



Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Novedades en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: una visión panorámica en 2014

Fernando Gomollón

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Profesor Asociado de Medicina, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, IIS Aragón, CIBEEHD, Zaragoza, España

PALABRAS CLAVE

Biológicos;
Enfermedad de Crohn;
Colitis ulcerosa;
Golimumab;
Vedolizumab

Resumen El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales está cambiando a gran velocidad. Los biológicos han representado el cambio más importante en los últimos años y cada vez se utilizan más, en más indicaciones y más precozmente. Sin embargo, el fallo primario de respuesta y, sobre todo, el fallo secundario y el coste constituyen limitaciones muy importantes para su uso. La terapia combinada con inmunosupresores, la individualización según niveles y respuesta, el refuerzo de la adherencia y la selección de casos más adecuada pueden mejorar la efectividad. Sin embargo, en muchos casos serán necesarias nuevas alternativas. Recientemente se han aprobado 2 nuevos anticuerpos: golimumab es una nueva opción en la colitis ulcerosa y con otro mecanismo de acción más selectivo; vedolizumab podrá ser útil tanto en la colitis ulcerosa como en la enfermedad de Crohn. Ustekinumab es una alternativa en casos de enfermedad de Crohn refractarios. Además de los biológicos, el trasplante autólogo de médula ósea y, anecdóticamente, el uso de inmunoglobulinas se han propuesto como alternativas en algunos casos muy seleccionados. Si bien es eficaz en la infección por *Clostridium difficile*, el posible papel del trasplante fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal está por definir, sin que inicialmente se observen resultados muy alentadores. No se han demostrado buenos resultados con el uso de probióticos.

© 2014 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Biologics;
Crohn's disease;
Ulcerative colitis;
Golimumab;
Vedolizumab

Developments in the treatment of inflammatory bowel disease: 2014 overview

Abstract The way we treat inflammatory bowel disease is rapidly changing. Biologics have accounted for the biggest change in recent years, and they are being used on a more regular basis, on more indications and at earlier stages. However, primary response failure and, above all, secondary response failure and cost represent serious limitations for their use. Combination immunosuppressant therapy, individualization depending on levels and response, increasing compliance and a more suitable choice of cases can all enhance effectiveness. However in many cases, new alternatives will be necessary. Recently, 2 new antibodies have been approved: golimumab is a new option for ulcerative

Correo electrónico: fgomollon@salud.aragon.es

colitis and with another more selective mechanism of action; vedolizumab could be useful for ulcerative colitis as well as Crohn's disease. Ustekinumab is an alternative treatment option for refractory Crohn's disease. In addition to biologics, autologous bone marrow transplants and, anecdotally, the use of immunoglobulins have been suggested as alternatives in some carefully selected cases. Although effective for *Clostridium difficile* infection, the potential role of fecal transplants in inflammatory bowel disease is still to be determined, without initially observing very promising results. The use of probiotics has not produced significant positive results.

© 2014 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En el tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), tras bastantes años con una situación relativamente estable, se están experimentando cambios tan notables y rápidos que las guías clínicas quedan obsoletas con gran rapidez. De hecho, el número de comunicaciones sobre el tema en el congreso anual de la American Gastroenterological Association (AGA) se mide en centenares. Ello me fuerza a ser selectivo y subjetivo, escogiendo los trabajos que me parecen más relevantes para el médico práctico que se enfrenta a pacientes con EII tratando de prever lo que va a ocurrir en los próximos años. Primero elegiré los problemas actuales más acuciantes, para reseñar después algunas de las soluciones que se han propuesto en la Digestive Disease Week de 2014, siempre bajo la perspectiva de lo ya publicado.

Problemas del tratamiento actual de las enfermedades inflamatorias intestinales

En los últimos 15 años, la novedad más importante ha sido la progresiva incorporación de los biológicos a los esquemas de tratamiento, y en ellos se centra la mayor parte de los estudios sobre terapéutica, por lo que nos referiremos a ellos con mayor detalle. En un interesante estudio francés basado en un solo centro, se comprobó cómo poco a poco la proporción de pacientes que reciben inmunosupresores y, sobre todo, biológicos ha ido creciendo hasta tal punto que en el último período incluido (años 2009 a 2013), el 75% de los pacientes había recibido inmunosupresores y el 100% biológicos en los 5 años previos, partiendo de cifras del 18 y el 0%, respectivamente, antes de 1999¹. En el momento del estudio, los datos transversales mostraban que la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) recibía biológicos, así como un tercio de los pacientes con colitis ulcerosa (CU). Estas cifras mostraron directamente un aumento en el uso de biológicos e, indirectamente, la tendencia a tratar más tempranamente los nuevos casos con inmunosupresores y biológicos. Como ocurre a menudo, esta visión resulta, no obstante, sesgada al tratarse de un centro de referencia. Los datos poblacionales son considerablemente distintos. Aunque parte de las diferencias puedan deberse al medio, en un estudio poblacional canadiense se confir-

maba la tendencia a un uso cada vez más frecuente de biológicos, pero menos del 10% de los pacientes (un 6,2% exactamente) recibía un anti-TNF en el momento del estudio². La generalización de cualquier tipo de tratamiento siempre lleva tiempo, pero la tendencia al uso cada vez más común de biológicos e inmunosupresores se está produciendo en todo el mundo, como confirma, por ejemplo, otro estudio muy similar de Corea³.

El primer problema que se plantea con el uso de biológicos es la falta de respuesta inicial al tratamiento (lo que responde al concepto de “fallo primario del tratamiento”). Un estudio⁴ mostró, por ejemplo, que un 16% de los pacientes con EC no respondía inicialmente al biológico, proporción que era todavía más elevada en el caso de la CU, con un 34% de fallos primarios de respuesta. Los autores analizaron, además, qué posibles factores clínicos podrían asociarse al fallo primario de respuesta, pero fueron incapaces de encontrar alguno, excepto por confirmar que un segundo anti-TNF mostraba más fallos de respuesta en los pacientes con un fallo de respuesta previo al primero (independientemente del orden de uso de los biológicos). Además de los fallos de respuesta hay que tener en cuenta que los fármacos también tienen efectos adversos que limitan su efectividad, y el grupo de Oxford⁵ demostró que en su serie de 1.889 pacientes, un 18% de los expuestos a infliximab no lo toleró, así como un 9% de los expuestos a adalimumab. Un dato curioso de este estudio es que además de “intolerancias cruzadas” que podríamos considerar “lógicas” (como el no tolerar un anti-TNF si antes no se ha tolerado otro), hay un grupo de pacientes especialmente sensibles a los diversos fármacos con múltiples intolerancias, sin que en los datos disponibles se nos aclare alguna hipótesis explicativa. Bajo el epígrafe de “intolerancia al fármaco” se engloba todo el abanico de posibles efectos adversos y es un problema que puede aparecer inicialmente o en cualquier momento del curso de la enfermedad, y es otro factor limitante para el éxito final del tratamiento. En ocasiones, el porcentaje de fallos por intolerancia o efectos adversos es superior al que podemos atribuir a los fallos primarios de respuesta.

Aun así, los anti-TNF son eficaces en muchos pacientes y globalmente mejoran la vida de los pacientes, como podemos medir por muy diversos indicadores. Por ejemplo, los pacientes sufren menos ingresos hospitalarios⁶ y perciben su estado de salud como claramente mejor al previo al tra-

tamiento⁷. A cambio, el uso de biológicos lleva aparejado un coste muy importante, difícil de asumir por los responsables de la financiación de los sistemas sanitarios: sus costes directos son indudablemente altos y, además, inmediatos (los posibles costes por discapacidad a largo plazo son más difíciles de percibir como reales por el planificador, puesto que se van a producir en el futuro, quizás ya no bajo su responsabilidad directa). En la continuación de uno de los análisis más detallados publicados hasta la fecha, el estudio COIN⁸, un grupo holandés amplía el análisis⁹ y confirma que, aunque cada vez se gasta más en anti-TNF, los costes globales (básicamente los costes directos) por pacientes en las EI se mantienen estables, tal vez por las reducciones en hospitalizaciones y cirugías. No obstante, para muchos sistemas sanitarios, el coste de los biológicos representa un importante problema. Es más, aunque el coste por paciente se mantenga, la creciente prevalencia de la enfermedad hace mayores las tensiones financieras, máxime en la actual situación de crisis económica. La aparición de nuevos biológicos y/o de los biosimilares puede llevar a bajar el coste individual de los tratamientos, pero por otra parte puede generalizar aún más el uso de estas alternativas, haciendo aumentar el coste global.

Incluso si el fármaco es eficaz, bien tolerado y podemos pagarlo, se plantea otro importante problema: la pérdida de respuesta secundaria. Aunque con diferencias entre sexos y según se reciba inmunosupresión concomitante o no, la información fundamental que proporcionó un estudio de evaluación del mantenimiento de la respuesta a infliximab en niños¹⁰ es que se confirman los datos de adultos: una proporción importante de niños va perdiendo la respuesta con el tiempo, de forma que tras 5 años de seguimiento solo el 58% parecía seguir respondiendo al infliximab. Las pérdidas de respuesta en niños son, si cabe, más preocupantes que en adultos, puesto que se pueden agotar las opciones terapéuticas con una expectativa de vida muy larga. Otro estudio con adalimumab, también en niños, confirmó los datos procedentes de estudios de adultos: en un 44% de los casos fue necesario “escalar” la dosis de adalimumab para mantener la respuesta obtenida inicialmente, básicamente 1 de cada 2 pacientes necesitaba recibir el fármaco semanalmente para mantener la respuesta¹¹. No parece, por tanto, que quepa esperar muchas diferencias en el comportamiento de los biológicos en la edad pediátrica con respecto a lo que conocemos en adultos. En cualquier caso, los estudios pediátricos confirman la gran importancia que tiene este problema en el tratamiento actual de las EI: la respuesta a los biológicos es, en muchos pacientes, solo transitoria.

La pérdida de respuesta afecta, además, a ambas enfermedades. Así, en la CU otro estudio mostró tasas de pérdida de respuesta similares con infliximab y con adalimumab¹², mientras que en la EC el mismo grupo informó de una mayor tasa de fallos secundarios con adalimumab¹³. Este estudio ha sido recientemente publicado y al analizarlo más en detalle parece que las diferencias pueden deberse más a que la proporción de pacientes no *naïve* para anti-TNF era mayor en el grupo de adalimumab; aunque solo explicaría una parte de la diferencia. Cuando se comparan enfermedades es posible que la pérdida secundaria de respuesta sea más frecuente en la CU, así como la necesidad de intensificar el tratamiento, sin que pueda explicarse por una diferencia de

valores terapéuticos en sangre¹⁴. En un estudio de certolizumab con evaluación de datos tras 7 años de seguimiento, solo 117 pacientes, de 476 que iniciaron el estudio, permanecían en tratamiento y con respuesta. Si bien la mayoría de las pérdidas se produjeron en los 3 primeros años (29, 14 y 16%), en los años siguientes se seguían produciendo fracasos secundarios, a una tasa de alrededor del 5% anual¹⁵. Sean las que sean las cifras exactas y reconociendo la gran variabilidad de datos según fármacos, poblaciones, tratamientos concomitantes, tasas de intensificación y diagnóstico primario, el problema de la pérdida de respuesta es muy significativo, máxime cuando las opciones de tratamiento se van agotando en un paciente determinado.

Soluciones a los problemas

Mejor uso de los fármacos actuales

Si fuéramos capaces de prever la probabilidad de respuesta individual podríamos seleccionar mejor a los pacientes susceptibles de mejorar con el tratamiento. El grupo de Leuven analizó un grupo de pacientes de los que disponía de un importante número de datos, para elaborar una matriz con capacidad de predicción de la respuesta¹⁶. Aunque se necesita comprobarlo en una población diferente, encontraron que la presencia de cirugía previa, un índice de masa corporal bajo y una edad avanzada eran factores de mal pronóstico. Para ellos, estos datos sugieren que una enfermedad más precoz es probablemente más susceptible de mejorar con anti-TNF, interpretando la pérdida de peso y la necesidad de cirugía como indicadores de enfermedad más grave, y la edad temprana como indicador de enfermedad más precoz. De confirmarse estos datos podrían ayudar en algunos casos en la toma de decisiones, aunque falta por analizar la capacidad predictiva individual. En un ensayo controlado a gran escala se intentó comprobar¹⁷ si una estrategia temprana basada en una terapia combinada con biológicos e inmunosupresores, frente a la estrategia “escalonada” convencional, era más eficaz. Si bien el objetivo primario, la tasa de remisión, no mostró diferencias entre los grupos, las tasas de complicaciones, cirugías y hospitalizaciones fueron mucho menores en el grupo con una estrategia de tratamiento más precoz y no solo basada en los síntomas. No es el único estudio a favor de la terapia combinada, como forma de maximizar la eficacia del tratamiento biológico. El grupo de Peter Irving mostró datos que sugieren que la terapia combinada con azatioprina retrasa de forma muy importante el fallo secundario al adalimumab¹⁸, confirmando datos de Fedorak¹⁹, lo que podría explicarse por efectos diversos o por la simple interacción entre ambos tipos de fármacos que confirmó el grupo de Targan en otro estudio²⁰. En la CU, un metaanálisis confirmaba también que la administración combinada de infliximab y azatioprina es más eficaz que el infliximab solo²¹. Es probable también que una atención especial a la adherencia pudiera mejorar la respuesta a los anti-TNF, como mostró otro estudio²².

Por otra parte, para limitar el coste se plantean 2 opciones sencillas. La primera sería retirar el fármaco cuando el paciente está en remisión. Un estudio del grupo de Leuven confirma básicamente los datos del estudio STORI: alrede-

dor del 50% de los pacientes en los que se retira el anti-TNF se mantiene en remisión durante períodos largos de seguimiento, aunque bajo tratamiento constante inmunosupresor. Se confirman los mismos datos con capacidad predictiva²³. Básicamente, el curso es previsiblemente muy bueno si en el momento de la retirada no hay síntomas, no hay inflamación y la mucosa está cicatrizada. Otra posibilidad sería aumentar el intervalo entre dosis en los pacientes que mantienen una situación estable, tanto clínicamente como analíticamente, definido por normalidad de la proteína C reactiva (PCR) y de la calprotectina. Aunque en un número muy limitado de pacientes, un ensayo del grupo de Mantzaris demostró que esta estrategia es posible, al menos en algunos pacientes que al año de seguimiento no solo no mostraron recaída, sino que permanecieron en su mayoría en situación de cicatrización mucosa al año²⁴. Una revisión muy reciente resume la evidencia en torno a la posible retirada de los fármacos en la EI²⁵.

Tras la pérdida de respuesta al primer anti-TNF, una estrategia posible, que de hecho es la más habitual, es intentar el tratamiento con un segundo anti-TNF. En un metaanálisis muy detallado del grupo de Gisbert²⁶, que analiza un total de 41 estudios, se confirmaron varios datos de un indudable interés práctico. En primer lugar, la eficacia fue globalmente mucho mayor en el caso de la EC que en el de la CU (el 43 frente al 17%), medida en términos de remisión. En segundo lugar, al menos en la EC, la eficacia en obtener la remisión era sustancialmente mayor cuando el cambio se hacía por intolerancia (61%) que cuando el cambio se hacía por fallo secundario (45%) o, sobre todo, por fallo primario del tratamiento (30%). Curiosamente, varios grupos han informado de que tras un intervalo libre de tratamiento, intentar volver al infliximab que había fracasado previamente en algunos pacientes se sigue de una importante tasa de remisiones, que puede hacer que un 60% de los pacientes mantenga una nueva remisión 1 año después de la reintroducción del infliximab e incluso de un 52% a los 2 años²⁷, datos sorprendentes pero en modo alguno únicos²⁸. Estos resultados abren la puerta a volver a intentar el tratamiento con infliximab años después de haberse producido un fracaso relativo del fármaco.

Un escenario clínico muy especial es el tratamiento del brote grave de CU. Nuevos estudios confirman que en algunos pacientes puede ser útil un segundo fármaco de rescate en caso de fallo del primero²⁹, aunque los pequeños números de cada estrategia hacen difícil interpretar los resultados. A pesar de que la eficacia demostrada en el contexto de ensayo clínico es similar con ciclosporina e infliximab, al menos un estudio³⁰ sugería que utilizando la tasa de colectomías a los 90 días como instrumento de medida, el infliximab es más eficaz que la ciclosporina (el 13 frente al 46%). Estos resultados, que pueden tener muchas interpretaciones, corroboran que el infliximab es una opción muy razonable en el brote grave de colitis refractaria a esteroides. Algunos estudios confirman, además, que la opción del infliximab puede ser claramente optimizada si se atiende a su farmacocinética. El grupo de Amsterdam mostró, en un estudio muy llamativo, que los no respondedores tenían un valor muy bajo de infliximab en sangre y un valor muy alto de infliximab en heces³¹, tal vez como consecuencia de la importante gastroenteropatía pierdepoteínas que se da

cuando hay úlceras extensas y profundas en el colon. Aplicando estos principios en un estudio irlandés se demostró que una pauta “acelerada” de infliximab es más eficaz que la pauta estándar, reduciéndose la tasa de colectomía a los 90 días³⁰. De hecho, muchos grupos hemos dejado de utilizar el esquema estándar de inducción (5 mg/kg los días 0, 14 y 42), adaptándolo a la respuesta de cada paciente, acortando los intervalos entre dosis, aumentando las dosis o bien haciendo ambas cosas. Aunque en algunos centros es posible utilizar los valores de fármaco como guía, además de la respuesta clínica, en otros se actúa en dependencia de la PCR, que parece un marcador rápido y bastante fiable de la situación inflamatoria, en estas circunstancias superior a la calprotectina. Desde luego parece que una estrategia flexible, adaptada a cada paciente y a cada momento es la indicada también en este caso.

Nuevas alternativas

Golimumab

Además de infliximab, adalimumab y certolizumab (este disponible solo en algunos países y solo indicado en la EC) se ha liberado ya comercialmente un nuevo anti-TNF, que se administra por vía subcutánea, a intervalos de 1 mes en el período de mantenimiento: golimumab. Ya el año pasado se presentaron los resultados de los estudios, posteriormente publicados, que han llevado a su aprobación por la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA) en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la CU. En la DDW 2014³² se ha presentado un análisis más detallado de los aspectos de seguridad del fármaco en los ensayos clínicos publicados. Básicamente se confirma lo ya conocido para otros anti-TNF y el propio golimumab, sin encontrarse nuevas señales específicas de ningún riesgo y, además, su administración es bien tolerada, con pocas lesiones en la zona de inyección. Además se presentaron estudios de seguimiento prolongado de los pacientes en los que el fármaco se ha mantenido ya durante 2 años seguidos y que han mostrado que en la gran mayoría (eran, por supuesto, población seleccionada con respuesta previa al fármaco) se mantenía la remisión sin el uso de corticoides y que no aparecían alertas de seguridad nuevas³³. Por tanto, golimumab constituye una nueva alternativa para el tratamiento de la CU de moderada a grave que no ha respondido a la terapia convencional. Solo la experiencia clínica prospectiva nos ayudará a definir específicamente su nicho de acción más adecuado, puesto que solo disponemos de comparaciones indirectas con los anti-TNF aprobados previamente para el tratamiento de la CU, infliximab y adalimumab^{34,35}, algunos de estos estudios ya publicados en más detalle³⁶. En las comparaciones indirectas, no se puede concluir que existan diferencias muy importantes entre los 3. Este tipo de comparaciones hay que interpretarlo, no obstante, con mucha cautela, puesto que las poblaciones estudiadas, los métodos de evaluación y los *endpoints* de los estudios son diferentes, cuando no las endoscopias y su interpretación (en la que pueden haber grandes diferencias, por ejemplo entre estudios con endoscopia centralizada o no). La información recogida en registros prospectivos amplios procedentes de la práctica clínica diaria será, sin duda, de gran interés en los próximos años.

Vedolizumab

Este anticuerpo frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ también se ha aprobado durante 2014, tanto por la FDA como por la EMA, para su uso en la CU y la EC, todo ello basado en estudios presentados los años anteriores. En la DDW 2014 se ha comenzado a profundizar en el análisis de los factores que podrían asociarse a una respuesta clínica. Por ejemplo, se comunicó que los pacientes con una PCR baja previa al tratamiento o aquellos anti-TNF *naïve* eran los que mejor respondían, sin demostrarse una relación muy clara entre la exposición al fármaco en términos cuantitativos y la respuesta, y el patrón analizado era bastante similar en la CU y la EC^{35,37}. Un análisis mucho más interesante, desde el punto de vista del clínico, es el que proporcionaban Feagan et al analizando la velocidad de la respuesta³⁸. En un reanálisis detallado de los estudios principales que han llevado a la aprobación del fármaco, concentrándonos en la CU, se observa que algunos pacientes en los que no se alcanzó la respuesta en la semana 6, finalmente presentaron una respuesta en las semanas 10 y 14, y no solo respuesta sino remisiones. Todavía más, los resultados seguían siendo significativos a las 502 semanas en términos no solo de respuesta, sino también de cicatrización mucosa. En otro estudio muy similar³⁹, que se centró en esta ocasión en los pacientes con EC, se observó el mismo patrón de respuesta lenta, lo que también puede condicionar nuestras decisiones. Aunque se trata de análisis *post-hoc*, metodológicamente algo más débiles, proporcionan pistas extraordinariamente importantes para las decisiones clínicas que se van a tomar en la práctica. Parece claro que con vedolizumab, los plazos para reevaluar y considerar ausencia o no de respuesta clínica tendrán que alargarse; quizás su mecanismo de acción condicione un tipo de respuesta menos rápido que los anti-TNF, pero tal vez más duradero. Estos datos se confirman cuando el parámetro a analizar es la calidad de vida^{40,41}. Además se ha informado de estudios de farmacocinética, con el objeto de intentar diseñar la dosificación según posibles factores de variabilidad individuales⁴¹. Ni la edad, ni el sexo, ni el peso, ni la presencia de anticuerpos antivedolizumab, ni el valor de albúmina servían con precisión suficiente para orientarnos sobre la farmacocinética, ni en la EC ni en la CU. Por lo tanto, y por el momento, en la mayoría de los pacientes se deberán utilizar las dosis recomendadas en la ficha técnica.

Ustekinumab

A la espera, todavía, de los resultados de estudios clínicos definitivos, diseñados específicamente para obtener la indicación del anticuerpo en la EC, continúa acumulándose experiencia sobre el uso de ustekinumab en la EC en series de pacientes. En un estudio llevado a cabo en 18 pacientes con EC⁴², en una subpoblación muy difícil (varios pacientes con síndrome de intestino corto, fracaso previo en el 90% de los casos de 2 anti-TNF, metotrexato y tiopurinas, y en algunos casos natalizumab) se utilizó ustekinumab, que al evaluarlo a los 3 meses obtuvo respuesta en el 44% de los casos, respuesta que se perdía en el mantenimiento (el seguimiento en el estudio no fue demasiado largo, unos 9 meses de media) en una cuarta parte de los pacientes. La respuesta no se obtenía inmediatamente y en muchos pacientes se requerían 3 y hasta incluso 6 meses para obtener una respuesta. Aunque el patrón de seguridad fue aceptable, cabe

mencionar que en muchos pacientes la presencia de artralgias significativas constituyó un importante problema clínico. En cualquier caso, y dada la extrema dificultad de los pacientes incluidos, se puede decir que hay una nueva alternativa para casos refractarios, como ya hemos discutido en años anteriores. En otra serie de 38 pacientes⁴³, recientemente publicada⁴⁴, los resultados fueron incluso mejores, con tasas de respuesta de un 73%, con una mayoría de los pacientes que mantuvo esta respuesta entre 6 y 12 meses después de iniciado el ustekinumab. La población base era también “ultrarrefractaria” en este estudio, con un 90% de pacientes que había recibido 2 biológicos y un 20%, 3 biológicos. Un aspecto importante de este estudio es que la gran mayoría de los pacientes dependientes de esteroides podía abandonar los glucocorticoides y otros podían reducir significativamente las dosis. El conjunto de datos disponible sugiere que el ustekinumab es una buena opción para algunos pacientes con EC refractarios a otros tipos de tratamiento.

Etrolizumab

Los estudios disponibles sugieren que, en el futuro, este anticuerpo anti- $\beta 7$ podría ser también eficaz en el tratamiento de la CU⁴⁵. En la DDW 2014 no se han presentado nuevos datos clínicos, pero sí se han presentado datos que confirman su mecanismo de acción⁴⁶, y también algunos análisis preliminares que sugieren que la expresión aumentada de determinadas moléculas (concretamente αE) se correlaciona con la respuesta clínica posterior al etrolizumab⁴⁷. De confirmarse en estudios prospectivos posteriores, estos datos podrían ser de gran utilidad, porque permitirían preseleccionar pacientes con mayor probabilidad de respuesta a un tratamiento específico. Si las nuevas alternativas van alcanzando el mercado, el clínico necesitará herramientas que le ayuden a escoger lo más indicado en cada caso concreto, máxime si entre los diversos anticuerpos hay importantes diferencias de coste (lo que es previsible, especialmente si los nuevos fármacos en desarrollo se dirigen selectivamente a una patología concreta, lo que limita sus expectativas de mercado). En este caso concreto necesitamos más datos sobre la eficacia y una validación de los resultados del último estudio citado en una población independiente.

Trasplante autólogo de médula ósea

A pesar de utilizar todas las opciones médicas y quirúrgicas disponibles, en la EC quedan pacientes intratables, con fracaso sucesivo de todas las medidas habitualmente utilizadas. El trasplante autólogo de médula ósea puede ser un recurso en esos casos; el grupo del Hospital Clínic de Barcelona presentó sus resultados en 26 pacientes en la DDW2014⁴⁸. En el estudio se prueba que la estrategia es posible, pero se demuestra también que la toxicidad y las complicaciones son extraordinariamente relevantes, con riesgo vital: se produjo un fallecimiento por infección por citomegalovirus. El tiempo medio de hospitalización inicial fue de 26 días, todos los pacientes requirieron alguna transfusión de sangre y, entre otras complicaciones, en 3 casos se agravó la patología perianal preexistente. Aunque se obtengan remisiones duraderas en muchos casos, el trasplante autólogo de médula ósea viene agravado con una importante toxicidad que obliga a considerarlo como un recurso pun-

tual, para casos muy específicos, y a llevarlo a cabo de forma centralizada, únicamente en centros de referencia con una gran experiencia en el procedimiento.

Probióticos

Si hay un tema de actualidad en la EII y, en general, en la fisiopatología digestiva en este momento es la microbiota intestinal, su relación con las patologías y los posibles efectos de su manipulación. Se presentaron datos sobre la cepa de *Escherichia coli* Nissle 1917, que anteriormente había mostrado ser eficaz en la profilaxis de la recaída en la CU⁴⁹. También presentaron los datos de un interesante estudio controlado, en el que esperaban demostrar la eficacia del probiótico⁵⁰, estudio que ya se ha publicado en formato completo⁵¹. Se incluyeron 100 pacientes con CU y se les trató de forma aleatorizada con una combinación de placebo y placebo, ciprofloxacino y probiótico (*E. coli* Nissle 1917), o ciprofloxacino y placebo. El probiótico no solo no mostró eficacia, sino que el grupo que llevaba placebo (en lugar de ciprofloxacino) y probiótico fue el que peor se comportó, con una respuesta significativamente menor que el grupo de placebo/placebo (se permitían tratamientos concomitantes, pero no eran significativamente diferentes entre los diversos grupos). Por supuesto es un solo estudio, pero no solo demuestra, una vez más, la importancia de los ensayos controlados para probar o rechazar hipótesis terapéuticas, sino que, además, sugiere que las situaciones de actividad y remisión de la CU pueden ser diferentes, y de hecho lo son, y tratamientos que podrían ser útiles en la prevención de la recidiva en una fase quiescente pueden ser incluso contraproducentes en el tratamiento de la inflamación en la fase activa. Sin duda, la microbiota es un foco que no debemos olvidar, pero también es un foco en el que debemos trabajar con muchísimo rigor, sin extraer conclusiones precipitadas.

Inmunoglobulinas

Además de en las inmunodeficiencias, es común utilizar en otras patologías inmunológicas, de una forma inespecífica, la perfusión de inmunoglobulinas de forma empírica. En un estudio se comunicó la experiencia de un grupo de la Vanderbilt University⁵², que durante los últimos años ha administrado esta terapia a 24 pacientes con EC. Se objetivó, en pacientes con fracaso previo de varios tratamientos, una tasa de respuesta muy alta, que alcanzó el 79%. Aunque es un estudio con importantes limitaciones dada su naturaleza retrospectiva, la heterogeneidad de las indicaciones y el número limitado de casos sin un grupo control, las tasas obtenidas de respuesta sugieren fuertemente que es un camino a explorar en estudios controlados.

Trasplante fecal

Ya hemos mencionado la importancia de la microbiota y a nadie se le escapa que el “trasplante fecal” o “trasplante de heces” es una técnica de la máxima actualidad y que, como se confirmó en otros estudios presentados en la DDW⁵³, es altamente eficaz en el tratamiento de la infección grave por *Clostridium difficile*, algo que se ha demostrado incluso en condiciones de ensayo aleatorizado. Estos resultados y las múltiples pruebas de la implicación de la microbiota en la fisiopatología de la EII han llevado al co-

mienzo de desarrollo de ensayos clínicos con trasplante fecal en pacientes con EII. Así, hay grupos que han presentado resultados preliminares sobre el trasplante fecal en la EC, que confirmarían una posible eficacia, al menos en algunos casos, eficacia que se correlacionaría con cambios más o menos permanentes en la composición de la microbiota de los pacientes⁵⁴. Sin embargo, los resultados comunicados en estudios piloto no han podido ser corroborados en condiciones de ensayo controlado, sin que por el momento se hayan encontrado datos que demuestren la eficacia de esta técnica ni en la EC ni en la CU. Además, algunos datos son completamente negativos, paradójicamente en la patología que previamente se había asociado más con el trastorno de la microbiota: la reservoritis⁵⁵. Los datos todavía son muy preliminares. Por una parte, que no haya diferencias globales claras en los ensayos publicados no descarta eficacia en casos seleccionados: se ha sugerido que los casos más tempranos y en más jóvenes de CU serían los más susceptibles a la mejoría, por ejemplo. Por supuesto, tampoco conocemos la durabilidad del efecto (cuando este exista) ni se puede afirmar con rotundidad que se trate de un procedimiento seguro a medio y largo plazo (un cambio en la fisiología de la microbiota podría tener consecuencias inesperadas en la salud del receptor, dada la amplitud de funciones fisiológicas de la microbiota). Por tanto, la aplicación en clínica de este tratamiento debería restringirse a pacientes dentro de estudios clínicos o a casos muy aislados y es aconsejable recoger prospectivamente toda la información obtenida y, si es posible, dentro de un ensayo clínico.

Conflicto de intereses

El autor declara haber recibido soporte para asistencia a congresos de Abbvie y MSD. Ha asesorado a Abbvie, FAES-FARMA y Pharmacosmos. Asimismo ha recibido ayuda para investigación de MSD. Ha realizado actividades docentes remuneradas con Abbvie, MSD y Shire.

Bibliografía

1. Nahon S, Lahmek P, De Vroey B, Macaigne G, Lesgourgues B, Paupard T. Management of IBD in non academic hospitals in France: Results of a prospective two weeks survey. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-777-8.
2. Targownik L, Nugent Z, Tennakoon A, Singh H, Bernstein CN. The prevalence and persistence of the use of biologic therapy in inflammatory bowel disease in a population-based setting. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-188-9.
3. Park SH, Yang S-K, Lee H-S, Lee HJ, Kim J-B, Yang D-H, et al. Treatment paradigm and natural course of ulcerative colitis between 1977-2012: a hospital-based cohort study from Korea. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-439-40.
4. Papamichael K, Gazouli M, Tsirogiani A, Archavlis EJ, Christidou A, Kyriakos N, et al. Primary non response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-457.
5. Kent A, Stephens HG, Catuneanu A, Siddhanathi P, Brooks JA, Travis S, et al. Intolerance to treatment for inflammatory bowel disease (IBD) in over 1,800 patients in the Oxford IBD Cohort. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-581.

6. Golovics PA, Balint A, Mandel MD, Vegh Z, Mohas A, Szilagyi B, et al. Hospitalization rate before and after anti-TNF therapy, results from two referral centers. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-438.
7. Jones J, Perampaladas K, Williamson M, Kanter S, Thorlund K. Factors associated with large increases in self-reported health status in infliximab-treated IBD patients. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-445.
8. Van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63:72-9.
9. Van der Valk ME, Mangen M-JJ, Leenders M, Dijkstra G, Van Bodegraven AA, Fidder H, et al. Healthcare costs and their predictors in inflammatory bowel disease: two year results from the COIN study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-438.
10. Grossi V, Lerer T, Leleiko NS, Mack DR, Griffiths AM, Otley AR, et al. Durability of maintenance infliximab therapy in children with Crohn's disease: are gender and concomitant immunomodulators more important than we thought? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-25-6.
11. Dubinsky M, Rosh JR, Faubion WA, Kierkus J, Ruehmele F, Hyams JS, et al. Rate of and response to dose escalation in pediatric patients with Crohn's disease from IMaGInE 1. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-26.
12. Huang V, Ma C, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Fedorak RN. Su1397 Outpatients with ulcerative colitis being treated with adalimumab and infliximab have similar rates of loss of response. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-458.
13. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Fedorak RN. Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier loss of response and requirement for dose intensification compared to infliximab. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-457-8.
14. O'Donnell S, Stempak JM, Silverberg MS. Is there a higher rate of infliximab dose optimization in initial responders between UC and CD cases? *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-462-3.
15. Sandborn W, Lee SD, Randall CW, Gutiérrez A, Schwartz DA, Ambarkhane S, et al. Long-term outcomes of certolizumab pegol for Crohn's disease: 7 Year results from the PRECISE 3 study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-588-9.
16. Billiet T, De Bruyn M, Ballet V, Claes K, Liu X, Kirkland R, et al. Prediction of primary response to infliximab in Crohn's disease: a matrix-based prediction model. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-239.
17. Khanna R, Levesque BG, Bressler B, Zou G, Stitt L, Greenberg GR, et al. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease: a community-based cluster randomized trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-187.
18. Kariyawasam VC, Ward MG, Blaker PA, Anderson SH, Sanderson JD, Irving PM. Azathioprine decreases the risk of adalimumab primary non-response and secondary loss of response but only if adequately dosed. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-79.
19. Ma C, Huang V, Fedorak DK, Kroeker KI, Dieleman LA, Halloran BP, et al. Crohn's disease outpatients treated with adalimumab have an earlier secondary loss of response and requirement for dose escalation compared to infliximab: A real life cohort study. *J Crohns Colitis*. 2014. [Epub ahead of print].
20. Yoon JL, Huang BL, Melmed GY, Amin J, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Modulation of thiopurine metabolism by anti-TNF therapy. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-239-40.
21. Christophorou D, Funakoshi N, Duny Y, Valats J-C, Bismuth M, Daures J-P, et al. Infliximab versus combination infliximab and immunosuppressant therapy for patients with active ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-249.
22. David G, Mallow PJ, Cantu H, Lofland J. Effects of patient annual adherence of biologics on healthcare resource utilization for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-434.
23. Papamichail K, Castele NV, Hauenstein S, Princen F, Singh S, Ferrante M, et al. Prediction of sustained remission after discontinuation of infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-457.
24. Mantzaris GJ, Karatzas P, Kyriakos N, Archavlis EJ, Papamichael K, Tzannetaki X, et al. Can we increase the dose interval of infliximab to 10 weeks without risking loss of response in patients with Crohn's disease? Prospective, single-center pilot study based on successive measurements of fecal calprotectin. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-248.
25. Pariente B, Laharie D. Review article: why, when and how to de-escalate therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. [Epub ahead of print].
26. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Meta-analysis on the efficacy of a second-line anti-TNF in inflammatory bowel disease patients with failure to a previous anti-TNF treatment. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-247.
27. Gagniere C, Beaugerie L, Pariente B, Seksik P, Amiot A, Abitbol V, et al. Benefit of infliximab re-introduction after successive failure of infliximab and adalimumab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-456.
28. Felice C, Pugliese D, Guidi L, Marzo M, Andrisani G, De Vitis I, et al. Retreatment with infliximab in inflammatory bowel disease: tolerability and effectiveness of different re-induction regimens. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-78-9.
29. Protic M, Seibold F, Schoepfer A, Radojicic ZA, Juillerat P, Bojic D, et al. Efficacy and safety of sequential rescue treatments in steroid refractory ulcerative colitis experience. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-463.
30. Govani SM, Waljee AK, Stidham RW, Higgins PD. Infliximab reduces 90 day colectomy rate versus cyclosporine for acute severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-464.
31. Brandse JF, Van der Kleij D, Wolbink G-J, Rigter IM, Baars PA, Lowenberg M, et al. The pharmacokinetics of infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-134.
32. Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, Strauss R, Zhang H, Johanns J, et al. Serum golimumab exposure and the incidence of selected safety events in patients with ulcerative colitis following treatment with golimumab: an exploratory analysis of the PURSUIT study data. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-588.
33. Gibson PR, Reinisch W, Sandborn W, Feagan BG, Marano CW, Strauss R, et al. Long-term safety and efficacy of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT-SC maintenance study extension. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-587.
34. Liu Y, Reichmann W, Macaulay D, Wang S, Skup M, Mulani P, et al. Indirect comparison of adalimumab, infliximab, and golimumab in ulcerative colitis: cost per remitter analysis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-593.
35. French J, Rosario M, Dirks NL, Milton A, Fox I, Gastonguay MR. Exposure-response relationship of vedolizumab treatment in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-592.
36. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:571-81.
37. French J, Rosario M, Dirks NL, Milton A, Fox I, Gastonguay MR. Vedolizumab exposure-response relationship during induction therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-592-3.

38. Feagan BG, Sandborn W, Smyth MD, Sankoh S, Parikh A, Fox I. Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy nonresponders. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-590.
39. Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Smyth MD, Xu J, Parikh A, et al. Effects of continued vedolizumab therapy for Crohn's disease in week 6 induction therapy nonresponders. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-588.
40. Feagan BG, Colombel J-F, Rubin DT, Mody R, Sankoh S, Lasch K. Health-related quality of life in patients with ulcerative colitis after treatment with vedolizumab: results from the Gemini 1 study. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-590.
41. Dirks NL, Rosario M, Gastonguay MR, Fox I, Milton A. Population pharmacokinetic modeling of vedolizumab in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-591.
42. Batista DD, Yadav S, Harmsen WS, Pardi DS, Tremaine WJ, Kane SV, et al. Ustekinumab treatment for Crohn's disease in clinical practice: experience at a tertiary medical center. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-464-5.
43. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease -The McGill Experience. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-459.
44. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. *J Crohns Colitis*. 2014. [Epub ahead of print].
45. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, et al. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2014. [Epub ahead of print].
46. Looney C, Fuh F, Tang MT, Wei X, Keir ME, Tew GW, et al. Pharmacology of etrolizumab in a phase 2 study in moderate-to-severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-240.
47. Keir ME, Tew GW, Luca D, Eastham-Anderson J, Diehl L, Egen JG, et al. αE integrin expression as a predictive biomarker for induction of clinical remission by etrolizumab: analysis of a phase II trial in moderate-to-severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-422.
48. Jauregui-Amezaga A, Rovira M, Pinó-Donnay S, Marín PJ, Feu F, Elizalde JI, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory Crohn's disease: feasibility and toxicity. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-578.
49. Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, Fixa B, Kascak M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;53:1617-23.
50. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjaer S, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle as add-on treatment in active ulcerative colitis; a double-blinded randomized placebo controlled clinical trial. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-591.
51. Petersen AM, Mirsepasi H, Halkjaer SI, Mortensen EM, Nordgaard-Lassen I, Krogfelt KA. Ciprofloxacin and probiotic *Escherichia coli* Nissle add-on treatment in active ulcerative colitis: a double-blind randomized placebo controlled clinical trial. *J Crohns Colitis*. 2014. [Epub ahead of print].
52. Merkley SA, Horst SN, Beaulieu DB, Duley C, Annis K, Nohl AJ, et al. The use of IVIG in IBD patients with contraindications or who are unresponsive to conventional treatment for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-240.
53. Damman C, Brittnacher M, Hayden H, Radey M, Hager K, Miller S, et al. Single colonoscopically administered fecal microbiota transplant for ulcerative colitis-A pilot study to determine therapeutic benefit and graft stability. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-460.
54. Vaughn BP, Gevers D, Ting A, Korzenik JR, Robson SC, Moss AC. Fecal microbiota transplantation induces early improvement in symptoms in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146 Suppl 1:S-591-2.
55. Landy J, Al-Hassi HO, Mann ER, Peake ST, McLaughlin SD, Ciclitira PJ, et al. A prospective controlled pilot study of fecal microbiota transplantation for chronic refractory pouchitis. *Gastroenterology*. 2014;144:S-897.