



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### Actualización en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Santiago García López <sup>a,\*</sup> y Fernando Gomollón <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal; Colitis ulcerosa; Tratamiento

#### Resumen

En la DDW 2010, acerca del tratamiento de la colitis ulcerosa se han presentado varios ensayos clínicos sobre nuevas terapias, con resultados negativos en su mayoría. Así, rituximab (anti CD 20) y MDX-1100 (inhibidor de quimiocinas) no mostraron eficacia, aunque es probable que en el futuro se prueben dosis más elevadas de ambos agentes. Tampoco se mostró útil un probiótico con capacidad de sintetizar y liberar interleucina 10 en la luz intestinal. Por el contrario, se comunicó otro ensayo con HMPL-004, extracto de una planta utilizada en medicina oriental, con resultados positivos en colitis leves-moderadas. Además de estos ensayos sobre nuevas terapias, también se presentaron datos acerca de las terapias actuales. En relación con los salicilatos, los resultados comunicados vuelven a enfatizar la importancia del cumplimiento en su eficacia y, en este sentido, del empleo en monodosis. En cuanto a su papel protector contra el cáncer de colon, los datos expuestos son contradictorios. Acerca de los agentes biológicos, estudios observacionales comunicados apoyan la eficacia de infliximab y datos controlados preliminares sugieren la utilidad de adalimumab. Sobre la aféresis leucocitaria, además de estudios observacionales españoles, se presentó un póster de un ensayo controlado y ciego, en el que se mostró eficaz para mantener la remisión de la colitis ulcerosa corti-corretráctaria. Finalmente, sobre beclometasona se presentaron datos también españoles, retrospectivos y observacionales, que apoyan su utilidad.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease; Ulcerative colitis; Treatment

#### Update on the treatment of ulcerative colitis

#### Abstract

Several clinical trials on new therapies in ulcerative colitis were presented in Digestive Disease Week 2010, mostly with negative results. Thus, rituximab (anti CD 20) and MDX-1100 (a chemokine inhibitor) failed to show efficacy, although higher doses of both agents will probably be tested in the future. A probiotic able to synthesize and release interleukin-10 into the gut lumen also failed to prove useful. In contrast, HMPL-004, an extract from a herb used in Oriental medicine, was reported to have positive results in mild-to-moderate colitis. In addition to these data on new therapies, some other results

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgarcia.lopez@gmail.com (S. García López).

on current therapies were also presented. The results communicated on salicylates once again emphasized the importance of compliance to achieve efficacy and the advantages of single-dose regimens in achieving this goal. The data reported on the protective role of salicylates against colon cancer were contradictory. Observational studies of biological agents supported the efficacy of infliximab and controlled preliminary data suggested the utility of adalimumab. Both Spanish observational studies and a poster presenting a blind, controlled trial showed the efficacy of leukocyte apheresis in maintaining remission in steroid-refractory ulcerative colitis. Finally, retrospective and observational Spanish data on beclomethasone supported the usefulness of this drug.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Indudablemente, en los últimos años se han producido importantes avances en el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU). Éstos se deben, especialmente, al desarrollo de la terapia biológica, consecuencia de un mejor conocimiento de su patogenia e identificación de moléculas clave en el proceso inflamatorio intestinal. A pesar de las variadas estrategias que se han o están investigando, el único fármaco que se ha incorporado de momento al arsenal terapéutico práctico es infliximab, agente que bloquea el TNF- $\alpha$ . Aun reconociendo las mejoras que supone, el tratamiento de la CU sigue presentando evidentes limitaciones, en eficacia y seguridad, tanto en la inducción de la remisión como en su mantenimiento. La necesidad de nuevas terapias es innegable. También es necesario resolver muchas dudas que persisten sobre el uso de los fármacos clásicos. Revisaremos los estudios presentados en la DDW (Digestive Disease Week) 2010 sobre el tratamiento de la CU y analizaremos qué suponen o pueden suponer en el futuro en la práctica clínica. En primer lugar, comentaremos los "ensayos sobre nuevas terapias" y, posteriormente, los "nuevos datos sobre terapias ya establecidas".

### Ensayos clínicos sobre nuevas terapias en colitis ulcerosa

Se comunicaron 2 ensayos de nuevos agentes biológicos que no fueron eficaces, otro de un probiótico con un novedoso mecanismo de acción que tampoco lo fue y, finalmente, otro de un extracto de hierbas empleado en medicina asiática, que sí mostró utilidad.

Así, el primer ensayo utiliza un anticuerpo monoclonal humano, el MDX-1100 (resumen número 711a)<sup>1</sup>, dirigido contra el IP-10 (también llamado CXCL-10). Esta molécula es una quimiocina, grupo de citocinas cuya función esencial es dirigir la migración de diferentes células implicadas en el proceso inflamatorio. Pertece a la subfamilia CXC, se produce por varias estirpes celulares en respuesta al interferón- $\gamma$ , y facilita la llegada de otras, entre ellas los linfocitos T, a través de su receptor de superficie celular CXCR-3. También parece inhibir la migración y proliferación de células epiteliales<sup>2</sup>. Las quimiocinas se encuentran en concentraciones elevadas en los tejidos de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EI). En modelos

animales de colitis, el bloqueo del IP-10 disminuye la inflamación. El estudio que se presentó es un ensayo de fase 2a, controlado con placebo. Incluye pacientes con CU activa de moderada a grave (índice Mayo: 6-10 y subíndice endoscópico  $\geq 2$ ) sin respuesta o intolerancia a tratamiento habitual. Se incluyó a 109 pacientes que fueron aleatorizados para recibir placebo o MDX-1100 (10 mg/kg vía intravenosa). El objetivo primario fue la respuesta clínica (definida como un descenso en el índice de Mayo  $\geq 3$  puntos y en el subíndice rectorrágia  $\geq 1$  o este subíndice  $\leq 1$ ) a las 8 semanas. Ésta fue superior en el grupo de intervención, pero no de forma significativa respecto a placebo (el 53 frente al 35%  $p = 0,08$ ). Tampoco lo fueron las tasas de remisión y de curación mucosa (el 18 frente al 17% y el 42 frente al 35% respectivamente). En un análisis *post hoc*, cuando las concentraciones séricas del biológico fueron mayores también lo fue su efecto, alcanzando en algunos aspectos la significación estadística. Esto hizo apuntar a los autores que, a dosis mayores, el fármaco podría haber sido eficaz. Es posible, pero se trata de un análisis *post hoc* y como tal debe considerarse. Se requieren estudios con el diseño adecuado para demostrarlo. Los episodios adversos fueron similares entre los 2 grupos, siendo no obstante más frecuentes las infecciones en los que recibieron MDX-1100, aunque habitualmente leves y quizás no debidas al tratamiento. En resumen, MDX-1100, de momento, no ha demostrado su eficacia en la CU moderada a grave sin respuesta o intolerancia al tratamiento habitual. Parece razonable evaluar el efecto de dosis más altas.

En el segundo ensayo se utilizaba rituximab (resumen número 648)<sup>3</sup>, anticuerpo monoclonal químérico, dirigido contra el CD-20, fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos B. La unión de rituximab a este receptor provoca la muerte celular y tras su administración los recuentos de células B periféricas disminuyen rápidamente. Actualmente, se utiliza en neoplasias hematológicas y en la artritis reumatoide refractaria. Su uso en la CU radica en un eventual papel de la inmunidad humoral en esta entidad, como sugiere la presencia frecuente de autoanticuerpos circulantes, habitualmente considerados como un epifenómeno. Así, la supresión del sistema inmune humoral mediante anticuerpos antilinfocitos B, como rituximab, podría ser eficaz. Impulsado por la eficacia de este agente en la artritis reumatoide<sup>4</sup> y el linfoma<sup>5</sup>, y a pesar de algún dato contradictorio<sup>6</sup>, se diseñó este estudio. Se trata de un ensayo piloto fase 2, doble ciego, que compara la eficacia y, especialmente, la seguri-

dad de rituximab frente a placebo en la CU. Se incluyeron 24 CU activas moderadas (puntuación Mayo: 6-12, excluyendo explícitamente las colitis graves según la definición de True-love y Witte) sin respuesta a 2 semanas de esteroides sistémicos (prednisolona oral, 40 mg) o que sufrieron una recaída durante su retirada. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir 1 g de rituximab a las 0 y 2 semanas ( $n = 16$ ) o placebo ( $n = 8$ ). El objetivo primario del ensayo fue la remisión (definida como un índice de Mayo  $\leq 2$ ) en la semana 4. Los objetivos secundarios fueron la remisión en las semanas 8 y 12, y la respuesta (reducción en la puntuación de Mayo  $\geq 3$  puntos) en las semanas 4, 8 y 12, además de la mejoría en la calidad de vida (semanas 4 y 12). Se incluyeron 24 casos, 16 recibieron rituximab y 8 placebo. La tasa de remisión en la semana 4 fue sólo del 18,7% (3/16) en el grupo rituximab y del 12,5% (1/8) en el grupo placebo. Sin embargo, se obtuvo respuesta en la semana 4 en el 50% (8/16) con rituximab, comparado con el 25% (2/8) en el grupo placebo, si bien esta respuesta sólo se mantuvo en la semana 12 en 4 de los pacientes tratados con rituximab y en 1 de los que recibieron placebo. La curación de la mucosa en la semana 4 se observó en 5/16 (31,2%) casos tratados con rituximab y en 2/8 (25%) con placebo. Ninguna de las diferencias alcanzó la significación estadística. En cuanto a los efectos adversos, rituximab fue bien tolerado con 1 infección pulmonar, 3 reacciones perfusionales leves y 1 embolia pulmonar, probablemente no causada por el tratamiento. Los autores concluyeron que rituximab es bien tolerado por los pacientes con CU y que podría tener cierto efecto terapéutico. No obstante, lo que mostraron los resultados del estudio fue que, en pacientes con CU sin adecuada respuesta a esteroides, rituximab no superó a placebo en obtener la remisión en la semana 4. El escaso efecto observado en la respuesta en ese momento no se mantuvo posteriormente. Por tanto, podemos concluir que no se ha demostrado su efecto terapéutico intrínseco y no estaría justificado como terapia actualmente. En cualquier caso, a la vista de estos resultados, si es necesario utilizarlo por alguna de las indicaciones establecidas, en algún paciente con CU asociada podría mejorarlo.

El tercer ensayo utilizaba AG011, una cepa de *Lactococcus lactis* no invasiva, genéticamente modificada para que exprese y secrete interleucina (IL)-10 humana (resumen número 46)<sup>7</sup>. Esta IL se liberaría en el intestino, donde ejercería sus potentes efectos antiinflamatorios. Éstos son la inhibición directa de citocinas proinflamatorias, además de efectos antiinflamatorios indirectos a través de los linfocitos T. Algunos datos previos de estudios en animales sugerían su utilidad<sup>8</sup>. El estudio que se comunicó en la DDW 2010 era un ensayo clínico fase 2a, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, de escalada de dosis, que evaluó su seguridad y tolerancia en la CU activa moderada, además de la viabilidad de esta novedosa estrategia terapéutica. El probiótico se administró en forma de cápsulas y enemas. Se incluían CU activas moderadas no graves (mínimo grado II en la endoscopia de la clasificación de Baron modificada y un índice Mayo  $\geq 5$ , con una puntuación  $\geq 1$  en los subíndices de frecuencia de las deposiciones y sangrado rectal), con  $\geq 15$  cm de extensión, tratadas al menos 2 semanas previas con salicilatos, asociados o no a esteroides, a dosis  $< 20$  mg/día de prednisona. Los pacientes fueron asignados secuencialmente a uno de los grupos

de dosis, y en ellos aleatorizados 2:1 a recibir AG011 (oral y en enema) o placebo durante 28 días. El objetivo primario fue la seguridad y tolerancia de AG011, además de analizar su excreción fecal. El objetivo secundario fue la eficacia (clínica y endoscópica). Se incluyeron 60 casos; 40 recibieron el tratamiento en una de sus 3 dosis y 20 placebo. En cuanto a la seguridad, 31 (77,5%) pacientes tratados con AG011 y 18 (90,0%) de los tratados con placebo presentaron al menos un episodio adverso. El más frecuente fue el agravamiento de la CU, que ocurrió más en los tratados con AG011 (37,5%) que con placebo (15%). Este agravamiento obligó a terminar el estudio en 13 pacientes tratados con AG011 y en 2 con placebo, y se consideró grave en 3 y 1 pacientes de ambos grupos, respectivamente. No se produjeron alteraciones analíticas diferentes a las propias del brote de CU en los pacientes tratados con AG011. En cuanto a la eficacia, se obtuvo la remisión (índice endoscópico de Baron 0 o 1 y ausencia de rectorrágia) en el 5% (2 pacientes) del grupo AG011 frente al 20% (4 enfermos) con placebo ( $p = 0,075$ ). No hubo diferencias en los índices clínicos ni histológicos. No se observó en el paciente exposición sistémica a la IL-10 ni inmunogenicidad contra ella. AG011 era detectable en las heces de los pacientes durante el tiempo que la recibieron, muerta y viva, pero no más allá de 7 días tras la última dosis. Como conclusión, AG011 fue bien tolerado y seguro en la CU activa, pero no eficaz, apreciando incluso cierto efecto negativo en algunos sujetos. Se especuló que la falta de eficacia se podría deber a una llegada insuficiente de bacterias vivas al colon, o que la producción de IL-10 en dicha localización no fuera suficiente.

Otra nueva terapia sobre la que se presentaron datos fue el denominado HMPL-004 (resumen número 847x)<sup>9</sup>. Es un extracto de una hierba (*Andrographis paniculata*) empleada en la medicina oriental para enfermedades inflamatorias. Tiene efectos antiinflamatorios in vitro y mejora la colitis en modelos animales en ratas. Se presentó un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Incluyó 223 pacientes con CU leve-moderada, que fueron tratados con 2 dosis diferentes de este agente o con placebo. Se permitió asociar tratamiento con salicilatos (lo recibió el 69% de los casos), pero no era imprescindible. A las 8 semanas, la respuesta clínica (objetivo primario del estudio) fue del 41% en el grupo placebo y del 50 y 68% en las dosis baja y alta de HMPL-004, respectivamente ( $p = 0,001$  entre placebo y la dosis más alta de fármaco). En cuanto a la cicatrización mucosa, se obtuvo en el 50% de los tratados con la dosis alta de HMPL-004 frente al 33% con placebo ( $p = 0,04$ ). No hubo efectos secundarios relevantes, ni fueron diferentes en frecuencia entre los grupos. En resumen, HMPL-004, asociado o no a salicilatos, parece eficaz en la CU leve-moderada.

## Nuevos datos sobre terapias ya establecidas en la colitis ulcerosa

### Salicilatos

En cuanto a su probable efecto preventivo en el cáncer colorrectal (CCR), 2 comunicaciones orales ofrecieron resultados contradictorios. El primero de ellos (resumen número 254)<sup>10</sup> es un estudio canadiense de base poblacional, que

volvía a revisar la evolución de los datos que este grupo había publicado previamente en 2003. En la publicación inicial analizó los casos de CCR sucedidos entre los años 1997-2000, con 2-5 años de uso de salicilatos y no habían encontrado efecto protector. En los datos comunicados ahora en la DDW 2010, volvía a analizar esa misma base de datos, pero con más años de seguimiento<sup>8</sup> y de toma de salicilatos. Se incluía a 8.625 sujetos con EI (4.210 con CU, 57 CCR) y se evaluó la incidencia de CCR entre los tratados con al menos 1 año de salicilatos (entre 1 y 5), en comparación con los que no los recibían. Se analizó también la cohorte de casos de CCR frente a un amplio grupo de controles apareados por edad, sexo y resto de variables implicadas. Ambos análisis no encontraron efecto protector frente al CCR. En la segunda comunicación (resumen número 255)<sup>11</sup>, se evaluó en la cohorte CESAME, mediante un estudio caso control, el efecto de salicilatos y tiopurinas en el CCR. La base de datos CESAME es poblacional e incluye 19.486 EI (el 40% con CU o colitis indeterminada), con 74 CCR. Cada caso se apareó con 2 controles por edad, sexo, tipo de EI, años de evolución y extensión de colon afectado. El papel protector de los salicilatos y las tiopurinas se valoró mediante análisis multivariante. Los resultados de este trabajo mostraron un efecto protector de los salicilatos, especialmente en los pacientes con CU y mayor riesgo de CCR. En resumen, aunque estos 2 estudios ofrecen datos en cierta medida contradictorios, parece lógico que el uso crónico de mesalazina, y quizás de cualquier fármaco que reduzca la inflamación en el colon, podría ser capaz de disminuir el CCR en la CU.

En lo referente al *cumplimiento en el tratamiento de mantenimiento con salicilatos*, un estudio con mesalazina MMX® volvía a demostrar su importancia para evitar las reactivaciones (resumen número 765)<sup>12</sup>. Se trata del estudio SIMPLE (Strategies In Maintenance for Patients receiving Long-tErn therapy), ensayo fase 4, abierto y multicéntrico, diseñado específicamente para investigar la relación entre cumplimiento y recidivas. Pacientes con CU en remisión seguían tratamiento de mantenimiento con mesalazina MMX®, 2,4 g/día 12 meses. Globalmente, un elevado porcentaje de pacientes fue "cumplidor" (definido como aquellos pacientes que tomaban al menos el 80% del tratamiento), aproximadamente el 80% con un claro impacto en disminuir la tasa de recaídas. También se comunicaron datos acerca del cumplimiento para otras formulaciones de mesalazinas y las ventajas de su uso en monodosis (p. ej., con una presentación en gránulos que combina liberación retardada y extendida, póster S1038)<sup>13</sup>. Parece tratarse, en parte, de un efecto de clase, aunque puede haber diferencias entre presentaciones y su sistema de liberación específico. En cuanto a la comparación entre diferentes formulaciones de mesalazina oral, un póster (S1043) comparó de forma directa 2 de ellas<sup>14</sup>. Se trata de un estudio multicéntrico y doble ciego que incluyó 225 pacientes con CU leve a moderada. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir mesalazina en formulación dependiente del pH, en 2 dosis diferentes, o mesalazina en formulación dependiente del tiempo (también con una dosificación diferente) o placebo. Los resultados del estudio confirmaron que la eficacia es dependiente de la dosis, como sucede en otros trabajos. Se sugería, además, que en las proctitis las formulaciones dependientes del pH podrían ser más recomendables.

Sobre la *terapia tópica*, un póster expuso los datos de un estudio controlado, multicéntrico, que comparó la eficacia de enemas de budesonida (2 mg/100 ml) frente a mesalazina (4 g/60 ml) en la CU izquierda activa ( póster T1238)<sup>15</sup>. Se incluyeron 237 CU leves-moderadas que fueron tratadas 8 semanas. La tasa de remisión clínica en la semana 4 fue del 63,5% (66/104) para budesonida y del 77,2% (78/101) con mesalazina ( $p < 0,05$ ), diferencia que se mantuvo en la semana 8 (el 64,4 frente al 77,4%;  $p < 0,05$ ). Por tanto, en el tratamiento tópico, mesalazina parece superior a budesonida. No se evidenciaron efectos secundarios significativos con ninguno de los 2 fármacos. Prolongar el tratamiento más de 4 semanas no incrementó la eficacia.

### Infliximab

En cuanto a su eficacia, se comunicó como póster un metaanálisis que actualizaba todos los ensayos controlados disponibles en inducción y mantenimiento (póster T1244)<sup>16</sup>. Se incluyeron 5 estudios controlados, con 827 pacientes con CU activa refractaria a salicilatos, esteroides o inmunosupresores. Infliximab fue superior a placebo (riesgo relativo para no remisión = 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95% 0,57-0,91), con un número necesario de pacientes a tratar de 4 (IC del 95% 3-8). Se destacó que no hay estudios diseñados específicamente para analizar el mantenimiento, ya que los ACT no realeatorizaban a los pacientes respondedores a placebo o infliximab, sino que simplemente continuaban la terapia que recibían. Los resultados de estudios observacionales comunicados también apoyan la utilidad de infliximab, en menor o mayor grado. Un póster (M1035)<sup>17</sup> analizaba la utilidad del tratamiento de mantenimiento con infliximab para disminuir el número de ingresos hospitalarios y los costes relacionados. Se trataba de un estudio retrospectivo en el que se incluyó a 420 pacientes. En este estudio, infliximab disminuyó la tasa de ingresos relacionados con la CU y los costes asociados. Otro estudio español (póster W1274)<sup>18</sup> analizó la eficacia y seguridad de infliximab en la CU como rescate tras uso de ciclosporina. Se trata de un análisis retrospectivo que incluyó pacientes con CU refractaria a esteroides y fallo a ciclosporina que recibieron durante el mes siguiente rescate con infliximab. De forma resumida, se incluyeron 51 casos y, en ellos, tras la primera perfusión de infliximab el 77% obtuvo respuesta parcial, aunque sólo el 11% entró en remisión. De los 39 pacientes que recibieron 3 dosis, el 60% alcanzó la remisión y el 31% respuesta parcial. El 29% de los pacientes fue colectomizado. Los efectos adversos fueron importantes, con una tasa del 25% (6 infecciones entre ellos). Un paciente falleció, tras fallo a esteroides, ciclosporina e infliximab y posterior cirugía, por una neumonía. En resumen, infliximab como terapia de rescate tras fallo de ciclosporina, podría evitar la colectomía a corto plazo en dos tercios de los casos, pero con el riesgo de efectos adversos importantes, e incluso mortalidad, lo que subraya una vez más lo individualizadas que deben ser las decisiones médicas.

### Aféresis leucocitaria

El estudio más relevante, aunque comunicado como póster (T1251)<sup>19</sup>, es un ensayo prospectivo, aleatorizado, controla-

do con columna *sham* ("ficticia"), ciego, realizado en Japón, que analiza su eficacia en el *mantenimiento de la CU esteroide refractaria*. Se incluye a 31 pacientes, inicialmente resistentes a esteroides, en los que se obtiene la remisión con aféresis. Tras 10 sesiones, y en remisión en ese momento, son aleatorizados a recibir mensualmente aféresis "reales" (Adacolumn®; 1.800 ml/ GMA) o ficticias (*sham*), o "no aféresis", añadidas a su tratamiento. En el momento del inicio del estudio, la dosis media de prednisolona fue similar en los grupos, en torno a 12-16 mg/día, y fue progresivamente retirada. Recibían azatioprina el 40, 45,5 y 70% de los 3 grupos, aunque a dosis bajas (0,5-1 mg/kg/día). Se analiza la eficacia para evitar recaídas al año o la necesidad de aumentar las dosis de esteroides. Los pacientes que recibieron aféresis mensual tuvieron menor tasa de recaídas que los otros 2 grupos. No se produjeron efectos secundarios importantes. Otros 2 trabajos españoles también evaluaban la eficacia de la aféresis, retrospectivamente, en el registro nacional SMAC. El primero de ellos ( póster W1333)<sup>20</sup> analizaba la utilidad de la aféresis en la *inducción de la remisión en CU esteroide refractaria*. Se identificaron 47 casos, el 70% con CU extensa y el 38% en brote grave. Previamente se había utilizado, y había fallado o producido efectos secundarios, ciclosporina en el 42% o infliximab en el 17%. Un mes tras finalizar la aféresis se obtuvo respuesta parcial en el 64% de los casos y remisión en el 32%. La eficacia tendió a ser menor en los pacientes con brotes graves (remisión del 16 frente al 43% en brotes leves-moderados;  $p = 0,151$ ). Todos los casos que habían sido tratados antes con infliximab respondieron a la aféresis. En los pacientes que alcanzaron respuesta clínica inicial, la remisión a 6 y 12 meses fue del 77 y del 53%. La tasa de colectomía a 12 meses fue del 22%. Estos datos sugieren la utilidad de la aféresis en la inducción de la remisión en la CU refractaria a esteroides, aunque su eficacia parece menor en los casos graves. El otro póster español (W1334)<sup>21</sup> analizaba la eficacia de la aféresis en la *inducción de la remisión en la CU esteroide dependiente*. De forma análoga al estudio previo, se identifican los pacientes en este escenario del registro SMAC ( $n = 142$ ). De ellos, el 85% había fallado o intolerado previamente tiopurínicos y el 23% infliximab. Se obtuvo respuesta inicial (a las 4 semanas desde el inicio del tratamiento) en el 68% logrando la remisión en el 37%. Globalmente, el 40% de los pacientes con CU dependiente de esteroides alcanzó la remisión sin esteroides en los 12 meses siguientes con tratamiento con aféresis.

### Esteroides sistémicos de acción tópica

Un estudio español (póster W1301)<sup>22</sup>, el estudio Reclicu, evaluó la utilidad de beclometasona dipropionato oral como tratamiento del brote de CU. Se trata de un análisis retrospectivo que incluyó 394 pacientes con CU activa tratados con este fármaco en 34 hospitales españoles. La dosis utilizada fue de 5 mg/día en el 81% de los casos y la media de duración 6,2 semanas. Se obtuvo la remisión en el 44,4% respuesta en el 22,3% y falló en el 33,2% de los casos. La tasa de remisión fue superior en los pacientes con brotes no graves y hubo una tendencia a ser más eficaz en las formas izquierdas y extensas que en la proctitis. En resumen, beclometasona dipropionato oral se asoció a respuesta o remi-

sión en dos tercios de los pacientes con CU activa, especialmente en formas leves-moderadas, izquierdas o extensas.

### Adalimumab

No se trata de una terapia "establecida" en la CU, pero sí se usa ya en ocasiones bajo uso compasivo. Los datos del ensayo clínico sobre adalimumab en la CU (resumen número 847t)<sup>23</sup> fueron ya presentados en el pasado congreso de la ECCO 2010, por lo que no volvemos a comentarlos en detalle. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que analiza la eficacia de adalimumab en la CU activa moderada-grave (Mayo 6-12 y subíndice endoscópico 2-3), a pesar de tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores (no tratados previamente en ningún momento con infliximab ni otro biológico, anticalcineurínicos en los 30 días previos o esteroides intravenosos en los 14 días anteriores). El objetivo primario del ensayo es la remisión clínica en la semana 8 (índice Mayo  $\leq 2$  sin ningún subíndice  $> 1$ ). Simplificando, los datos de este trabajo conocidos hasta el momento muestran una eficacia de adalimumab significativa, pero discretamente superior a placebo y sólo para la dosis de 160/80. En cualquier caso, llama la atención la alta respuesta obtenida con placebo, que incluso alcanzó un 40% de cicatrización mucosa. Habrá que esperar los resultados de este ensayo a 52 semanas y su publicación completa, para poder analizarlos en profundidad.

Dos estudios observacionales españoles presentados apoyan la eficacia de adalimumab en la CU. El primero, presentado como comunicación oral (resumen número 409)<sup>24</sup>, analizaba la eficacia de adalimumab en pacientes con CU tratados previamente con infliximab, a corto y largo plazo, y los factores predictores de respuesta. Treinta pacientes fueron evaluados y se analizó la respuesta clínica (índice de Mayo parcial) en semanas 4 y 12. La razón de la discontinuación de infliximab fue la pérdida de respuesta en 16 casos (53,3%), los efectos adversos en 12 (40%) y la falta de respuesta primaria en 2 (6,7%). Veinte pacientes (96,7%) recibieron la dosis de inducción de 160/80 mg. Se obtuvo respuesta clínica en la semana 4 en 16 casos (53,3%), en la semana 12 en 17 (56,7%), y 13 pacientes (43,3%) la mantenían en ambos momentos. Tras una media de seguimiento de 41 semanas, 15 pacientes (50%) seguían en tratamiento con adalimumab, requiriendo 11 pacientes (36,7%) aumentar la dosis. En los que discontinuaron el fármaco, en el 50% fue por pérdida de respuesta. El 36,7% (11 pacientes) requirió aumento de dosis de adalimumab. Seis pacientes fueron colectomizados (tiempo medio 23 semanas). En resumen, en la CU con fallo a tratamiento habitual, incluido infliximab (habitualmente respondedores con pérdida posterior de respuesta), adalimumab fue eficaz y bien tolerado, con un 57% de respuesta clínica a la semana 12, y una eficacia a largo plazo del 50%. En el otro estudio (póster W1309)<sup>25</sup> se analizó la respuesta a adalimumab y los factores predictivos en una cohorte del registro nacional español (ENEIDA). Se identificaron 48 CU que habían recibido adalimumab, el 81% tratada previamente con infliximab, en su mayoría por pérdida de la respuesta inicial. La respuesta a adalimumab en las semanas 12, 28 y 54 fue del 66,7% (32/48), 43,2% (19/44) y 35% (14/40), respectivamente. La adecuada respuesta

previa a infliximab (con posterior pérdida o intolerancia) fue factor predictor de adecuada respuesta a adalimumab.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Conclusiones

En nuestra opinión, los datos presentados este año en la DDW 2010 sobre el tratamiento de la CU no implican ningún cambio relevante en su manejo. Así, rituximab y MDX-1100, 2 agentes biológicos con un mecanismo de acción no relacionado con el TNF, no fueron eficaces. Tampoco lo fue el primer probiótico diseñado como vehículo biológico de un agente terapéutico, concretamente IL-10. Si se mostró eficaz, aunque de forma modesta y en un escenario clínico en el que disponemos de alternativas, un extracto de plantas derivado de la medicina oriental, HMPL-004. Adalimumab podría confirmarse como una alternativa a infliximab o, al menos, parece eficaz cuando aquel perdió su respuesta, aunque son necesarios nuevos datos a medio plazo que lo confirmen. No hemos comentado los datos comunicados sobre tiopurinas, calcineurínicos y metotrexato quizás por ser de relevancia práctica menor.

## Bibliografía

1. Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, Maccarone J, Tao X, Lu L-A, et al. A randomized placebo-controlled trial of MDX-1100, an anti-IP-10 antibody, for moderately-to-severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:e17-8.
2. Dufour JH, Dziejman M, Liu MT, Leung JH, Lane TE, Luster AD. IFN-gamma-inducible protein 10 (IP-10; CXCL10)-deficient mice reveal a role for IP-10 in effector T cell generation and trafficking. *J Immunol*. 2002;168:3195-204.
3. Leiper K, Martin K, Ellis A, Subramanian S, Watson AJ, Christmas S, et al. Randomised placebo-controlled trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S86.
4. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2010. Epub ahead of print.
5. Fang C, Xu W, Li JY. A systematic review and meta-analysis of rituximab-based immunochemotherapy for subtypes of diffuse large B cell lymphoma. *Ann Hematol*. 2010. Epub ahead of print.
6. Goetz M, Atreya R, Ghalibafian M, Galle PR, Neurath MF. Exacerbation of ulcerative colitis after rituximab salvage therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1365-8.
7. Vermeire S, Rutgeerts PJ, D'Haens GR, De Vos M, Bressler B, Van der Aa A, et al. A phase 2a randomized placebo-controlled double-blind multi-center dose escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacodynamics and efficacy of AG011 in patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S9.
8. Mazmanian SK, Round JL, Kasper DL. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature*. 2008; 453:620-5.
9. Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS, Yan X, Tang T. Double blind placebo controlled phase IIB trial of HMPL-004 (*Andrographis paniculata* extract) in active mild to moderate ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S115-6.
10. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. A population based assessment of 5-ASA as chemoprophylaxis in IBD for colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S46-7.
11. Carrat F, Seksik P, Bouvier A-M, Brousse N, Carbonnel F, Colombel J-F, et al. Aminosalicylates, thiopurines and the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: a case-control study nested in the CESAME cohort. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S47.
12. Kane SV, Solomon DM, Palmen M, Barrett K. Association between compliance and clinical recurrence in patients with quiescent ulcerative colitis receiving MMX® mesalamine 2.4 g/day as maintenance therapy: results of the phase IV simple trial. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S106.
13. Lichtenstein G, Gordon GL, Zakk S, Murthy U, Sedghi S, Pruitt RE, et al. Once-daily mesalamine granules (1.5 g) for maintenance of remission from ulcerative colitis: a subgroup analysis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S165.
14. Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Koyama H, Yoshida T, et al. A direct comparative study of two different mesalamine formulations revealed appropriate use of mesalamine for patients with active ulcerative colitis depending on the characteristics of disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S166.
15. Stein J, Hartmann F. Controlled, open, randomized multicenter trial comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide and mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S518.
16. Ford AC, Hanauer SB, Khan KJ, Sandborn WJ, Talley N, Moayyedi P. Efficacy of anti-TNF therapy in ulcerative colitis (UC): a meta-analysis of randomized controlled trials looking at inducing remission in active disease and preventing relapse rates in quiescent disease. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S519.
17. Waters HC, Carter C, Smith P. Persistence with infliximab maintenance therapy decreases hospitalizations in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S317-8.
18. Chaparro M, Burgueno P, Iglesias Flores E, Panes J, Muñoz F, Nos P, et al. Efficacy and safety of infliximab rescue therapy after cyclosporine failure in patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a multicenter study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S688.
19. Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamikozuru K, Hida N, Ohda Y, Yoshida K, et al. Prospective randomized double blind sham controlled study to assess the clinical efficacy of monthly selective granulocyte/monocyte adsorption as maintenance therapy in steroid refractory ulcerative colitis patients. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S521.
20. Cabriada JL, Ibargoyen N, Arin A, Bastida G, Barrio J, Domènech E, et al. Leukocyte-apheresis for steroid-refractory ulcerative colitis. Results of a Nationwide Spanish Registry. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S701.
21. Cabriada JL, Hernández V, Ibargoyen N, Domènech E, Clofent J, Ginard D, et al. Leukocyte-apheresis for steroid-dependent ulcerative colitis. Results of a Nationwide Spanish Registry. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S701.
22. Nunes TF, Barreiro M, Nos P, Marín-Jiménez I, Bermejo F, Ceballos D, et al. Usefulness of oral beclometasone dipropionate to induce remission in active ulcerative colitis patients: results from the Peclico study. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S694.
23. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens GR, Hanauer SB, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S14-5.
24. Taxonera C, Estellés J, Blanco I, Merino O, Marín-Jiménez I, et al. Adalimumab for ulcerative colitis patients previously treated with infliximab: outcomes at short and long term and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S61.
25. García-Bosch O, Aceituno M, Gisbert JP, Andreu M, Merino O, Cabriada JL, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2010;138 Suppl 1:S696.