

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL REFRACTARIA A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

**Francisco Rodríguez-Moranta, Alexandra Ruiz-Cerulla, Lorena Rodríguez-Alonso, Jordi Guardiola**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitari de Bellvitge

### Resumen

*La enfermedad inflamatoria intestinal engloba la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Todas ellas condicionan un alto impacto en la calidad de vida, y su manejo implica elevados costes directos e indirectos. Las opciones terapéuticas, para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, han aumentado considerablemente en los últimos veinte años. Actualmente, disponemos de cinco medicamentos biotecnológicos que actúan en diferentes dianas terapéuticas: 3 inhibidores del factor de necrosis tumoral (infliximab, adalimumab y golimumab), una anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab) y un anticuerpo anti-IL12 / 23 (ustekinumab). Además, disponemos del primer fármaco sintético dirigido frente la Janus quinasa (tofacitinib) para la colitis ulcerosa. La incorporación de medicamentos biosimilares (actualmente, de infliximab y adalimumab) ha permitido reducir considerablemente su coste.*

*En este artículo se revisarán las principales indicaciones de estos medicamentos, los estudios más importantes que han permitido su incorporación en práctica clínica, así como los principales efectos secundarios.*

*Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, tratamiento biológico.*

### Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal incluye dos enfermedades de causa desconocida, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU afecta de manera continua a la mucosa del recto y a una extensión variable del colon. La EC se caracteriza por una afectación transmural, que causa complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos; las lesiones pueden ser discontinuas y la afectación puede aparecer en cualquier punto del tracto gastrointestinal. Ambas enfermedades producen una reducción significativa de la calidad de vida de los pacientes, con un gran impacto físico y psicológico.

El tratamiento farmacológico consta de dos fases, una de inducción de la remisión de un brote activo, seguido de una fase de mantenimiento para prevenir la recaída. Tanto la CU como la EC son enfermedades muy heterogéneas. El tratamiento se ha de

individualizar en función de la localización, la gravedad y el patrón evolutivo. El tratamiento quirúrgico, en general, se reserva para casos muy graves de la enfermedad, complicaciones o fracaso del tratamiento médico.

El tratamiento convencional de la CU incluye aminosalicilatos, esteroides y tiopurinas. Alrededor de un 50% de los pacientes están en tratamiento con aminosalicilatos. Del resto, un 50% tendrán respuesta estable a las tiopurinas. En la EC no son útiles los aminosalicilatos y la proporción de pacientes que responden al tratamiento con tiopurinas es menor (30%).

En las últimas dos décadas, el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal ha evolucionado de forma espectacular. Actualmente, tenemos múltiples opciones terapéuticas para pacientes en los que ha fracasado el tratamiento convencional con una aceptable tasa de efectos secundarios.

Actualmente, disponemos de 3 antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), una anti-integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab); un anticuerpo anti-IL12 / 23 (ustekinumab) y un fármaco sintético dirigido inhibidor de la Janus quinasa (tofacitinib) para la CU. Todos están aprobados para la EC y la CU a excepción del tofacitinib (exclusivamente para CU). Ustekinumab está financiado, de momento, para la EC.

El tratamiento en ambos casos incluye una fase de inducción en la remisión clínica y una fase de mantenimiento. La inducción implica una dosis superior del medicamento. El objetivo principal del tratamiento es la resolución de los síntomas y la cicatrización de la mucosa (asociada a una remisión a largo plazo y una menor tasa de hospitalización y cirugía) (**Figura 1**). La dificultad para seleccionar a los pacientes que se beneficiarán de estos tratamientos, los potenciales problemas de seguridad y su elevado coste son las principales limitaciones para un uso generalizado de los biológicos.

## Anticuerpos anti-TNF

Su eficacia y efectividad han sido ampliamente demostradas en ensayos clínicos y en estudios de práctica clínica. No disponemos de estudios comparativos entre ellos. A pesar de todo, infliximab es el único fármaco estudiado en CU grave hospitalizada y en enfermedad perianal, por lo tanto, será de elección en estas situaciones clínicas.

### Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 de origen 75% humano y 25% murino. Se une con una alta afinidad y especificidad a la forma soluble de TNF- $\alpha$  evitando la unión de estos a sus receptores celulares. También se une al TNF- $\alpha$  de membrana localizado en la superficie de las células inflamatorias, induciendo la apoptosis. Se administra por vía endovenosa en una dosis de 5 mg / kg en las semanas 0, 2, 6 y, posteriormente, cada 8 semanas. En caso de pérdida de respuesta, se puede intensificar aumentando la dosis (por ejemplo, 10mg/Kg) o acortando el intervalo de administración (por ejemplo, cada 4 semanas).

El uso de infliximab en la EC se aprobó en Europa el año 1999 y en la CU en 2005. Está indicado en la EC luminal y fistulizante, en la CU, en adultos y en población pediátrica. En 2015 se aprobó el uso de infliximab biosimilar para las mismas indicaciones, reduciendo su coste.

La eficacia en la EC se demostró en un ensayo<sup>1</sup> que obtuvo una tasa de respuesta clínica, después de dos dosis de infliximab, del 81% (17% en el grupo placebo) y una remisión clínica al año del 39%<sup>2</sup>. Además, se demostró el tratamiento completo de las fistulas perianales en un 36% de los pacientes que recibieron (respecto a un 19% en el grupo placebo)<sup>3</sup>.

El tratamiento de infliximab combinado con azatioprina (la tiopurina más utilizada) es superior a la monoterapia tanto para la remisión clínica como para la cicatrización de la mucosa aunque se asocia más efectos adversos<sup>4</sup>. Este beneficio del tratamiento combinado parece asociarse a una mejor farmacocinética para una reducción del riesgo de inmunogenicidad (de producción de anticuerpos que neutralicen el medicamento).

En cuanto a la CU refractaria al tratamiento convencional, la inducción con la dosis de 5mg / Kg de infliximab obtuvo una tasa de respuesta clínica del 67% (vs. 33% con placebo)<sup>5,6</sup>. En la semana 30, la remisión clínica fue del 30% (vs. 13% con placebo). Los resultados del uso de infliximab en práctica clínica confirman una tasa de respuesta clínica de alrededor del 70%. Al igual que en la EC, la combinación de infliximab y azatioprina es superior a la monoterapia (40% vs 22%, en la semana 16)<sup>7</sup>.

Hasta un 30% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no muestra ningún beneficio clínico desprendido de la inducción (ausencia de respuesta primaria) y un 50% tiene que interrumpir el tratamiento, ya sea por una pérdida secundaria de respuesta (el medicamento pierde el efecto que logró de inicio) o un acontecimiento adverso grave, como una reacción a la infusión, infección o malignidad. La pérdida de respuesta puede explicarse en gran medida por concentraciones bajas o indetectables del fármaco en la sangre. Esto puede ser debido a la falta de adherencia al tratamiento farmacológico, a una aclaración no inmune (por ejemplo, por un aumento del consumo del medicamento durante un brote) o al desarrollo de anticuerpos frente infliximab.

### Adalimumab (ADA)

Es un anticuerpo monoclonal humano de tipo Ig G1. Aprobado por la EME para la EC en 2007 y para la CU en 2012. Se administra por vía subcutánea en una dosis de inducción de 160mg (semana 0) y 80mg (semana 2). La dosis de mantenimiento es de 40 mg cada 2 semanas y puede aumentarse a 40mg semanal u 80 mg cada 14 días en caso de pérdida de respuesta secundaria.

El estudio CLASSIC-I demostró su eficacia en pacientes con EC<sup>8</sup>. Después de las dos primeras dosis (semana 4) se obtuvo una tasa de remisión superior a placebo (36% vs 12%, respectivamente). El estudio de mantenimiento (CLASSIC-II) ensayó dos pautas de mantenimiento (40 mg cada 14 días o 40 mg cada semana) contra placebo. Las tasas de remisión fueron de 79, 83 y 44%, respectivamente<sup>9</sup>.

Aunque no hay ningún estudio diseñado específicamente para evaluar la eficacia de adalimumab en la enfermedad perianal, se ha observado una mayor probabilidad de cierre de fistulas con adalimumab que con placebo, así como un menor riesgo de hospitalización e intervención quirúrgica<sup>10</sup>. Por otro lado se ha demostrado la eficacia de adalimumab en pacientes tratados previamente con infliximab, a pesar de que con resultados más modestos que en población naïve, situación que se repite con todos los fármacos con contacto previo con otro biológico<sup>11</sup>.

En la CU, los resultados son más modestos. El ensayo clínico ULTRA1 mostró una tasa de remisión con adalimumab en la semana 8 del 19% (vs 9% placebo). La remisión clínica en la semana 52 fue del 22% (vs 12% el placebo).<sup>12</sup>

Una ventaja potencial de adalimumab respecto a infliximab es que la necesidad de tratamiento combinado con inmunosupresores es menos evidente, probablemente por desarrollar menor inmunogenicidad. El estudio DIAMOND en pacientes con EC no obtuvo diferencias en eficacia entre la monoterapia con adalimumab y la combinación de este con azatioprina<sup>13</sup>. Sin embargo, estudios observacionales han demostrado una menor tasa de anticuerpos anti-adalimumab con la combinación<sup>14</sup>. Por eso, la decisión de asociar o no tratamiento inmunosupresor requiere un análisis personalizado de riesgos y beneficios.

## Golimumab

Es un Ac monoclonal completamente humano tipo IgG1 aprobado por la EME en 2013 para la CU. Es el menos inmunogénico de los tres anti-TNF. No dispone de biosimilar. La inducción con golimumab consta de una dosis de 200mg sc en la semana 0 y 100 mg en la semana 2. El mantenimiento implica una dosis de 100mg (> 80Kg) o 50 mg (<80Kg) cada 4 semanas. En caso de pérdida de respuesta clínica se puede intensificar la dosis (aumentar la dosis de 50 a 100mg/mes).

Se ha evaluado su eficacia en la CU sin respuesta al tratamiento convencional o corticodependientes, *naïve* a anti-TNF. La respuesta clínica (semana 6) fue del 51% con la dosis de 200mg / 100mg (semanas 0 y 2), un 54,9% con la dosis 400 mg / 200mg (semanas 0 y 2), ambos superiores a placebo (30,3 %). La remisión clínica en la semana 6 también fue superior con las dos dosis de golimumab: 17,8% (dosis 200 mg / 100 mg), 17,9% (dosis 400 mg / 200 mg) respecto a placebo (6,4% ), (p <0,0001). Los pacientes respondedores fueron aleatorizados a recibir golimumab en dosis de 50 mg, 100 mg o placebo cada 4 semanas hasta la semana 54. La respuesta clínica mantenida se obtuvo en el 47%, 49,7% y 31,2%, respectivamente<sup>15</sup>.

### Seguridad de los anti-TNF

Se ha observado un mayor riesgo de infecciones oportunistas (tuberculosis, neumocistosis y nocardiosis). Por este motivo, previo al inicio del tratamiento se ha de realizar la criba de la infección latente de tuberculosis. Por otro lado, se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones virales (varicela zóster, citomegalovirus o reactivación de la hepatitis B). Durante el tratamiento, están contraindicadas las vacunas con virus vivos. El riesgo de cáncer es controvertido y, aunque con resultados contradictorios, se ha sugerido un incremento del riesgo de melanoma. Otros efectos adversos son reacciones de hipersensibilidad y cutáneas, citopenias, insuficiencia cardíaca, exacerbación de síntomas de enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central, hepatitis autoinmune y reacciones paradójicas como psoriasis o dermatitis<sup>16,17</sup> (**Tabla 2**).

### Estudio farmacocinética de los anti-TNF

Actualmente disponemos de la posibilidad de determinar los niveles plasmáticos de los anti-TNF así como de la presencia de anticuerpos contra el medicamento. Se ha planteado en diferentes escenarios (durante la inducción, en el mantenimiento del paciente en remisión, previo a la retirada del tratamiento). Actualmente, el único aceptado es en caso de una pérdida de respuesta clínica. En caso de que los niveles sean correctos (de 3 a 10 µg / ml para infliximab, de 5 a 12 µg / ml para adalimumab y 2,5 > µg / ml para golimumab) no es probable que un segundo anti-TNF sea beneficioso y la estrategia habitual será cambiar de diana terapéutica. Si los niveles son bajos, se podría intensificar el tratamiento. Finalmente, en caso de la presencia de anticuerpos se podrá cambiar de anti-TNF o de diana terapéutica.

## Vedolizumab

Aprobado por la AEM en 2014. Es un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG1 que actúa como inhibidor selectivo

de la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , evitando la adhesión y migración de los leucocitos hacia el tracto gastrointestinal. La inhibición de las integrinas  $\alpha 4\beta 7$  está limitada a la mucosa intestinal y nasofaríngea por lo que se asume un perfil de seguridad más favorable que los anti-TNF pero con menor eficacia en las manifestaciones extraintestinales. La pauta recomendada es de 300 mg ev en las semanas 0, 2, 6 y cada 8 semanas. Los pacientes con EC pueden beneficiarse de una dosis adicional en la semana 10. En caso de pérdida de respuesta se puede intensificar a cada 4 semanas.

La eficacia de vedolizumab en la EC activa de moderada a grave ha sido evaluada en los AC GEMINE II y III<sup>18-19</sup>. La inducción en semana 0 y 2 demostró superioridad ante placebo (remisión clínica, en semana 6, del 15% vs 7%). La respuesta se obtuvo en el 31,4% y 25,7%, respectivamente (p=0,23). Los no respondedores se benefician de una dosis adicional en la semana 10. Los pacientes respondedores se incluyeron en un estudio de extensión en que se administró 300 mg ev cada 4 u 8 semanas o placebo. A las 52 semanas, los dos grupos de tratamiento fueron superiores a placebo (41,8%, 44,8% y 16%, respectivamente). En los pacientes *naïve* a medicamentos biológicos la respuesta clínica duradera llegó al 60,7%.

La indicación de vedolizumab en CU se basó en los resultados del estudio GEMINE Y<sup>20</sup> en pacientes. En este, 225 pacientes con CU moderada a grave recibieron 300 mg de vedolizumab ev (semanas 0 y 2) y 149 pacientes recibieron placebo. Además, 521 pacientes fueron asignados a vedolizumab en régimen abierto para completar el estudio de mantenimiento. Un 40% de los pacientes no había respondido o eran intolerantes a anti-TNF. La respuesta y remisión clínica en la semana 6, en el grupo de pacientes *naïve* a medicamentos biológicos, se obtuvo en el 53,1% y 23,1% en el grupo vedolizumab y el 26,3% y 6,6% en el grupo placebo.

### Seguridad de vedolizumab

No se ha identificado un incremento del riesgo de infecciones de forma global. Tampoco se ha observado un aumento de la incidencia de infecciones graves o infecciones oportunistas. En cambio, se ha observado un mayor número de infecciones por *Clostridium difficile* y citomegalovirus (**Tabla 2**).

## Ustekinumab (UST)

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se une específicamente a la subunidad p40 de las interleucinas (IL) -12 y IL-23. La IL-12 y la IL-23 son secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas. UST inhibe su actividad impidiendo la unión de p40 al receptor IL-12Rb1 de la superficie de las células inmunitarias. A diferencia de los anti-TNF es poco inmunogénico. Se aprobó su uso para la EC (2016) y la CU (2019) aunque para esta última todavía no está financiada.

La inducción de ustekinumab requiere una única dosis endovenosa (<55 Kg: 260 mg, 55-85 Kg: 390mg; >85 Kg: 520mg). El mantenimiento se realiza con un vial de 90 mg por vía sc que se administra a las 8 semanas. Posteriormente, si el paciente logra la remisión, se indica una dosis de 90 mg sc cada 12 semanas y en caso de respuesta parcial, cada 8 semanas. En caso de pérdida de respuesta se puede acortar de 12 a cada 8 semanas.

**Tabla 1. Primera línea de tratamiento exclusivamente para criterios de eficacia y seguridad (adaptado de Chang S, Current Gastroenterology Reports (2020) 22: 7)\***

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Vedolizumab	Ustekinumab	Tofacitinib
CU moderada-grave	++	++	++	++	++ **	-
CU refractaria a esteroides	++	-	-	-	-	+
MC moderada-grave	++	++	-	++	++	-
MC perianal	++	++	-	-	+	-
Espondiloartropatía asociada	++	++	++	-	+	+
Embarazo	++	++	++	+	+	-
EC postoperada	++	++	-	+	+	-
Historia cáncer	-	-	-	++	++	-
Infección recurrente	-	-	-	++	++	-

++ muy a favor + a favor - en contra

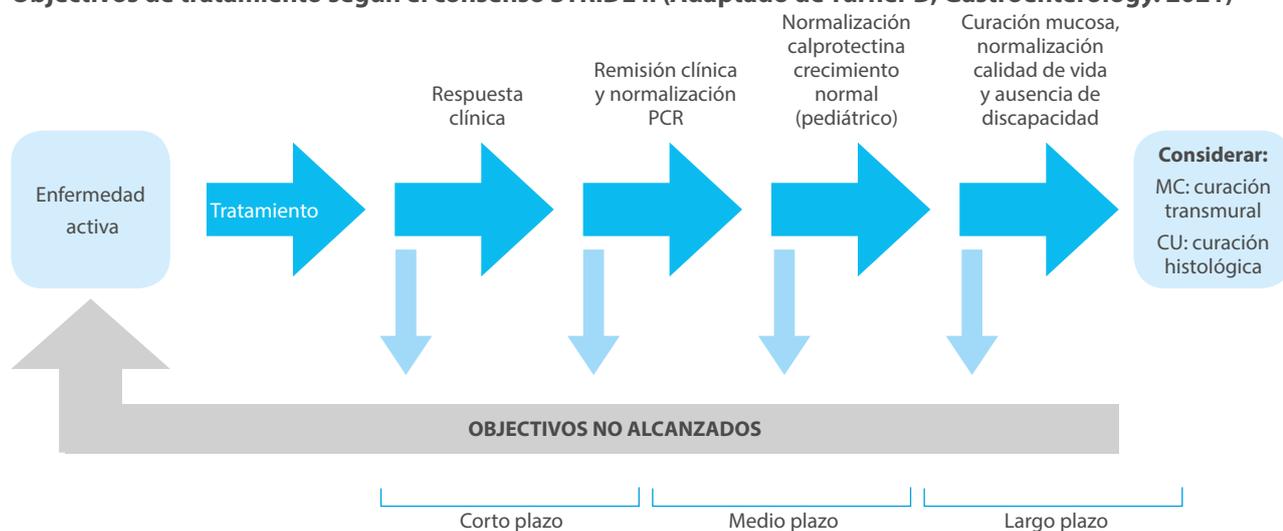
\* La buena relación de efectividad y seguridad i coste de los biológicos biosimilares (infliximab y adalimumab) favorece su uso prioritario como primera línea en pacientes refractarios a tratamiento convencional<sup>25,26</sup>

\*\* Ustekinumab actualmente no está financiado para la colitis ulcerosa

**Taula 2. Sumario de efectos adversos de los medicamentos biotecnológicos y tofacitinib. (Adaptado de Querioz N, Gastroenterology 2020)**

	Infecciones	Infecciones oportunistas	Malignidad	Inmunogenicidad	Trombosis	Trastornos metabólicos
Tiopurina + Anti TNF en combo	++	++	+	+	-	+
Anti TNF en monoterapia	+	++	+	++	-	+
Vedolizumab	+/-	-	sin datos	+	-	-
Ustekinumab	+/-	-	-	+	+	-
Tofacitinib	+	+	+	-	+	+

**Figura 1. Objetivos de tratamiento según el consenso STRIDE II (Adaptado de Turner D, Gastroenterology. 2021)**



Los ensayos UNITI 1 y UNITI 2 evaluaron la eficacia de ustekinumab en inducción en pacientes con EC refractarios o intolerantes al tratamiento anti-TNF (UNITI 1) o al tratamiento convencional (UNITI 2). La respuesta en la semana 6 fue superior al placebo en ambos estudios. La respuesta fue inferior en el estudio que incluyó pacientes con fallo a anti-TNF que en la población naïve a medicamentos biológicos (34% vs 55%). El estudio de extensión IM-UNITI incluyó los pacientes respondedores en el estudio de inducción y fueron aleatorizados a recibir placebo o ustekinumab 90 mg sc cada 8 ó 12 semanas. Las tasas de remisión en la semana 44 fueron significativamente superiores en los grupo tratados con ustekinumab aunque la administración cada 8 semanas llegó a una tasa de remisión clínica numéricamente superior a cada 12<sup>21</sup>.

En cuanto a la CU, el ensayo UNIFI investigó ustekinumab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con CU moderada a grave con fracaso o intolerancia a tratamiento convencional, anti-TNF o vedolizumab. La remisión clínica (semana 8) se obtuvo en el 15,5% después de una dosis ev de 6 mg/kg de ustekinumab (5,3% con el placebo). Los pacientes con respuesta clínica fueron aleatorizados a ustekinumab 90 mg sc cada 12 u 8 semanas o placebo. La remisión clínica en la semana 44 se obtuvo en el 38%, 44% y 24%, respectivamente. Se observó respuesta tanto en pacientes con y sin exposición previa a anti-TNF.

## Seguridad

Los ensayos confirman la seguridad de ustekinumab. Las tasas de infección fueron similares a las del grupo placebo. No se ha descrito un incremento del riesgo de infecciones, acontecimientos cardiovasculares o muertos. Tampoco parece estar asociada con fenómenos paradójicos ni enfermedades desmielinizantes (Tabla 2).

## Tofacitinib

Aprobado por la EME (2018) como tratamiento de la CU con carencia de respuesta al tratamiento convencional o biológico. Es un fármaco sintético que inhibe JAK3 y JAK1, y en menor medida, JAK2 y TYK2. Se une de forma selectiva y reversible al lugar de unión de la ATP. Esta acción bloquea la transducción de señales de los receptores de varias interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-15 y IL-21) e interferones de tipos Y y II, modulando la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Su administración es oral, tiene una vida media corta y no desarrolla inmunogenicidad. La inducción es de 10 mg / 12 horas durante 8 semanas (ampliable a 16 semanas en caso de ausencia de respuesta) y, posteriormente, una dosis de mantenimiento de 5 mg / 12 horas. En caso de pérdida de respuesta puede aumentarse de nuevo a 10 mg / 12 horas evaluando el riesgo-beneficio, dado que el riesgo de efectos secundarios es dosis-dependiente.

Los ensayos fase 3 confirmaron la superioridad de tofacitinib respecto a placebo en inducción y mantenimiento en pacientes con CU moderada o grave. La remisión clínica en la inducción (semana 8) se logró en el 18,5%-16,6% de los pacientes tratados con tofacitinib y en el 8,2%-3,6% con placebo). El inicio de acción es rápido, con una mejora significativa de los síntomas de la CU a los 3 días de su administración. El estudio de mantenimiento, demostró la remisión clínica a las 52 semanas de los pacientes tratados con 5 mg o 10 mg cada 12 horas de tofacitinib en el 34,3% y 40,6%, respectivamente (11,1% en el grupo placebo)<sup>23</sup>.

## Seguridad

Los efectos secundarios más frecuentes son la cefalea, nasofaringitis, náuseas y artralgias(22). Hay un incremento de riesgo de infección por el virus varicela zóster y un incremento de los lípidos en sangre (colesterol total, LDL y HDL). Además, se ha informado de un incremento del riesgo de trombosis venosa y tromboembolia pulmonar en pacientes mayores de 60 años con factores de riesgo adicionales (insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio en los 3 meses previos, tromboembolismo previo, neoplasia, trastornos hereditarios de coagulación, anti-conceptivos hormonales combinados o terapia de sustitución hormonal, pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor e inmovilización).

Además, se ha informado de un aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (especialmente en mayores de 65 años o con factores de riesgo cardiovascular) y de neoplasias malignas (especialmente en mayores de 65 años o fumadores actuales o pasados).

En este grupo de pacientes se ha de evitar el tratamiento con tofacitinib a menos que no haya ninguna otra alternativa.<sup>24</sup>. Su administración está contraindicada en la lactancia y durante el embarazo (Tabla 2).

## Elección de la terapia

En base a criterios de eficacia, seguridad y coste, se publican periódicamente, los acuerdos de la Comisión Farmacoterapéutica para el sistema sanitario integral de utilización pública de Cataluña (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre el uso de medicamentos para la CU<sup>25</sup> y la EC<sup>26</sup>. Actualmente disponemos de 5 medicamentos biotecnológicos con 3 mecanismos de acción diferentes y de un fármaco sintético dirigido. La competencia entre los diferentes fármacos y la aparición de biosimilares, ha reducido sensiblemente sus costes permitiendo avanzar las líneas de tratamiento y ofrecer fármacos más eficaces que la terapia convencional y con menor toxicidad. Por eso, el posicionamiento de estos fármacos en la pirámide de tratamiento está cambiando continuamente.

La elección de qué agente utilizar dependerá de los siguientes factores: vía de administración (oral, subcutánea, intravenosa), velocidad de respuesta a la terapia de inducción, posible inmunogenicidad y necesidad de terapia combinada, seguridad / efectos secundarios (cáncer, infecciones, acontecimientos cardiovasculares), persistencia (fármaco sin pérdida de respuesta después de mejora inicial), disponibilidad de hospital de día para la infusión, presencia de manifestaciones extraintestinales y el coste total.

En nuestro medio, la elevada eficacia y relativo bajo coste de los anti-TNF que tienen biosimilar (infliximab y adalimumab) posiciona este grupo como medicamentos de referencia. Las preferencias de tratamiento subcutáneo (en favor de adalimumab o golimumab), la presencia de comorbilidades o población anciana (en favor de vedolizumab y ustekinumab), la presencia de espondiloartropatía axial o enfermedad perianal compleja (beneficia los anti-TNF y tofacitinib) puede modificar la elección del tratamiento.

## Puntos clave

- *La EC y la CU son enfermedades de causa desconocida que producen una reducción significativa de la calidad de vida de los pacientes con un gran impacto físico y psicológico.*
- *El objetivo global del tratamiento es la remisión de los síntomas y la cicatrización de las lesiones endoscópicas y la normalización de la calidad de vida sin discapacidad.*
- *Los medicamentos biotecnológicos anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab son eficaces en inducir la remisión clínica y mantenerla tanto en la CU como en la EC. Tofacitinib es eficaz en inducir la remisión clínica y mantenerla en pacientes con CU.*
- *Su uso está indicado en pacientes con falta de respuesta o contraindicación en tratamiento convencional.*
- *La buena relación de eficacia, seguridad y coste de los biosimilares infliximab y adalimumab los posiciona como fármacos de primera línea en pacientes con falta de respuesta en tratamiento convencional.*
- *La elección del tratamiento de segunda línea, dependerá del tipo y fenotipo de la enfermedad, la presencia de comorbilidades, el estudio farmacocinético de los anti-TNF, presencia de manifestaciones extraintestinales y preferencias del paciente.*

## Bibliografía

1. 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 Oct 9;337(15):1029-35.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002 May 4;359(9317):1541-9.
3. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004 Feb 26;350(9):876-85.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al; SONIC Study Group. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
5. 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 Dec 8;353(23):2462-76.
6. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, Schnitzler F, Noman M, Van Assche G, et al., Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis, *J Crohn Colitis*, 2008 Sep 2008 (2), Pages 219–22.
7. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):392-400.
8. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007 Sep;56(9):1232-9.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Kamm MA, Yu AP, Wu EQ, et al. Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial. *Am J Gastroenterol.* 2009 May;104(5):1170-9.
11. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Wolf DC, Berg S, Maa JF, et al. Clinical Benefit of Long-Term Adalimumab Treatment in Patients With Crohn's Disease Following Loss of Response or Intolerance to Infliximab: 96-Week Efficacy Data From GAIN/ADHERE Trials. *J Crohns Colitis.* 2018 Jul 30;12(8):930-938.
12. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3.
13. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, Ishida T, Kato S, Nakagawa T, Esaki M, Nagahori M, Matsui T, Naito Y, Kanai T, Suzuki Y, Nojima M, Watanabe M, Hibi T; DIAMOND study group. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 2016 Nov;10(11):1259-1266.
14. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal CD: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;4(5):341-353.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5.
16. Papamichael K, Mantzaris GJ, Peyrin-Biroulet L. A safety assessment of anti-tumor necrosis factor alpha therapy for treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(4):493-501.
17. Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgessner J. Predicting, Preventing, and Managing Treatment-Related Complications in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;18(6):1324-1335.e2.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):711-21.
19. BE. Sands, B.G. Feagan, P. Rutgeerts, J.F. Colombel, W.J. Sandborn, R. Sy, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.*, 147 (2014), pp. 618-627
20. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al; GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013 Aug 22;369(8):699-710.
21. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17;375(20):1946-1960
22. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 26;381(13):1201-1214.
23. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1723-1736.
24. López-Sanromán A, Esplugues JV, Domènech E. Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jan;44(1):39-48.
25. [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/\\_compartits/colitisulcerosa/acord-CFT-SISCAT-fbiologics-colitis-ulcerosa.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/colitisulcerosa/acord-CFT-SISCAT-fbiologics-colitis-ulcerosa.pdf)
26. [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/\\_compartits/malaltiaCrohn/AcordCFT-SISCAT\\_Medicaments\\_biologics\\_MalaltiaCrohn.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/_compartits/malaltiaCrohn/AcordCFT-SISCAT_Medicaments_biologics_MalaltiaCrohn.pdf)

Fecha de redacción: **Junio 2021**

En el próximo número: **Preguntas frecuentes sobre el uso de vitamina D**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Dirección:** Marta Chandre

**Subdirección:** Pilar López

**Coordinación editorial:** Laura Diego i Laia Robert

**Coordinación de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Núria Escoda Geli

**Comité científico:** Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Andrea Molina, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Laura Villamarín, Noemí Villén

**Secretaria Técnica:** Ester Saperas

**Soporte técnico:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, es necesario hacer la solicitud en la **Secretaria Técnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència del Medicament,**

Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

