

# Gastroenterología y Hepatología

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



## RETOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA: INNOVACIÓN Y FUTURO

### Biológicos en la colitis ulcerosa: cuándo utilizarlos

Manuel Barreiro-de Acosta

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

#### PALABRAS CLAVE

Adalimumab;  
Colitis ulcerosa;  
Corticodependencia;  
Corticorresistencia;  
Infliximab

**Resumen** Las terapias biológicas son unos fármacos eficaces tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa. Su introducción en la práctica clínica ha sido más tardía en esta patología que en la enfermedad de Crohn fundamentalmente porque, además de la posibilidad quirúrgica, existían otras opciones terapéuticas como la ciclosporina. La mayoría de los estudios y datos son de infliximab, el único biológico con aprobación en este momento; sin embargo, el hecho de que los resultados en los primeros estudios no fuesen del todo satisfactorios pudo también haber contribuido al retraso en su uso con respecto al Crohn. La primera indicación de este fármaco en principio fue, debido a los resultados del estudio escandinavo, la colitis ulcerosa grave corticorresistente. Posteriormente, se han publicado múltiples series abiertas y estudios observacionales que han confirmado la eficacia del fármaco en este subgrupo de pacientes.

Sin embargo, tras ya varios años siendo utilizado este fármaco en la colitis, los clínicos tenemos cada vez más claro que su eficacia es mayor en los pacientes moderados-graves no hospitalizados y corticodependientes que en los pacientes graves hospitalizados. En los últimos años han aparecido datos que apoyan la eficacia de infliximab en situaciones especiales de la colitis ulcerosa que han sido refractarias a otras terapias, como pueden ser los pacientes pediátricos y las reservoritis. Recientemente, han aparecido nuevos datos de otra terapia biológica (adalimumab) en esta patología y todo apunta a que en breve también estará disponible en esta indicación.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Adalimumab;  
Ulcerative colitis;  
Corticosteroid  
dependence;  
Corticosteroid  
resistance;  
Infliximab

**Biological agents in ulcerative colitis. When to prescribe**

**Abstract** Biological agents are effective both in inducing and in maintaining remission in patients with ulcerative colitis. These drugs began to be used later in ulcerative colitis than in Crohn's disease because, in addition to the possibility of surgery, other therapeutic options such as cyclosporine were available for the latter disease. Most studies and data concern infliximab, the only currently approved biological agent; however, the less than entirely satisfactory results of the first studies could also have delayed the use of this drug in Crohn's disease.

Correo electrónico: [manubarreiro@hotmail.com](mailto:manubarreiro@hotmail.com)

Due to the results of a Scandinavian study, infliximab was initially indicated in severe, corticosteroid-resistant ulcerative colitis. Subsequently, numerous open series and observational studies have confirmed the efficacy of this drug in this subgroup of patients. However, after several years of using infliximab in colitis, clinicians are increasingly aware that its efficacy is greater in patients with corticosteroid-dependent, moderate-severe disease not requiring hospitalization than in hospitalized patients with severe disease. In the last few years, data have emerged to support the efficacy of infliximab in certain areas of ulcerative colitis refractory to other therapies, such as pediatric patients and reservoiritis. Recently, new data on another biological agent (adalimumab) in this disease have been published. The evidence indicates that this drug will soon be indicated in the treatment of ulcerative colitis.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) pertenece, junto a la enfermedad de Crohn (EC), al grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales. Sin embargo, a pesar de su aparente similitud, la CU tiene unas características propias que en múltiples ocasiones han condicionado que los avances, tanto en la etiopatogenia como fundamentalmente en el tratamiento, parezcan más lentos y se presenten casi siempre más tarde que en la EC<sup>1</sup>. Probablemente, la causa de estos retrasos en la introducción de las nuevas terapias clásicamente haya estado condicionada por el hecho de que la enfermedad está localizada exclusivamente en el colon (con la mayor posibilidad de control evolutivo con técnicas como la colonoscopia) y, fundamentalmente, por la posibilidad curativa con la resección colónica, circunstancias ambas inexistentes en la EC.

Las terapias biológicas, y más en concreto el infliximab (IFX), anticuerpo monoclonal IgG1 de administración por vía intravenosa, compuesto de un 75% de secuencias humanas y un 25% de secuencias murinas con una alta especificidad y afinidad por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y, a día de hoy, única terapia biológica que tiene aprobado su uso en nuestro país para la CU (aunque en breve se presupone que habrá más), no ha sido una excepción con lo anteriormente descrito y no ha sido empleado con regularidad y formalmente aprobado para el tratamiento de la CU hasta mucho después (al menos 6 años) que en la EC.

Ante la pregunta sobre cuándo utilizar los biológicos en la colitis ulcerosa, como buen gallego he respondido primero con una nueva pregunta para intentar explicar por qué se han empleado más tarde en la colitis que en la EC. Posteriormente, he profundizado en las indicaciones actuales que me parecen más interesantes, como son el brote grave corticorreíntario, el brote moderado no hospitalizado, la enfermedad corticodependiente y, por último, situaciones especiales como pediatría y reservoritis. El último apartado es sobre la eficacia de otro biológico que, probablemente, se podrá emplear en breve en esta patología, como es el adalimumab (ADA).

## ¿Por qué se han empleado los biológicos más tarde en la colitis que en la enfermedad de Crohn?

Son muchas las razones que han influido en que unos fármacos que ha demostrado una eficacia tan alta para la EC, tanto en la inducción<sup>2</sup> como en el mantenimiento<sup>3</sup>, tanto en las variantes inflamatorias<sup>2,3</sup> como fistulizantes<sup>4</sup>, hasta el hecho de que autores del mayor prestigio y con una amplísima experiencia con estos fármacos opinen que ha llegado a cambiar la historia natural de la EC<sup>5</sup>, haya tardado tanto en emplearse en la CU.

La primera razón por la que se ha retrasado su introducción es que, a pesar de que, en líneas generales, en ambas enfermedades se produce un desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias, clásicamente se consideraba la CU desde el punto de vista inmunológico una enfermedad tipo Th2 (mayor papel de interleucina (IL)-10 e IL-5 y menor de TNF- $\alpha$  e IL-12)<sup>6</sup>, en contraste con la EC, enfermedad claramente definida como tipo Th1 en la que el TNF- $\alpha$  desempeña un papel predominante. Estos datos hicieron replantearse la potencial eficacia de los agentes anti-TNF- $\alpha$  en la CU; sin embargo, otros estudios más recientes han demostrado que TNF- $\alpha$  puede tener un papel en la etiopatogenia de la CU, justificando el empleo de las terapias anti-TNF- $\alpha$  en esta afección<sup>7</sup>.

La segunda razón es que cuando las terapias biológicas se introdujeron en la EC supuso una verdadera revolución, pues no existía una alternativa terapéutica, salvo la cirugía, para este tipo de pacientes, mientras que en la CU grave refractaria a corticoides existía un tratamiento, la ciclosporina (CsA), que se utilizaba con regularidad en la práctica clínica. Sin embargo, a pesar de que la CsA estaba y continúa estando en el arsenal terapéutico habitual del manejo de estos pacientes, la evidencia científica que la apoya es escasa pero contundente. Existe solamente un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo en CU grave refractaria a corticoides<sup>8</sup>, en el que únicamente se incluyó a 20 pacientes (no se consideró ético seguir tras los resultados preliminares), en el que se observó una respuesta inicial (remisión clínica) con CsA del 80 frente al 0% con placebo. Posterior-

mente, se han publicado numerosas series abiertas (la mayoría retrospectivas), que han confirmado la eficacia del fármaco, todas ellas incluidas en una revisión sistemática realizada por autores españoles<sup>9</sup> que concluyen que el fármaco es eficaz en aproximadamente el 70% de los pacientes.

La tercera razón por la que se ha retrasado fue que, a pesar que en las primeras series abiertas de pacientes con CU corticorresistente tratados con IFX, como las realizadas en el año 2001 sobre 6 pacientes por un grupo austriaco<sup>10</sup> o la de Rochester en 8 pacientes<sup>11</sup>, los resultados eran esperanzadores; el primer ensayo clínico multicéntrico doble ciego controlado con placebo realizado<sup>12</sup> que tenía planeada la inclusión de 60 pacientes, se cerró prematuramente por el lento reclutamiento (solamente se incluyó a 11) a pesar de la tendencia a mejor respuesta en los tratados con IFX (respuesta en el 50% de los pacientes tratados con fármaco y 0% en los tratados con placebo) fue publicado como un estudio piloto. En el año siguiente, se publicaron otras series abiertas<sup>13,14</sup> con resultados en principio esperanzadores sobre la eficacia de IFX en CU refractaria a corticoides, aunque la gran heterogeneidad en cuanto a la selección de pacientes y el número de infusions empleadas (1 en un gran número de pacientes) no permitió extraer grandes conclusiones. Las dudas sobre la eficacia del IFX en la CU no se difuminaron tras la publicación del primer ensayo clínico aleatorizado que comparaba IFX (5 mg/kg en las semanas 0 y 2) con placebo en pacientes con CU moderada-grave corticorresistente<sup>15</sup>. En este estudio multicéntrico realizado en 43 pacientes no se encontraron diferencias entre pacientes tratados con fármaco y los tratados con placebo en cuanto a la eficacia clínica y endoscópica en la semana 6 ni en cuanto a la mejoría de la calidad de vida medida a través de dos escalas. Probablemente algunas limitaciones del estudio como el hecho de ser solamente dos dosis, una evaluación muy temprana de los pacientes, la gran heterogeneidad de la definición de corticorresistencia y la exclusión de los pacientes muy graves, pudo influir en la relativamente alta respuesta a placebo (30% de remisión endoscópica) y ayudar a justificar estos resultados.

### Eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa grave corticorrefractaria

Esta ha sido probablemente la primera indicación con la que se empleó el IFX en la CU, aunque con el tiempo, como veremos, los biológicos cada vez se han empleado con más frecuencia en situaciones de no tan extrema gravedad. Sin

embargo, es necesario recordar la evidencia científica que apoya el uso de IFX en la CU grave corticorrefractaria.

### Estudio escandinavo

El estudio multicéntrico controlado, aleatorizado y doble ciego, realizado en países escandinavos, que comparaba IFX con placebo, ha sido el que ha aportado una mayor evidencia hacia el empleo de IFX en CU refractaria a esteroides<sup>16</sup>. En este estudio se incluyó a 45 pacientes con CU moderada-grave con fracaso a tratamiento esteroideo. Los pacientes recibieron aleatoriamente una única dosis de IFX (4 o 5 mg/kg) o placebo y fueron posteriormente seguidos durante 3 meses, siendo el objetivo principal del estudio la proporción de pacientes colectomizados o fallecidos en ese período. Un 67% de los pacientes tratados con placebo fueron colectomizados en comparación con el 29% de los tratados con IFX ( $p = 0,017$ ). Con estos resultados, los autores concluyen que IFX es efectivo y bien tolerado en los pacientes con CU grave, aunque insinúan que IFX tiene menor eficacia en las CU más fulminantes. Este estudio, a pesar de los importantes datos que aportó, recibió numerosas críticas, la principal sobre la ética del mismo. En principio, el cálculo del tamaño muestral de este estudio estaba en 70 pacientes pero finalmente sólo se incluyó a 45. Los autores justifican esto por motivos éticos y porque en el momento del análisis se habían alcanzado los resultados esperados. Por otra parte, la publicación de este estudio abrió la puerta a varias dudas clínicas todavía no totalmente resueltas, como la necesidad de inmunosupresores concomitantes o la extrapolación de los resultados a más largo plazo<sup>17</sup>. Sobre este último comentario, recientemente han sido publicado los resultados a 3 años del estudio escandinavo en el que observaron que el 50% de los pacientes tratados con IFX y el 76% de los tratados con placebo ( $p = 0,012$ ) habían sido operados<sup>18</sup>.

### Series abiertas posteriores

Posteriormente, se han publicado algunas series abiertas (tabla 1) que han aportado algunos datos de interés y nos pueden acercar algo más a la realidad de la práctica clínica habitual<sup>19-24</sup>.

### ¿Ciclosporina o infliximab?

Como hemos observado, en un paciente grave corticorrefractario se podrían utilizar ambos fármacos, pero hasta este año no existía ningún estudio comparativo entre ambos. El estu-

**Tabla 1** Estudios observacionales sobre la eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa corticorresistente

Autor (referencia)	Año	N	Respuesta a corto plazo	Respuesta a largo plazo	Seguimiento (meses)
Jakobovits et al <sup>19</sup>	2007	30	66%	47%	13
Kohn et al <sup>20</sup>	2007	83	84%	70%	23
Lee et al <sup>21</sup>	2007	39	66%	-	6
Bressler et al <sup>22</sup>	2008	21	76%	62%	6
Willert et al <sup>23</sup>	2008	15	87%	47%	12
Russo et al <sup>24</sup>	2009	38	73%	55%	17

dio CYSIF es un estudio multicéntrico que comparó CsA e IFX. Es un estudio aleatorizado, abierto, de 3 meses de duración que incluyó a pacientes corticorrefractarios que no hubiesen recibido azatioprina (AZA) previamente. Se incluyó a 116 pacientes y las tasas de fallo de tratamiento fueron 60% con CsA y 54% con IFX ( $p = 0,49$ ). El día 98, 10 pacientes tratados con CsA y 13 con IFX fueron colectomizados, sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Los autores concluyeron que la CsA no es más efectiva que el IFX en este subgrupo de pacientes. Con todo esto, la elección del fármaco debemos hacerla según las características del paciente y las posibilidades de los distintos hospitales<sup>25</sup>.

### Eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa moderada no hospitalizada

Tras varios años siendo utilizado este fármaco en la CU, los clínicos tenemos cada vez más claro que su eficacia es mayor en los pacientes moderados-graves no hospitalizados que en los pacientes graves hospitalizados.

### Estudios ACT

Estos estudios constituyen la mayor serie de pacientes y aportan la mayor cantidad de información sobre el empleo de IFX en la CU. Se trata de 2 estudios de diseño muy similar (multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo) que finalmente fueron publicados juntos<sup>26</sup>. Los criterios de inclusión fueron pacientes CU moderada-grave tanto clínica (Mayo entre 6 y 12) como endoscópicamente (sub-score endoscópico de Mayo de 2 o superior) refractarios a corticoides o inmunomoduladores (ACT1), incluyéndose curiosamente en ACT2 también a los pacientes refractarios a aminosalicilatos. La gran mayoría de los pacientes eran ambulatorios y moderados, por lo que esta serie constituye la primera, pero que no única, base de apoyo para el empleo de IFX en el brote grave no hospitalizado. Los resultados de ambos estudios fueron muy similares, observándose mayores tasas de remisión entre los que recibieron IFX que en los que recibieron placebo, tanto en el ACT1 (semana 54), el 35 frente al 16%, ( $p < 0,01$ ), como en el ACT2 (semana 30), el 35 frente al 11% ( $p < 0,01$ ). Los autores concluyeron que el IFX era un fármaco eficaz y seguro en pacientes con CU activa moderada-grave y/o refractaria para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión, así como para minimizar el empleo de corticoides. El estudio a largo plazo de los ACT, con resultados a 3 años, confirmó la eficacia de IFX a largo plazo, con una remisión mantenida superior al 75%<sup>27</sup>. Posteriormente, se han publicado algunos estudios derivados de los ACT, los datos más relevantes obtenidos son las bajas tasas de colectomía a largo plazo en los pacientes tratados con IFX<sup>28</sup>, además de que el tratamiento con IFX mejora la calidad de vida en los pacientes con CU<sup>29</sup> y que los que alcanzaron la remisión presentaron una mayor productividad laboral<sup>30</sup>.

### Otros estudios

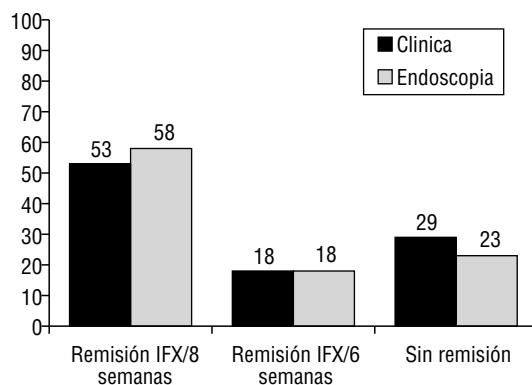
Al igual que en la EC, el grupo de Leuven<sup>31</sup> nos aporta interesantes datos en la publicación de los 100 primeros pacien-

tes con CU tratados con IFX. Se trata de un grupo de pacientes en su gran mayoría no corticorrefractarios, por lo que podemos interpretar que son de tratamiento más precoz. Con una media de seguimiento de 2 años y medio, el 65% de los pacientes presentaron respuesta clínica favorable y solamente el 11% de ellos fueron colectomizados. Estudios más recientes han confirmado la mayor eficacia de IFX en los pacientes no hospitalizados; así, en una serie prospectiva canadiense de pacientes con CU no hospitalizados las tasas de respuesta a la inducción con IFX fueron superiores al 95% y las tasas de respuesta en el mantenimiento alrededor del 75%<sup>32</sup>. Estas cifras son muy superiores a las previamente descritas; así, en su revisión sistemática, que incluyó 34 estudios, Gisbert et al<sup>33</sup> refieren que, a corto plazo, la media de respuesta a IFX fue del 68% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 65-71%) y la remisión del 40% (IC del 95%, 36-44%), mientras que a largo plazo describen una respuesta al fármaco en el 53% de los pacientes (IC del 95%, 49-56%) y una remisión en el 39% (IC del 95%, 35-42%). El único estudio que dentro de un mismo centro ha comparado la eficacia de IFX entre el paciente moderado y el paciente grave es un estudio canadiense que incluyó a 115 pacientes, de los cuales 73 pertenecían al grupo de pacientes con enfermedad moderada no hospitalizados, mientras que los otros 42 eran pacientes con CU grave y hospitalizados<sup>34</sup>. En la semana 54 las tasas de respuesta fueron del 60% en los no hospitalizados y del 29% en los hospitalizados ( $p = 0,003$ ), mientras que las tasas de remisión fueron del 45% en los no hospitalizados comparado con el 19% de los hospitalizados ( $p = 0,009$ ).

### Eficacia de infliximab en la colitis ulcerosa corticodependiente

La corticodependencia no es una situación extraña en la CU; esta situación puede afectar a casi el 30% de los pacientes que inician tratamiento con esteroides. Según las guías clínicas, los fármacos de elección en estas situaciones son los inmunosupresores tiopurínicos<sup>35</sup>; sin embargo, más del 40% de los pacientes no son capaces de retirar los corticoides con estos fármacos y hasta en otro 15% tiene que abandonar el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. Por todo ello, las terapias biológicas parecen ser una alternativa razonable en este tipo de pacientes.

A pesar de que su utilización en la práctica clínica no es infrecuente, existen muy pocos estudios que evalúen la eficacia de IFX en la CU corticodependiente. El primer estudio que evaluó la eficacia del fármaco en corticodependencia ha sido un estudio italiano<sup>3</sup> que incluyó a 20 pacientes, divididos en dos grupos, que recibieron IFX o metilprednisolona. Con una media de seguimiento de casi 10 meses se alcanzó la remisión en el 90% de los pacientes del grupo de IFX y en el 80% del grupo de corticoides. Los autores concluyeron que el IFX es eficaz en el tratamiento de la CU corticodependiente. En otro estudio, realizado por un grupo griego<sup>37</sup>, se incluyó a 16 pacientes con CU y se comparó IFX de inducción y mantenimiento en las dosis habituales con metilprednisolona; se observó una muy buena respuesta en los dos grupos, pero en los de tratamiento esteroideo casi todos los pacientes presentaron reacción cushingoide. Estos



**Figura 1** Porcentaje de pacientes corticodependientes con remisión clínica y endoscópica en la semana 104.

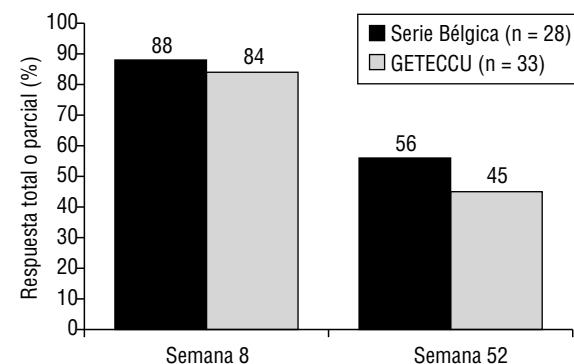
dos estudios tienen varias limitaciones, como la falta de evaluación endoscópica para saber si los pacientes conseguían curación mucosa, la ausencia de información sobre si en estos pacientes corticodependientes se había intentado tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos y, finalmente, es muy cuestionable que se intente tratar a pacientes corticodependientes con dosis altas de corticoides. Posteriormente, se ha publicado un estudio abierto prospectivo en el que se evaluó la eficacia clínica y endoscópica del IFX en 17 pacientes con CU corticodependientes, todos ellos refractarios o intolerantes a azatioprina<sup>38</sup>. Los resultados a 2 años mostraron una remisión clínica y endoscópica superior al 50%, con una alta concordancia entre ambos hallazgos. Por otra parte, también se observó que casi el 20% de los pacientes que habían perdido respuesta volvían a alcanzar la remisión tras intensificar el tratamiento (fig. 1).

### Eficacia de infliximab en situaciones especiales en la colitis ulcerosa

Existe una serie de situaciones especiales dentro de la CU que pueden ser una indicación para el empleo de las terapias biológicas.

#### Pediatria

Solamente existen estudios de cohortes retrospectivos con un número de pacientes muy limitado que evalúan la eficacia de IFX en pacientes pediátricos con CU moderada grave. En la revisión sistemática<sup>33</sup> al analizar la eficacia del IFX en la población pediátrica observaron una media de respuesta a corto plazo (2,2 meses) en el 75% (IC del 95%, 64-83%) y a largo plazo (media 7,9 meses) en el 43% (IC del 95%, 33-55%). A pesar de que recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, multicéntrico con 52 pacientes, en los que se observó al año una tasa de remisión sin corticoides del 38% y más de un 70% de pacientes libres de colectomía<sup>39</sup>; la gran heterogeneidad en cuanto a la gravedad de los pacientes hace que los resultados deban ser analizados con cautela. Serán necesarios ensayos clínicos con un mayor número de pacientes para clarificar las indicaciones y conocer la verdadera eficacia del fármaco a largo plazo.



**Figura 2** Porcentaje de pacientes con respuesta parcial o completa (análisis por intención de tratar) de las serie belga y española de infliximab en la reservoritis crónica refractaria.

### Proctitis refractaria

Aunque las proctitis ulcerosas suelen ser formas leves de colitis que raramente precisan tratamiento sistémico, en una serie francesa de 400 pacientes 13 proctitis refractarias necesitaron tratamiento con IFX<sup>40</sup>. Los resultados en este subgrupo de pacientes fueron muy buenos, alcanzándose la remisión tras la inducción en el 69% de los mismos, y al año en más del 80%.

### Reservoritis crónica refractaria

La reservoritis es una inflamación del reservorio ileal y es una complicación no muy infrecuente (entre 30-50%) que suele aparecer en los pacientes con CU en los que se les ha realizado una proctocolectomía total con ileoanastomosis ileoanal con reservorio. Un estudio multicéntrico belga<sup>41</sup> que incluyó a 28 pacientes mostró una tasa de respuesta a la inducción (tanto parcial como completa) superior al 85%, mientras que las tasas de respuesta a largo plazo fueron del 56%. Recientemente ha sido publicado un estudio multicéntrico español (GETECCU) que incluyó a 33 pacientes<sup>42</sup> con reservoritis crónica, en el que se observaron tasas de respuesta a corto plazo similares a las del estudio belga, mientras que las tasas de respuesta al año fueron menores (fig. 2). A pesar del importante numero de pacientes, ambos estudios son retrospectivos y serán necesarios datos de estudios controlados para establecer más claramente la indicación del IFX en la reservoritis crónica refractaria.

### Eficacia de adalimumab en la colitis ulcerosa

En un futuro no muy lejano, probablemente otros biológicos puedan formar parte del arsenal terapéutico para esta enfermedad. Al igual que ocurrió en la EC, el ADA, anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, se postula como el próximo biológico que se debe emplear en la CU. Los primeros datos de ADA en CU provenían de casos clínicos<sup>43,44</sup> o estudios muy limitados, y solamente incluían a pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia a IFX. Un grupo francés ha publicado los datos a largo plazo (media 42 semanas) de 13 pacientes con pérdida de respuesta o intole-

rancia a IFX<sup>45</sup>. Durante ese período, el 46% de los pacientes fueron colectomizados, sin observarse diferencias entre el grupo de pacientes con pérdida de respuesta y los intolerantes. En un estudio multicéntrico español en el que se evaluaron pacientes no respondedores a IFX, con los resultados a las 48 semanas, más del 75% de los pacientes evitaron la colectomía<sup>46</sup>.

También se han publicado series abiertas que evalúan la eficacia de ADA en CU en pacientes no tratados previamente con IFX, así en una serie canadiense las tasas de respuesta inicia fue del 76% y en el mantenimiento del 70%, cifras muy similares a las obtenidas en ese mismo estudio con IFX<sup>32</sup>. Es importante recalcar que se trataba de pacientes con brote moderado no hospitalizados que, como se comentó con IFX, son los pacientes donde parece presentar más eficacia las terapias biológicas. Recientemente, se han publicado los resultados del estudio de inducción que comparaba la eficacia en CU moderada-grave (Mayo > 6) de ADA con placebo. Se incluyó a 390 pacientes aleatorizados a 2 dosis de ADA (160/80 mg, 80/40 mg o placebo). Los resultados en la semana 8 fueron que el 18,5% de los pacientes en el grupo ADA 160/80 (p = 0,031 frente a placebo) y el 10,0% en el grupo ADA 80/40 (p = 0,833 frente a placebo) estaban en remisión, comparado con el 9,2% en el grupo placebo. Los autores concluyen que el tratamiento con ADA 160/80 es seguro y efectivo para inducir la remisión clínica en los pacientes con CU moderada-grave<sup>47</sup>. A pesar de los resultados con diferencias significativas, este estudio ha sido muy criticado por las bajas tasas de respuesta obtenidas por los brazos de tratamiento<sup>48</sup> y se emplazó a ver los resultados a más largo plazo, que han sido presentados solamente en forma de *abstract*<sup>49</sup>. En la semana 52 se mantuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ADA y placebo en la remisión clínica (17,3 frente a 8,5, p < 0,01) y en la respuesta clínica (30,2 frente a 18,3, p < 0,01).

## Conclusiones

Las terapias biológicas, en concreto el IFX, son unos fármacos eficaces en el tratamiento de la CU. La principal incógnita es evaluar qué lugar ocupan en la terapéutica de esta enfermedad. Además de para las situaciones de brote grave corticorrefractario, no debe descartarse la posibilidad de emplear IFX en brotes moderados no hospitalizados y en la CU corticodependiente, pues los datos de los estudios no sólo avalan dicha posibilidad, sino que muestran las mejores tasas de respuesta y remisión en estos dos subgrupos de pacientes. Por último, al igual que ha ocurrido con la EC, probablemente en el futuro próximo deba valorarse el empleo temprano de las terapias biológicas en determinados casos de CU para intentar prevenir complicaciones posteriores.

## Conflictos de intereses

El autor ha participado en actividades docentes financiadas por MSD, Abbott y Shire. El autor ha recibido ayudas para asistencia a reuniones científicas de Abbott, MSD, Shire, FAES y FERRING.

## Bibliografía

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002;347:417-29.
2. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *Crohn's Disease cA2 Study Group.* *N Engl J Med.* 1997;337:1029-35.
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schereiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet.* 2002;359:1541-9.
4. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, Van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-405.
5. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease -evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:3-12.
6. Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1977-97.
7. Strober W, Fuss IJ. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140:1756-67.
8. Lichteniger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994;330:1841-5.
9. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:607-14.
10. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, Tilg H. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Wien Klin Wochenschr.* 2001;113:930-3.
11. Chey WY, Hussain A, Ryan C, Potter GD, Shah A. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2373-81.
12. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:83-8.
13. Kohn A, Prantera C, Pera A, Cosintino R, Sostegni R, Daperno M. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. *Dig Liver Dis.* 2002;34:626-30.
14. Su C, Salzberg BA, Lewis JD, Deren JJ, Kornbluth A, Katzka DA, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2577-84.
15. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kühbacher T, Ghosh S, Arnott ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2003;52:998-1002.
16. Järnerot G, Herttervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
17. D'Haens G. Infliximab for ulcerative colitis: finally some answers. *Gastroenterology.* 2005;128:2161-4.
18. Gustavsson A, Järnerot G, Herttervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis -3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:984-9.
19. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1055-60.

20. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, Cappello M, Biancone L, Orlando A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:747-56.
21. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26:411-9.
22. Bressler B, Law JK, Al Nahdi Sheraisher N, Atkinson K, Byrne MF, Chung HV, et al. The use of infliximab for treatment of hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol.* 2008;22:937-40.
23. Willert RP, Lawrence IC. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependant and refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2544-9.
24. Russo EA, Harris AW, Campbell S, Lindsay J, Hart A, Arebi N, et al. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:308-14.
25. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2011;140:S112.
26. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
27. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2011. doi: 10.1002/ibd.21697.
28. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137:1250-60.
29. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Yan S, Eisenberg D, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:794-802.
30. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, Yan S, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1135-40.
31. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:123-8.
32. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:522-8.
33. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:19-37.
34. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 2010;59:49-54.
35. Travis SP, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohns Colitis.* 2008;2:24-62.
36. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8:231-3.
37. Gavalas E, Kountouras J, Stergiopoulos C, Zavos C, Gisakis D, Nikolaidis N, et al. Efficacy and safety of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis patients. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:1074-9.
38. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, Domínguez-Muñoz JE. Mucosal healing and steroid-sparing associated with infliximab for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2009;3:271-6.
39. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, Pfefferkorn M, Stephens M, Evans J, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1430-6.
40. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1178-85.
41. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, Baert F, Holvoet J, Geboes K, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a Belgian case series. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:243-9.
42. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto R, Mañosa M, Miranda J, García-Sánchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multi-center study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011. doi: 10.1002/ibd.21821.
43. Tursi A, Penna A. Onset of ulcerative colitis under treatment with adalimumab. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2410-2.
44. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE. Adalimumab in ulcerative colitis: two cases of mucosal healing and clinical response at two years. *World J Gastroenterol.* 2009;15:3814-6.
45. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, Bensenane M, Babouri A, Serre AA, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:966-72.
46. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, Merino O, Marín-Jiménez I, Barreiro-de Acosta M, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:340-8.
47. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60:780-7.
48. Travis S. Does it all ADA up? Adalimumab for ulcerative colitis. *Gut.* 2011;60:741-2.
49. Sandborn W, Van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf D, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;140:S123-4.