomía, una tasa menor que los pacientes que recibieron placebo, que fue del 76%<sup>(14)</sup>. Resultados concordantes han sido descritos en otro estudio multicéntrico abierto realizado en Italia<sup>(15)</sup>.

Estudios recientes valoran el uso en la CU grave corticorefractaria de IFX o de ciclosporina como tercera línea terapéutica, en función del tratamiento previo recibido (IFX o ciclosporina), con datos no concluyentes<sup>(16,17)</sup>.

### ADALIMUMAB EN LA COLITIS ULCEROSA

Adalimumab (ADA) un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano ha demostrado en el ensayo CHARM su eficacia en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de esta a 56 semanas en la EC luminal<sup>(18)</sup>. ADA no comparte inmunogenicidad con IFX por lo que su uso inicial fue en pequeños ensayos en pacientes con CU que perdieron respuesta a IFX. La primera experiencia consta de un estudio abierto<sup>(19)</sup> con 10 pacientes con colitis ulcerosa activa moderada a grave que perdieron respuesta o presentaron intolerancia a Infliximab. Tras recibir una dosis de 160 mg seguida de 80 mg a las 2 semanas, un 40 % de pacientes presentaron respuesta clínica (definida como un descenso del CAI >4 puntos) a las 4 semanas y un 10 % presentaron remisión clínica (CAI<4). Otro estudio con 20 pacientes objetiva respuesta en un 25% de los pacientes con Adalimumab a la semana 8<sup>(20)</sup>. Por último el único estudio que valora Adalimumab a largo plazo en colitis ulcerosa objetiva que un 60% continúan en tratamiento con el fármaco a los 6 meses, como expresión de mantener un beneficio clínico a juicio de los investigadores<sup>(21)</sup>.

Un estudio multicéntrico español publicado recientemente valora la eficacia y seguridad de ADA a corto y largo plazo en pacientes con CU que reciben ADA en uso compasivo tras pérdida de respuesta o ausencia de respuesta a IFX. Se incluyeron 30 pacientes con un seguimiento medio de 48 semanas, por lo que se trata de la mayor serie publicada en la valoración a largo plazo de ADA en CU<sup>(22)</sup>. A corto plazo se objetiva respuesta clínica medida (valorada mediante el índice de Mayo parcial de 9 puntos) en el 53% y 60% de los pacientes a las 4 y 12 semanas de la primera dosis de ADA, respectivamente. A largo plazo un 50% de los pacientes continúan recibiendo ADA, dado que según criterio de los investigadores se mantiene algún tipo de beneficio clínico con ausencia de efectos secundarios relevantes. Sólo en 2 pacientes el ADA se discontinuó por un efecto adverso. A largo plazo solo 6 pacientes (20%) precisan finalmente ser colectomizados. Al estudiar los predictores de respuesta se objetiva que conseguir la respuesta

clínica a la semana 12 se asocia a evitar la colectomía a largo plazo: los 6 pacientes que precisan colectomía proceden de los 12 que no obtuvieron respuesta a la semana 12, mientras que ninguno de los 18 pacientes con respuesta clínica a la semana 12 finalmente precisó colectomía. Como conclusiones del trabajo se señala que ADA fue bien tolerado e indujo respuesta clínica en muchos pacientes con CU refractaria a otros tratamientos y que los pacientes con respuesta a la semana 12 evitan la colectomía a largo plazo<sup>(22)</sup>.

Recientemente se ha publicado el primer ensayo controlado que valora la eficacia de adalimumab en la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave y que no han recibido previamente ningún anti-TNF<sup>(23)</sup>. Se compara el tratamiento con adalimumab 160/80 (160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, 40 mg en las semanas 4 y 6) o con adalimumab 80/40 (80 mg en la semana 0, 40 mg en las semanas 2, 4 y 6) frente al grupo tratado con placebo. La variable principal de valoración fue la remisión clínica en la semana 8, considerada como un índice de Mayo igual o inferior a 2, sin ningún subíndice superior a 1. En el análisis de la población el 18,5% de los pacientes del grupo ADA160/80 alcanzó la remisión, frente al 9,2% del grupo placebo ( $p=0,031$ ). Un 10% de los pacientes del grupo ADA 80/40 entraron en remisión, sin objetivarse diferencias frente al grupo placebo ( $p=0,833$ ). Con respecto a los análisis secundarios, únicamente se objetivaron diferencias en los subíndices "sangrado rectal" ( $p=0,38$ ) y "valoración global del médico" ( $p=0,35$ ) del índice de Mayo cuando se comparó el grupo ADA 160/80 frente al grupo placebo. No se evidenciaron diferencias en las tasas de respuesta clínica entre los grupos de tratamiento (51,5% para ADA 80/40 y 54,6% para ADA 160/80) y el placebo (44,6%). Tampoco se objetivaron diferencias en la curación mucosa entre ambos grupos de adalimumab y el grupo placebo. En el estudio que analizamos se demuestra que la dosis "alta" de adalimumab 160/80 (160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2, 40 mg en semanas 4 y 6) consigue que entren en "remisión" más del doble de pacientes que el placebo. En cuanto a "respuesta" clínica, no se demuestran diferencias estadísticamente significativas, posiblemente por la elevada tasa de respuesta que se objetiva en el grupo placebo<sup>(23)</sup>.

Actualmente están pendientes de finalización los estudios pivotaes aleatorizados doble ciego Fase III para valorar la eficacia del Adalimumab en la inducción de la respuesta y el mantenimiento de esta en la colitis ulcerosa activa. Datos presentados en forma de abstract del estudio M06-827 objetivan un mayor número de pacientes entran en remisión clínica a la semana 8 con ADA 160/80 (16.5%) frente a placebo (9.3;  $p=0.02$ ) (24). A 54 semanas están en remisión el 17.3% de pacientes que reciben ADA de mantenimiento sistemático frente a 8.5 del grupo placebo ( $p=0.004$ ). Hasta disponer de los

datos publicados y aceptación de las agencias ADA no está incluido en ficha técnica para su uso en CU, debiendo usarse para evitar la colectomía en casos determinados mediante solicitud de uso compasivo, previo fracaso previo del IFX.

## CONCLUSIÓN

La cirugía de la colitis ulcerosa no es sinónimo de curación. De este modo, un número significativo de pacientes acaban con una ileostomía definitiva, y los pacientes tras la intervención habitualmente recomendada –la anastomosis ileoanal con reservorio ileal– presentan con frecuencia complicaciones (en especial reseroritosis). Por ello y dados los resultados de los estudios IFX está indicado para tratar a aquellos pacientes con colitis ulcerosa y mala respuesta al tratamiento convencional en los que se desea evitar la colectomía.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126:402-13.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-85.
- Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, et al, for the Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Long-term outcome of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008, Dec 23. [Epub ahead of print].
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
- Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Feagan B, et al. The Act Trials: Incremental Benefit of Second and Third Induction Doses of Infliximab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis (UC). *Gastroenterology* 2008 (Suppl 4):A492.
- Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of Ulcerative Colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology* 2009;137:1250-60.
- Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after Infliximab for refractory ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2008;2:219-25.
- Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:794-802.
- Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133(4): 1099-105.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353(23): 2462-76.
- Papa A, De Vitis I, Guidi L, Aiello F, et al. Mucosal healing in ulcerative colitis patients in long-term therapy with infliximab. *Gastroenterology* 2008 (Suppl 4): S1245.
- Fratila OC, Maghiar A, Craciun C. Evidence of the colonic mucosa recovery in ulcerative colitis after infliximab therapy-electron microscopic study. *Gut* 2008; 57 (suppl 2):A16.
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128(7):1805-11.
- Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, et al. Colectomy after rescue therapy in intravenous-steroid resistant acute ulcerative colitis: A 3-year follow-up study of the swedish-danish infliximab/placebo trial. *Gut* 2008; 57 (suppl 2):A79.
- Kohn A, Marrolo M, Daperno M, et al. Infliximab for severe ulcerative colitis: Short-term efficacy of three dose regimen and long-term outcome. An Italian multicentric open-label study on behalf of IG-IBD. *Gut* 2008; 57 (suppl 2):A130.
- Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive treatment with cyclosporine and infliximab of severe ulcerative colitis (UC). *Gut* 2008; 57 (suppl 2):A66.
- Mañosa M, Doménech E, López-San Roman A, et al. Infliximab rescue therapy in acute, steroid and cyclosporin refractory ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2008;2:P162.
- Colombel FJ, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- 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 Apr 28;16:2328-32.
- Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, et al. Long term outcome of adalimumab for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:966-72.
- Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, 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;15:1302-7.
- Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:340-348.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut* 2011; Jun;60(6):780-7. Epub 2011 Jan 5.
- Sandborn WJ, Van Assche GA, Reinisch W, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2011; 140 (suppl 1):S123-124.