

50

Preguntas clave en

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Colitis ulcerosa crónica idiopática
Volumen 2. Tratamiento

EDITOR Y AUTOR:

JESÚS KAZUO YAMAMOTO-FURUSHO



PERMANER MÉXICO
www.permanyer.com



50

Preguntas clave en

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Colitis ulcerosa crónica idiopática
Volumen 2. Tratamiento

EDITOR Y AUTOR:

Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

Fundador y director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional
de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán*

Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología



PERMANYER MÉXICO
www.permayer.com

Índice

<i>Prefacio</i>	1
• ¿En qué consiste el tratamiento convencional en la CUCI?	3
• ¿Cuál es el tratamiento convencional de primera línea en pacientes con CUCI?	3
• ¿Existe mesalazina con sistemas de liberación prolongada para el manejo de pacientes con CUCI en México?.....	3
• ¿Cuáles son las ventajas de la mesalazina MMX?.....	4
• ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con actividad leve de la CUCI localizada a nivel rectal?.....	4
• ¿Cuál es tratamiento de elección en pacientes con actividad leve a moderada con CUCI con afectación del lado izquierdo?.....	4
• ¿Cuál es la dosis de mesalazina para la inducción de la remisión?.....	4
• ¿Cuál es la dosis de mantenimiento de mesalazina oral en pacientes con CUCI?	5
• ¿Qué tipo de tratamiento se puede administrar en pacientes con actividad leve de CUCI que han fallado al tratamiento con dosis máxima de mesalazina de cualquier extensión más allá del recto?	5
• ¿Qué tipo de esteroide de acción tópica está indicado en pacientes con actividad leve que han fallado a la inducción con 5-ASA previo al uso de esteroides sistémicos?	5
• ¿Qué tipo de esteroides sistémicos se utilizan y cuándo en pacientes con CUCI?	5
• ¿Cuándo se utilizan las tiopurinas en pacientes con CUCI?	5
• ¿Es útil el uso de metotrexato en pacientes con CUCI?	6
• ¿Qué terapias de rescate se pueden usar en pacientes con CUCI grave refractarios a esteroides intravenosos?	6
• ¿Cuándo está indicada la terapia biológica anti-TNF- α en pacientes con CUCI?	7
• ¿Qué agentes biológicos enfocados al bloqueo del TNF- α han demostrado su eficacia y seguridad en CUCI?.....	7
• ¿Qué estudios demostraron la eficacia y seguridad del infliximab en pacientes con CUCI?	7
• ¿Qué estudios demostraron la eficacia y seguridad del adalimumab en pacientes con CUCI?	8
• ¿Qué estudio demostró la eficacia y seguridad del golimumab en pacientes con CUCI?	8
• ¿Qué estudio demostró la eficacia de la terapia combinada de infliximab con azatioprina en pacientes con CUCI?	9
• ¿Cuáles son las estrategias para optimizar de manera empírica la terapia anti-TNF-a en caso de pérdida de respuesta?.....	9
• ¿Cuál es la utilidad clínica de la monitorización de los niveles de la terapia anti-TNF- α y los anticuerpos anti-TNF- α ?.....	9

- ¿Existe asociación entre mayor índice de masa corporal y la pérdida de la respuesta a la terapia anti-TNF-a? 9
- ¿Existen otros mecanismos de acción diferentes al bloqueo del TNF-a en pacientes con CUCI en nuestro país? 10
- ¿Cuál es el mecanismo de acción del vedolizumab? 10
- ¿Cuál es la dosis y vía de administración del vedolizumab en pacientes con CUCI? 10
- ¿Qué estudio demostró la eficacia y seguridad del vedolizumab en pacientes con CUCI? 10
- ¿Cuáles son los efectos adversos de la administración de vedolizumab? 12
- ¿Cuál es el perfil de paciente con CUCI para el uso de vedolizumab como biológico de primera línea? 12
- ¿Cuál es el esquema de optimización del vedolizumab en aquellos pacientes con CUCI que presentan pérdida de respuesta? 12
- ¿Cuál es el mecanismo de acción del ustekinumab? 13
- ¿Cuál es la dosis y vía de administración del ustekinumab en pacientes con CUCI? 13
- ¿Qué estudio demostró la eficacia y seguridad del ustekinumab en pacientes con CUCI? 13
- ¿Cuáles son los eventos adversos más frecuentes del ustekinumab? 14
- ¿Cuál es el esquema de optimización del ustekinumab en pacientes que presentan pérdida de respuesta? 15
- ¿Cuáles son los inhibidores de moléculas pequeñas aprobadas para el tratamiento con CUCI? 15
- ¿Cuál es el mecanismo de acción del tofacitinib? 15
- ¿Cuál es la vía de administración y dosis del tofacitinib? 15
- ¿Qué estudios demostraron la eficacia y seguridad del tofacitinib en pacientes con CUCI? 15
- ¿Cuáles son los eventos adversos más frecuentes del tofacitinib? 16
- ¿Cuál es perfil del paciente con CUCI para iniciar tofacitinib? 16
- ¿Cuál es el mecanismo de acción del ozanimod? 17
- ¿Cuál es la vía de administración y dosis de ozanimod en pacientes con CUCI? 17
- ¿Qué estudios demostraron la eficacia y seguridad del ozanimod en pacientes con CUCI? 17
- ¿Cuáles son los eventos adversos más frecuentes del ozanimod? 17
- ¿Cuáles son las recomendaciones antes de iniciar tratamiento con ozanimod? 17
- ¿Cuál es el mecanismo de acción del upadacitinib? 18
- ¿Cuál es la vía de administración y dosis del upadacitinib en pacientes con CUCI? 18
- ¿Qué estudios demostraron la eficacia y seguridad del upadacitinib en pacientes con CUCI? 18
- ¿Cuáles son los eventos adversos más frecuentes del upadacitinib? 18
- Bibliografía** 19

Prefacio

Este es el segundo volumen del manual con *50 preguntas clave en la colitis ulcerosa crónica idiopática* (CUCI) con el fin de actualizar los aspectos más relevantes en relación con el tratamiento médico de esta patología.

Este manual está conformado por 50 preguntas que se enfocan a diversos aspectos del tratamiento médico que van desde el convencional (incluyendo los 5-aminosalicilatos, esteroides e inmunomoduladores) a como la terapia biológica (que incluye a los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa [infliximab, adalimumab y golimumab]), inhibidores de las integrinas (vedolizumab) y bloqueadores de interleucinas 12 y 23 (ustekinumab) y finalmente inhibidores de moléculas pequeñas como los inhibidores de las cinasas JAK (tofacitinib, upadacitinib) y los moduladores de esfingosinas (ozanimod). Todos ya están aprobados por las agencias internacionales como la *Food and Drug Administration* (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y la gran mayoría los tenemos disponibles en nuestro país.

El contenido está enfocado principalmente a residentes y especialistas en enfermedad inflamatoria intestinal, gastroenterólogos, cirujanos de colon y recto, endoscopistas y otras especialidades o disciplinas afines.

En espera de que sea de utilidad para su práctica clínica con el beneficio común de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Atentamente,

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

Fundador y director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Departamento de Gastroenterología,

Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición Salvador Zubirán

Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología

Colitis ulcerosa crónica idiopática. Volumen 2

¿EN QUÉ CONSISTE EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL EN LA CUCI?

El tratamiento convencional de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) consiste en la prescripción de 5-aminosalicilatos (ácido 5-aminosalicílico, 5-ASA) como la mesalazina convencional o *multi-matrix* (MMX) y sulfasalazina; esteroides tópicos como la budesonida MMX y esteroides sistémicos como la prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona, así como inmunomoduladores como las tiopurinas (azatioprina [AZA] y 6-mercaptopurina [6-MP]) e inmunosupresores como los inhibidores de calcineurinas como ciclosporina o tacrolimús¹⁻⁴.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CUCI?

Los 5-ASA (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina, balsalazida) son considerados el tratamiento de primera línea en casos con actividad leve o moderada. En pacientes con CUCI activa, la tasa de inducción a la remisión se logra en 40-80% de los casos y la tasa de mantenimiento de la remisión a largo plazo se alcanza en un 54-80%. Las tasas de respuesta del 50 al 75% de los enfermos con actividad leve y moderada, se alcanzan en las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento. Se recomienda utilizar de 3 a 4.5 g/día de sulfasalazina o mesalazina y de 2.4 a 4.8 g/día de mesalazina MMX.

Se han realizado estudios comparativos entre la balsalazida 6.75 g/día y mesalazina 2.4 g/día en pacientes con CUCI activa, llegando a la conclusión de que ambos inducen remisión a las 12 semanas, sin embargo los enfermos con colitis izquierda respondieron mejor al tratamiento con balsalazida. Recientemente se ha descrito que la olsalazina, un derivado de la sulfasalazina, a dosis de 1.5-2 g/día induce remisión en CUCI con actividad leve a moderada y ayuda prevenir recaídas de la enfermedad¹⁻³.

¿EXISTE MESALAZINA CON SISTEMAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA PARA EL MANEJO DE PACIENTES CON CUCI EN MÉXICO?

Hay dos tipos de mesalazina comercializadas en nuestro país, una de ellas es a base de gránulos de liberación prolongada, que inicia su efecto a nivel de duodeno y su acción llega hasta nivel colónico. La otra presentación libera la mesalazina por medio de un sistema de liberación retardada mediante un sistema MMX, que libera de manera homogénea la mesalazina a lo largo de todo el colon y recto².

Tabla 1. Tratamiento con cinco aminosalicilatos para inducción y mantenimiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI)

Tipo de 5-ASA	Dosis	Indicación
Sulfasalazina	2-4.5 g/día	Inducción y mantenimiento
Mesalazina	2 a 4.5 g/día	Inducción y mantenimiento
Mesalazina MMX	2.4-4.8 g/día	Inducción y mantenimiento
Balsalazida	2.5-6.75 g/día	Inducción y mantenimiento
Olsalazina	1.5-3 g/día	Inducción y mantenimiento

MMX: multi-matrix.

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DE LA MESALAZINA MMX?

Las dos principales ventajas son: a) permite una sola toma al día, y b) existe mayor adherencia o apego al tratamiento. El paciente con una sola toma está cubierto por 24 horas².

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LOS PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE DE LA CUCI LOCALIZADA A NIVEL RECTAL?

El tratamiento con mesalazina tópica en dosis de 1 g/día se recomienda como primera elección para inducir remisión en pacientes con proctitis activa leve a moderada. La mesalazina tópica es más efectiva que por vía oral (VO) para la proctitis por CUCI. Un reciente estudio controlado aleatorizado mostró que el supositorio 5-ASA logró una remisión endoscópica del 83.8% en cuatro semanas, comparado con el 36.1% con placebo¹⁻³.

¿CUÁL ES TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE A MODERADA CON CUCI CON AFECTACIÓN DEL LADO IZQUIERDO?

El tratamiento concomitante con aminosalicilatos orales y tópicos con enemas es superior a los aminosalicilatos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada con colitis izquierda. Un metaanálisis con cuatro estudios controlados aleatorizados mostró que la combinación de 5-ASA tópico y oral era superior al 5-ASA oral para la inducción de remisión de la CUCI activa con cualquier extensión más allá del recto, con un riesgo relativo (RR) de 0.65 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.47-0.91)¹⁻³.

¿CUÁL ES LA DOSIS DE MESALAZINA PARA LA INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN?

El tratamiento con aminosalicilatos por orales en dosis entre 3.0 y 4.8 g por día o sulfasalazina 4.5 g por día se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada. Los pacientes con CUCI deben de ser evaluados dentro de 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento con 5-ASA, y si no hay respuesta sintomática debe considerarse modificar el tratamiento¹⁻³. En la tabla 1 se resumen las presentaciones y dosis de los 5-ASA.

¿CUÁL ES LA DOSIS DE MANTENIMIENTO DE MESALAZINA ORAL EN PACIENTES CON CUCI?

La dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y la dosis recomendada es al menos 2 g/día¹⁻³.

¿QUÉ TIPO DE TRATAMIENTO SE PUEDE ADMINISTRAR EN PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE DE CUCI QUE HAN FALLADO AL TRATAMIENTO CON DOSIS MÁXIMA DE MESALAZINA DE CUALQUIER EXTENSIÓN MÁS ALLÁ DEL RECTO?

El uso de esteroides orales novedosos de biodisponibilidad baja, como la budesonida MMX, se indica para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada de cualquier extensión que fallan a dosis máxima de 5-ASA previo al uso de esteroides sistémicos¹⁻³.

¿QUÉ TIPO DE ESTEROIDE DE ACCIÓN TÓPICA ESTÁ INDICADO EN PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE QUE HAN FALLADO A LA INDUCCIÓN CON 5-ASA PREVIO AL USO DE ESTEROIDES SISTÉMICOS?

En pacientes con CUCI con actividad leve se recomienda el uso de budesonida MMX para la inducción a la remisión. Presenta liberación a nivel de colon y su eficacia se ha evaluado en tres ensayos doble ciego controlados con placebo que han demostrado su eficacia para la inducción a la remisión en CUCI leve moderada a dosis de 9 mg al día. Tiene un adecuado perfil de seguridad, ya que no suprime los niveles de cortisol plasmático y no afecta el eje hipotálamo hipofisario. Otro estudio ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con CUCI con actividad leve que no han respondido a dosis altas de mesalazina¹⁻³.

¿QUÉ TIPO DE ESTEROIDES SISTÉMICOS SE UTILIZAN Y CUÁNDO EN PACIENTES CON CUCI?

Incluyen prednisolona, prednisona, hidrocortisona y metilprednisolona.

Su uso se indica en enfermos que presentan actividad moderada o grave a pesar de tratamiento con dosis altas de 5-ASA; en casos de actividad grave se recomienda utilizar hidrocortisona intravenosa (IV) a dosis de 400 mg al día.

La prednisona se recomienda utilizar a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, reportándose tasas de remisión entre el 60 y 83% de los casos en las primeras dos semanas de iniciar los esteroides, posteriormente se reducen gradualmente en un periodo de cuatro a ocho semanas. Dosis superiores a 60 mg/día de prednisona no mejora la tasa de inducción a la remisión y sí aumentan la frecuencia de reacciones adversas.

Por otro lado, se pueden administrar enemas de hidrocortisona (100 mg) una o dos veces al día en casos de colitis distal, sin embargo se demostró que su uso es menos eficaz que los 5-ASA administrados por vía tópica. Los esteroides proporcionan tasas de respuesta del 45 al 90% en CUCI. Los corticosteroides suprimen la actividad inflamatoria en el evento agudo pero no son recomendables para mantener la remisión a largo plazo por sus efectos adversos. En la tabla 2 se resumen las presentaciones y dosis.

¿CUÁNDO SE UTILIZAN LAS TIOPURINAS EN PACIENTES CON CUCI?

La AZA es una prodroga que es convertida rápidamente a 6-MP después de su administración. La 6-MP es metabolizada por las enzimas xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa. Sus indicaciones incluyen pacientes que han ameritado en dos o más ocasiones el uso de esteroides en un año; en pacientes con recaídas al reducir las dosis

Tabla 2. Tratamiento con esteroides sistémicos en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI)

Esteroides	Dosis	Indicación
Prednisolona	40 mg/día	Inducción
Prednisona	0.5-1 mg/kg/día	Inducción
Hidrocortisona*	400 mg/día	Inducción
Metilprednisolona*	60 mg/día	Inducción

* Administración intravenosa

de esteroides a < 15 mg/día; y recaída en las primeras 6 a 12 semanas de haberse suspendido los esteroides. En estudios clínicos controlados se ha demostrado la eficacia de AZA a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día y 6-MP de 1 a 1.5 mg/kg/día para mantener la remisión en pacientes con CUCI dependientes de esteroides. Las reacciones adversas se presentan hasta en el 20% de los casos. Los síntomas reportados son mialgias, cefalea, diarrea, leucopenia, hepatotoxicidad y pancreatitis¹⁻³.

¿ES ÚTIL EL USO DE METOTREXATO EN PACIENTES CON CUCI?

De acuerdo con la evidencia publicada, el metotrexato no es eficaz para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CUCI. Sin embargo se ha observado que puede ayudar en pacientes con CUCI dependientes de esteroide que son intolerantes a las tiopurinas e incluso ayuda a reducir la inmunogenicidad en el caso de que se utilice una terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α)³.

¿QUÉ TERAPIAS DE RESCATE SE PUEDEN USAR EN PACIENTES CON CUCI GRAVE REFRACTARIOS A ESTEROIDES INTRAVENOSOS?

La terapia de rescate o de segunda línea se basa en la administración de infliximab (IFX) a dosis de 5 o 10 mg/kg por vía IV a las semanas 0, 2 y 6, así como posteriormente cada ocho semanas como terapia de mantenimiento, el cual es un anticuerpo monoclonal quimérico con composición humana del 75 y 25% de origen murino. La otra opción en nuestro país es usar ciclosporina VO a dosis de 4 mg/kg cada 24 h y ajustar la dosis de acuerdo con niveles séricos que oscilan entre los 150 y 250 ng/ml. En un estudio clínico controlado se demostró su utilidad por vía IV (4 mg/kg/día) u oral (12-16 mg/kg/día) para inducción a la remisión en enfermos de CUCI con actividad grave y en los casos refractarios al tratamiento con esteroide IV después de 7 a 10 días que llega a presentarse en el 40%. La tasa de inducción a la remisión es del 80%, sin embargo hasta un 30-50% de estos enfermos son sometidos a colectomía en los primeros seis meses debido a reactivación de la enfermedad o intolerancia a la ciclosporina. En un estudio clínico controlado se demostró que la ciclosporina IV a 2 mg/kg es igual de efectiva que a 4 mg/kg, con la ventaja de menos efectos colaterales y reducción de su costo. Las desventajas de su uso son la presencia de numerosas reacciones adversas como hipertensión, nefrotoxicidad, desequilibrio hidroelectrolítico, encefalopatía, mielosupresión, infecciones oportunistas y convulsiones. Se recomienda monitorear la tensión arterial, citología hemática, pruebas de funcionamiento renal y la concentración sérica a las 0, 1 y 2 semanas, y posteriormente mensualmente¹⁻³.

Tabla 3. Terapia anti-TNF- α para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) disponible en México

Terapia biológica	Dosis	Indicación
Anti-TNF-α		
Infliximab	5 mg/kg	Inducción y mantenimiento
Adalimumab	160/80/40 mg	Inducción y mantenimiento
Golimumab	200/100/100 mg	Inducción y mantenimiento

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.

¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA TERAPIA BIOLÓGICA ANTI-TNF- α EN PACIENTES CON CUCI?

La terapia biológica anti-TNF- α está indicada en pacientes con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores en pacientes con CUCI con actividad moderada a grave. La terapia con IFX es una opción para pacientes con CUCI grave refractaria a esteroides IV, como una alternativa para evitar la colectomía^{1,3,5}.

En México tenemos disponibles tres terapias anti-TNF- α para pacientes con CUCI conocidas como IFX, adalimumab y golimumab.

¿QUÉ AGENTES BIOLÓGICOS ENFOCADOS AL BLOQUEO DEL TNF- α HAN DEMOSTRADO SU EFICACIA Y SEGURIDAD EN CUCI?

Los tres agentes anti-TNF- α son IFX, adalimumab y golimumab⁵.

El IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% de ratón, 25% del anti-TNF- α humano); introducido a la práctica clínica para el tratamiento de la CUCI en 2006, actualmente se utiliza para la inducción y la terapia de mantenimiento en CUCI.

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une con gran afinidad y especificidad al TNF- α soluble y transmembranaral, inhibiendo su habilidad de unirse a sus receptores p55 y p75 en la superficie celular, modulando así las respuestas biológicas inducidas o reguladas por TNF- α . En la tabla 3 se resumen las dosis e indicaciones de la terapia anti-TNF- α en CUCI.

¿QUÉ ESTUDIOS DEMOSTRARON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL INFlixIMAB EN PACIENTES CON CUCI?

Los estudios ACT1 y ACT2 son dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que evaluaron la eficacia del IFX como terapia de inducción y mantenimiento en adultos con CUCI con actividad moderada a grave refractarios o intolerantes al tratamiento convencional. Se incluyeron un total de 364 pacientes que recibieron tratamiento con placebo o IFX (5 o 10 mg/kg) en las semanas 0, 2, 6 y después cada ocho semanas, los pacientes fueron seguidos hasta la semana 54 en el ACT1 y hasta la semana 30 en el ACT2.

La respuesta clínica en la semana 54 en los pacientes de ACT1 fue del 19.8, 45.4 y 44.3% ($p < 0.001$) y en el estudio ACT2 la respuesta clínica en la semana 30 fue del 26, 47.1 y 60%, ($p < 0.001$) para los grupos de placebo, IFX 5 mg/kg e IFX 10 mg/kg, respectivamente. Las tasas de remisión clínica en la semana 54 para los pacientes del ACT1 fueron del 16.5, 34.7 y 32%, en la semana 30 para los pacientes del ACT2 fueron del

10.6, 33.9 y 35.8% para los pacientes con placebo, IFX 5 mg/kg e IFX 10 mg/kg, respectivamente. No existió diferencia significativa entre ambas dosis de IFX.

Estos estudios demostraron que el IFX es efectivo en la respuesta y remisión clínica en pacientes con CUCI con actividad moderada a grave a pesar del tratamiento convencional^{1-3,5}.

¿QUÉ ESTUDIOS DEMOSTRARON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ADALIMUMAB EN PACIENTES CON CUCI?

El estudio ULTRA-1 es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III, que incluyó 576 pacientes durante ocho semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del adalimumab para la inducción de la remisión clínica en pacientes vírgenes a terapia anti-TNF en pacientes con CUCI moderada a grave. Se aleatorizaron a los pacientes para recibir tratamiento con adalimumab 160/80 mg, adalimumab 80/40 mg y placebo. La remisión clínica en la semana 8 fue del 9.2, 10, 18.5% en el grupo placebo, ADA 80/40 mg y ADA 160/80 mg, respectivamente ($p = 0.31$). El efecto del tratamiento fue más pronunciado en pacientes que no tenían colitis extensa, pacientes tratados con inmunomoduladores sin corticosteroides al inicio del ensayo, y aquellos que no recibían aminosalicilatos al inicio del ensayo. En este estudio, el adalimumab a dosis 160/80 mg fue efectivo para la inducción de la remisión en pacientes con CUCI moderada a grave que no respondieron o son intolerantes a las terapias convencionales.

El estudio ULTRA-2 fue fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 52 semanas de duración que evaluó la eficacia del adalimumab en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en 494 pacientes con CUCI moderada a grave que recibían terapia concomitante con corticosteroides orales o inmunosupresores. Los pacientes fueron asignados a dos grupos: adalimumab 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg cada dos semanas hasta la semana 52; o placebo. En la semana 52, el 17.3 y 8.5% de los pacientes lograron la remisión clínica en el grupo de adalimumab y placebo, respectivamente ($p = 0.002$). La respuesta clínica se observó en el 30.2 vs. 18.3% en la semana 52 para el grupo con adalimumab y el grupo con placebo, respectivamente ($p = 0.002$). De los pacientes vírgenes a tratamiento con anti-TNF, el 22% del grupo con adalimumab y el 12% del grupo con placebo lograron la remisión clínica en la semana 52 ($p = 0.029$). En el análisis del grupo de pacientes que previamente habían recibido terapia anti-TNF, los valores respectivos fueron del 10.2 y 3% ($p = 0.039$). El tratamiento con adalimumab demostró que es eficaz para mantener la remisión clínica en pacientes con CUCI moderada a grave que no habían respondido a tratamiento convencional^{5,6}.

¿QUÉ ESTUDIO DEMOSTRÓ LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL GOLIMUMAB EN PACIENTES CON CUCI?

En el estudio PURSUIT-SC se evaluó el golimumab como terapia de inducción en pacientes vírgenes a terapia anti-TNF con CUCI moderada a grave a pesar de tratamiento convencional. Fue un estudio integrado de fase II y fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego. Cada fase tuvo seis semanas de duración.

En la fase II, 169 pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo, golimumab 100/50 mg, golimumab 200/100 mg o golimumab 400/200 mg. Se seleccionó a las dosis 200/100 mg y 400/200 mg para continuar a la fase III, donde se asignó aleatoriamente a 774 pacientes para la fase III para recibir placebo y las dos dosis antes mencionadas. En

el estudio fase III, el 51 y 54.9% de los pacientes que recibieron golimumab a dosis de 200/100 y 400/200 mg, respectivamente, lograron una respuesta clínica comparados con el 30.3% de los que recibieron placebo en la semana 6 ($p < 0.0001$). Los resultados de la fase III demuestran que el golimumab es eficaz para inducir remisión clínica y cicatrización de la mucosa en pacientes con CUCI moderada a grave^{7,8}.

¿QUÉ ESTUDIO DEMOSTRÓ LA EFICACIA DE LA TERAPIA COMBINADA DE INFLIXIMAB CON AZATIOPRINA EN PACIENTES CON CUCI?

El estudio UC-SUCCESS fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, doble simulación que evaluó la seguridad y la eficacia de monoterapia con IFX, monoterapia con AZA y terapia combinada de IFX/AZA durante 16 semanas en 239 pacientes con CUCI moderada a grave. En la semana 16, el 39.7% de los pacientes con terapia IFX/AZA, comparados con el 23.7% con monoterapia AZA ($p = 0.032$) y el 22.1% con monoterapia IFX ($p = 0.017$) lograron la remisión sin terapia con corticosteroides. Respecto a la cicatrización de la mucosa, el 62.8% de los pacientes en el grupo de terapia combinada la lograron en comparación con el 36.8% del grupo con monoterapia AZA ($p = 0.001$). La diferencia entre el grupo IFX/AZA y el grupo IFX no fue estadísticamente significativa ($p = 0.295$). En este estudio se demostró que es más eficaz la terapia combinada que la monoterapia para lograr la remisión y suspender la terapia con corticosteroides⁹.

¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR DE MANERA EMPÍRICA LA TERAPIA ANTI-TNF- α EN CASO DE PÉRDIDA DE RESPUESTA?

Durante el esquema de mantenimiento, una pérdida secundaria puede ser el resultado de la presencia de niveles bajos del medicamento (45%) o de la formación de anticuerpos contra el biológico (17%). La optimización del tratamiento con anti-TNF- α está basada empíricamente en doblar la dosis o disminuir los intervalos de administración. Sin embargo, sería ideal medir los niveles séricos de anti-TNF- α y formación de anticuerpos anti-TNF- α para poder evaluar la causa de la falla a dicho biológico¹⁰.

¿CUÁL ES LA UTILIDAD CLÍNICA DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE LA TERAPIA ANTI-TNF- α Y LOS ANTICUERPOS ANTI-TNF- α ?

La monitorización de niveles séricos de anti-TNF- α y la medición de niveles de anticuerpos se ha propuesto como una herramienta para ayudar a clarificar los mecanismos de pérdida de respuesta, así como para el seguimiento del tratamiento de los pacientes bajo el tratamiento con terapia biológica. Esto puede ayudar en la identificación de pacientes que se beneficiarían de un incremento de la dosis del agente anti-TNF- α y de aquellos que se beneficiarían de otro mecanismo de acción¹¹.

¿EXISTE ASOCIACIÓN ENTRE MAYOR ÍNDICE DE MASA CORPORAL Y LA PÉRDIDA DE LA RESPUESTA A LA TERAPIA ANTI-TNF- α ?

En un estudio de cohorte de 180 pacientes tratados con terapia anti-TNF- α se observó que la obesidad fue un factor asociado con la pérdida de respuesta secundaria en pacientes con CUCI (RR: 2.42; IC95%: 1.03-5.70). En un metaanálisis se observó que la obesidad estuvo asociada con la falla a la respuesta con terapia anti-TNF- α en pacientes con CUCI (razón de momios [RM]: 1.413; IC95%: 1.008-1.980; $p = 0.045$)¹².

¿EXISTEN OTROS MECANISMOS DE ACCIÓN DE BIOLÓGICOS DIFERENTES AL BLOQUEO DEL TNF- α EN PACIENTES CON CUCI EN NUESTRO PAÍS?

Sí, efectivamente hay dos terapias, una enfocada al bloqueo de las integrinas como el vedolizumab y la otra dirigida a la inhibición dual de las interleucinas (IL) 12 y 23.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL VEDOLIZUMAB?

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico que bloquea de manera específica la integrina $\alpha 4\beta 7$ (una glucoproteína de superficie variable expresada en la superficie de células circulantes T y B), interactuando con la molécula de adhesión MAdCAM-1, que se expresa específicamente en la vasculatura intestinal¹³.

¿CUÁL ES LA DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL VEDOLIZUMAB EN PACIENTES CON CUCI?

El vedolizumab se administra a dosis de 300 mg por vía IV a las semanas 0, 2 y 6 como inducción y cada ocho semanas como mantenimiento¹³.

¿QUÉ ESTUDIO DEMOSTRÓ LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL VEDOLIZUMAB EN PACIENTES CON CUCI?

El estudio GEMINI 1 incluyó dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en donde se incluyó a pacientes con CUCI activa definida como una puntuación en el índice de Mayo de 6 a 12, con una subpuntuación mínima de 2 en la sigmoidoscopia, y con fracaso o intolerancia a tratamientos previos incluyendo esteroides inmunomoduladores o agentes anti-TNF- α . En este estudio la terapia de inducción abarcó dos cohortes: la cohorte 1, formada por 374 pacientes con CUCI que fueron tratados con 300 mg de vedolizumab IV o placebo en las semanas 0 y 2; y la cohorte 2 (estudio abierto), formada por 521 pacientes con CUCI, tratados con vedolizumab en estas mismas semanas. Se evaluó la respuesta clínica en ambas cohortes a la sexta semana. En el estudio de terapia de mantenimiento, los pacientes de ambas cohortes que mostraron respuesta a vedolizumab en la sexta semana fueron asignados aleatoriamente a continuar siendo tratados con vedolizumab cada cuatro u ocho semanas, o placebo hasta las 52 semanas. La variable principal en la fase de inducción fue la respuesta clínica a la sexta semana, definida como una disminución de la puntuación de Mayo como mínimo de 3 puntos y una reducción como mínimo del 30% respecto a la puntuación basal, con disminución como mínimo de un punto en la puntuación de rectorragia o una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 a 1. Las variables secundarias incluían la remisión clínica (puntuación Mayo de 2 o inferior sin subpuntuación de rectorragia superior a uno y curación mucosa definida como subpuntuación endoscópica de 0 a 1). La variable principal para la fase de mantenimiento era la remisión clínica en la semana 52 y las variables secundarias fueron la respuesta clínica y la remisión clínica sostenidas (a las 6 y 52 semanas), la cicatrización mucosa a las 52 semanas y la ausencia de tratamiento con esteroides. Tanto en el ensayo de tratamiento de inducción como el de mantenimiento, las diferencias entre los grupos de tratamiento con vedolizumab y placebo fueron estadísticamente significativas en respuesta y remisión clínica sostenida, remisión libre de esteroides y cicatrización mucosa en quienes recibieron vedolizumab. Asimismo, los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron mejorías significativas en la puntuación parcial de Mayo, en el puntaje de calidad de vida, en la concentración de calprotectina fecal y en el uso de esteroides que los pacientes tratados con placebo. En un análisis *post hoc*, no se observaron diferencias aparentes en

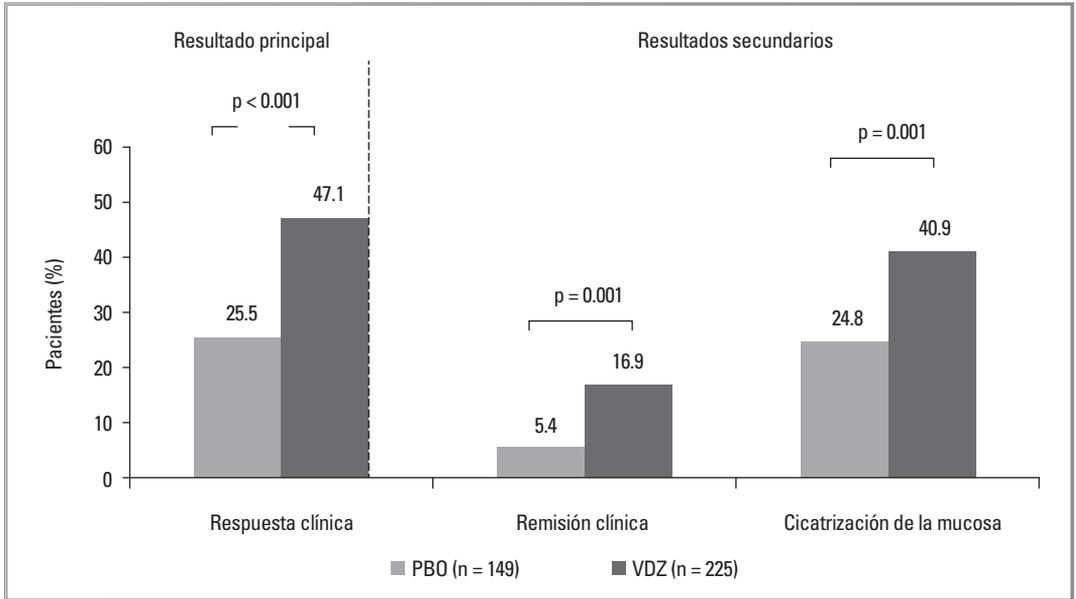


Figura 1. Eficacia de vedolizumab en la inducción a la semana 8 en pacientes con CUCI.

eficacia del vedolizumab administrado cada cuatro o cada ocho semanas. Los resultados del estudio GEMINI 1 demostraron que el vedolizumab es eficaz como terapia de inducción y mantenimiento de CUCI moderada a grave tanto en pacientes vírgenes como refractarios a terapia anti-TNF- α . Se observó una significativa respuesta clínica en un 47.1%, remisión clínica en el 16.9% y remisión endoscópica en el 40.9% en los pacientes que recibieron vedolizumab comparado con el grupo placebo, tal como se ilustra en la figura 1. En cuanto a la terapia de mantenimiento con vedolizumab, también se observó de manera significativa mayores tasas de remisión clínica, respuesta clínica prolongada, cicatrización de la mucosa, remisión clínica prolongada y remisión libre de esteroides comparado con el grupo placebo en la semana 52 tal como se ilustra en la figura 2. Los análisis por subgrupos, incluyendo el fracaso previo al tratamiento con anti-TNF- α o inmunomoduladores en las cohortes 1 y 2 no respondedores a la sexta semana 32, también mostraron la superioridad de vedolizumab frente a placebo a las semanas 6 y 52. La medición de la calidad de vida utilizando instrumentos genéricos, tales como la versión abreviada del cuestionario de salud SF-36 (*Short Form-36*) y la escala analógica visual del cuestionario EQ-5D (*European Quality of Life-5 Dimensions*), además del cuestionario específico IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), también demostraron que el tratamiento con vedolizumab ejerce efectos beneficiosos en la calidad de vida de los pacientes.

Por otra parte, se dispone ya de datos de eficacia de vedolizumab a más largo plazo derivados del estudio abierto de extensión del ensayo GEMINI 1 (GEMINI LTS), que incluyen resultados de remisión clínica hasta la semana 104¹³. De un total de 275 pacientes que completaron el ensayo GEMINI 1 y recibieron cualquier dosis de vedolizumab durante el GEMINI LTS, se obtuvo remisión clínica en el 73% de los casos. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con fracaso previo al tratamiento con anti-TNF- α , un 65% mantenían la remisión clínica en la semana 104. Más allá de la actividad clínica, también disponemos de resultados preliminares en relación con la cicatrización mucosa a las 52 semanas, que fue

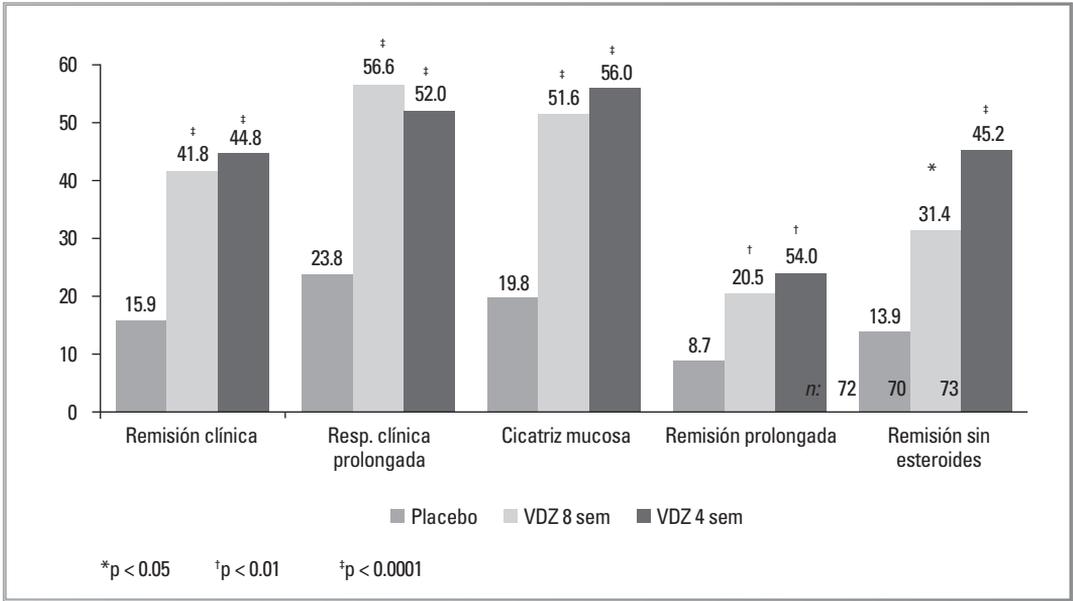


Figura 2. Eficacia de vedolizumab en el mantenimiento a la semana 52 en pacientes con CUCI.

del 28% en el grupo vedolizumab frente al 8.7% en el grupo placebo ($p < 0.001$), con tasas de mejoría endoscópica y remisión clínica del 31 y del 13%, respectivamente ($p = 0.001$). Estos estudios también han confirmado la eficacia del vedolizumab independiente de la edad, valores de calprotectina fecal y el uso concomitante de esteroides e inmunomoduladores. Por último, un estudio de extensión del ensayo GEMINI 1 demostró la seguridad de la readministración de vedolizumab cada cuatro semanas tras un año sin tratamiento¹³.

¿CUÁLES SON LOS EFECTOS ADVERSOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE VEDOLIZUMAB?

Los principales efectos adversos descritos son: nasofaringitis, cefalea, artralgias e infecciones del tracto respiratorio superior. No incrementa el riesgo de infecciones graves ni neoplasias debido a su mecanismo de acción selectivo a nivel intestinal¹³.

¿CUÁL ES EL PERFIL DE PACIENTE CON CUCI PARA EL USO DE VEDOLIZUMAB COMO BIOLÓGICO DE PRIMERA LÍNEA?

Aquellos que presenten actividad moderada que han fallado o han tenido intolerancia al tratamiento convencional, sin manifestaciones extraintestinales, adultos jóvenes o adultos mayores, antecedentes de neoplasias, infecciones graves y comorbilidades como trastornos desmielinizantes e insuficiencia cardíaca avanzada¹³.

¿CUÁL ES EL ESQUEMA DE OPTIMIZACIÓN DEL VEDOLIZUMAB EN AQUELLOS PACIENTES CON CUCI QUE PRESENTAN PÉRDIDA DE RESPUESTA?

Se recomienda el acortamiento del intervalo de administración a cada cuatro semanas en lugar de ocho semanas.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL USTEKINUMAB?

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano diseñado para unirse a la subunidad p40 de las IL 12 y 23. La unión de este anticuerpo con la fracción libre de IL-12 e IL-23 bloquea la interacción del receptor de IL-12 (12RB1) expresado en células T y B, células *natural killer*, macrófagos y células dendríticas¹⁴.

¿CUÁL ES LA DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN DEL USTEKINUMAB EN PACIENTES CON CUCI?

La dosis inicial recomendada es una infusión inicial por vía IV de acuerdo con el peso del paciente: menor a 55 kg se le administran 260 mg IV de ustekinumab, entre 55 y 85 kg se infunden 390 mg IV y en mayores a 85 kg se les aplica 520 mg IV, seguido de 90 mg subcutáneos (SC) a las ocho semanas como terapia de mantenimiento¹⁴.

¿QUÉ ESTUDIO DEMOSTRÓ LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USTEKINUMAB EN PACIENTES CON CUCI?

En el estudio UNIFI, el cual evaluó la eficacia y seguridad del ustekinumab como terapia de inducción de ocho semanas y terapia de mantenimiento de 44 semanas en pacientes con CUCI moderada a grave. Un total de 961 pacientes fueron asignados al azar para recibir una dosis de inducción IV de ustekinumab (130 mg en 320 pacientes) o una dosis basada en 6 mg/kg de peso corporal en 322 pacientes o placebo en 319 pacientes. Aquellos pacientes que tuvieron respuesta a la terapia de inducción ocho semanas después de la administración de ustekinumab IV y posteriormente fueron asignados al azar para recibir administración SC como terapia de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab: cada 12 semanas en 172 pacientes o cada 8 semanas en 176 pacientes o bien placebo en 175 pacientes con CUCI. Los resultados de este estudio mostraron que la tasa de remisión clínica fue mayor de manera significativa en los grupos de ustekinumab en el 15.6% a una dosis de 130 mg y 15.5% con ustekinumab a dosis de 6 mg/kg comparado con el 5.3% del grupo placebo con diferencias significativas ($p < 0.001$ para ambas comparaciones) en la semana 8.

En la figura 3 se ilustra la tasa de respuesta clínica con ustekinumab en pacientes con CUCI en la semana 16. En aquellos pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con ustekinumab y se sometieron a una segunda aleatorización, la tasa de remisión clínica en la semana 44 fue significativamente mayor en los pacientes asignados a 90 mg de ustekinumab SC cada 12 semanas en el 38.4% o en el 43.8% cada ocho semanas comparados con el grupo placebo en el 24% con diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos ($p = 0.002$ y $p < 0.001$, respectivamente). La conclusión de este estudio es que el ustekinumab es eficaz y seguro en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI moderada a grave refractarios a tratamiento convencional y a terapia anti-TNF- α .

El estudio UNIFI-LTE a largo plazo, de dos años, demostró que las tasas de remisión sintomática (frecuencia de deposiciones = 0 o 1; sangrado rectal = 0) fueron del 64.5 y el 67.6% en los grupos de ustekinumab cada 12 y 8 semanas, respectivamente, en la semana 92, y en más del 95% estuvieron en remisión sintomática libre de esteroides de los pacientes con CUCI en la semana 92, tal como se ilustra en la figura 4, concluyéndose que la eficacia y seguridad del ustekinumab se mantuvo a los dos años de tratamiento en pacientes con CUCI¹⁴.

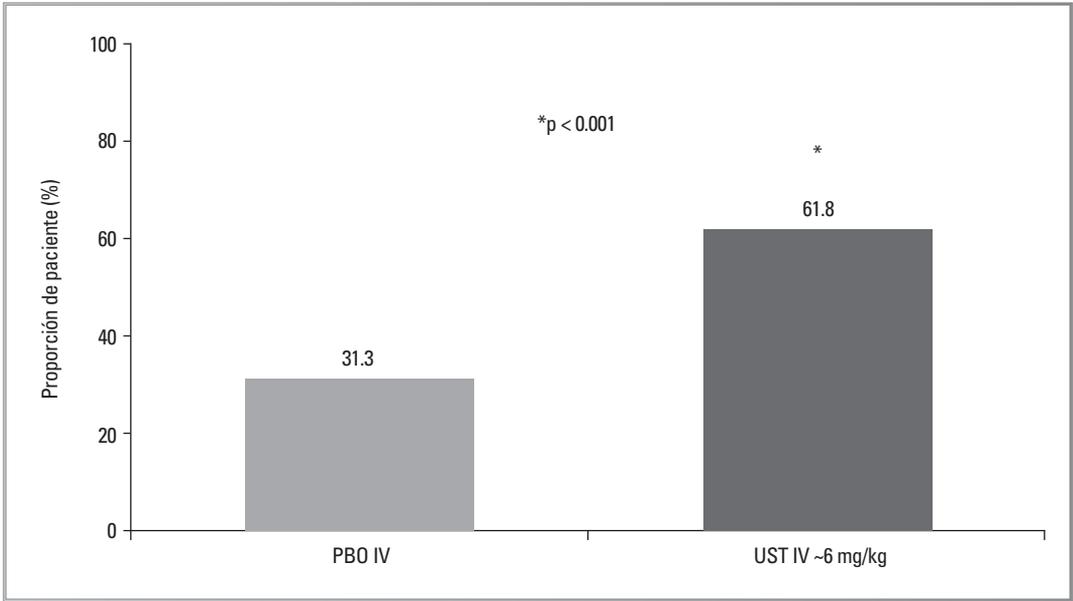


Figura 3. Respuesta clínica de ustekinumab en la inducción a la semana 16 en pacientes con CUCI.

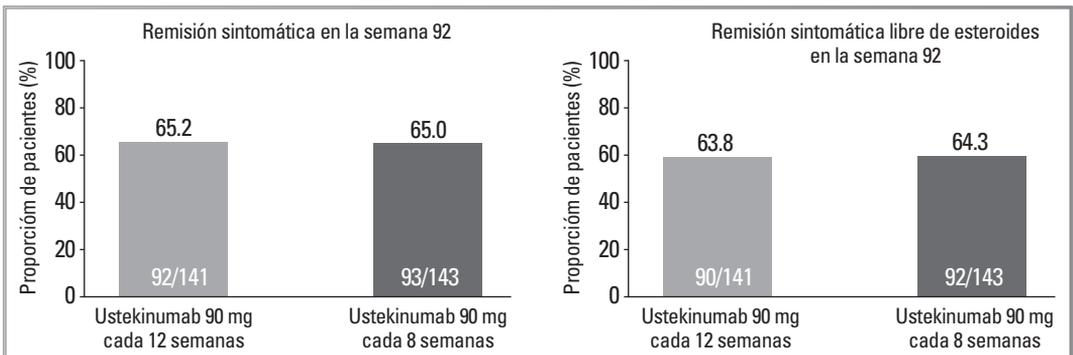


Figura 4. Remisión clínica con ustekinumab a 2 años en pacientes con CUCI.

¿CUÁLES SON LOS EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DEL USTEKINUMAB?

Los eventos adversos más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo, cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, cansancio, dolor y eritema en sitio de inyección, mialgias y artralgias. Se han reportado otros eventos adversos menos frecuentes o raros, como: reacciones de hipersensibilidad, infecciones virales respiratorias, congestión nasal, exfoliación de la piel y astenia. No se ha documentado incremento en el riesgo de infecciones graves ni neoplasias en el seguimiento a largo plazo, de tres años, en pacientes con CUCI¹⁴.

¿CUÁL ES EL ESQUEMA DE OPTIMIZACIÓN DEL USTEKINUMAB EN PACIENTES QUE PRESENTAN PÉRDIDA DE RESPUESTA?

La optimización de la terapia con ustekinumab está basada en el acortamiento del intervalo de administración de 90 mg SC de 12 a 8 semanas o bien a quienes están con el esquema de cada ocho semanas se puede acortar a cada cuatro semanas en aquellos pacientes que han perdido respuesta.

¿CUÁLES SON LOS INHIBIDORES DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS APROBADAS PARA EL TRATAMIENTO CON CUCI?

Hasta finales del año 2022 contamos con tres terapias de este mecanismo de acción, tales como tofacitinib, ozanimod y upadacitinib¹⁵.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL TOFACITINIB?

Es un inhibidor de la familia de cinasas Janus (*Janus kinase*, JAK) que posee mayor especificidad por las tirosinas cinasas JAK1 y JAK3, las cuales están involucradas en la transducción de señales de diversas IL como: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21 mediante la estimulación de la cadena gamma que poseen en común en la superficie de los receptores para estas IL, que son necesarias para la activación, función y proliferación linfocitaria¹⁶.

¿CUÁL ES LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS DEL TOFACITINIB?

Se administra por VO. La dosis es de 10 mg cada 12 h por ocho semanas como inducción y posteriormente 5 o 10 mg cada 12 h como mantenimiento en pacientes con CUCI¹⁶.

¿QUÉ ESTUDIOS DEMOSTRARON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TOFACITINIB EN PACIENTES CON CUCI?

Los estudios OCTAVE 1 y 2 incluyeron pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave para recibir tofacitinib 10 mg o placebo VO dos veces al día por ocho semanas. Los pacientes en el estudio de mantenimiento recibieron tofacitinib 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día por 52 semanas. En el estudio Octave 1, la remisión a las ocho semanas fue del 18.5% con tofacitinib vs. 8.2% en el grupo placebo ($p = 0.007$). En el OCTAVE 2 la remisión a las ocho semanas fue en el 16.6% con tofacitinib vs. 3.6% en el grupo placebo ($p < 0.001$). En el estudio de mantenimiento a las 52 semanas, la remisión clínica ocurrió en el 34.3%, 40.6% y en el 11.1%, en los grupos de 5 mg, 10 mg y placebo respectivamente ($p < 0.001$). Las tasas de respuesta en pacientes con CUCI se muestran en la tabla 4.

En el estudio OCTAVE fase abierta se incluyeron pacientes en dos grupos de estudio: 1) pacientes los cuales tuvieron respuesta clínica en OCTAVE 1 y 2 y remisión con tofacitinib en OCTAVE Sustain a las 52 semanas y redujeron la dosis a 5 mg durante OCTAVE open; 2) pacientes que tuvieron respuesta durante las cohortes OCTAVE 1 y 2 con tofacitinib a 10 mg y perdieron respuesta durante el mantenimiento con 5 mg, durante OCTAVE open aumentaron la dosis a 10 mg. En el grupo de pacientes que redujeron la dosis, la remisión clínica se mantuvo en el 92.4, 84.1 y el 77.8% a los 2, 12 y 24 meses, respectivamente. La cicatrización de la mucosa se observó en el 89.4, 81.5 y el 71.7%, respectivamente. En el grupo de pacientes que aumentaron la dosis, la respuesta clínica

Tabla 4. Eficacia de tofacitinib en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI)

Semana 8	Inducción (%) Tofacitinib vs. placebo 10 mg	Inducción (%) Tofacitinib vs. placebo 10 mg
Cicatrización de la mucosa	31.3 vs. 15.6	28.4 vs. 11.6
Respuesta clínica	59.9 vs. 32.8	55.0 vs. 28.6
Remisión clínica	18.5 vs. 8.2	16.8 vs. 3.6
Remisión endoscópica	6.7 vs. 1.6	7.0 vs. 1.8
Remisión profunda	6.5 vs. 0	10.7 vs. 2.6
Semana 52	Mantenimiento (%) Tofacitinib vs. placebo 5 mg	Mantenimiento (%) Tofacitinib vs. placebo 10 mg
Respuesta clínica	51.5 vs. 20.2	61.9 vs. 20.2
Remisión clínica	46.2 vs. 10.2	56.4 vs. 10.2
Remisión clínica sostenida	36.9 vs. 5.1	47.3 vs. 5.1
Remisión clínica libre de esteroides	35.4 vs. 5.1	47.3 vs. 5.1
Cicatrización de la mucosa	37.4 vs. 13.1	45.7 vs. 13.1

se observó en el 57.9, 64.9 y el 54.7% a los 2, 12 y 24 meses; la cicatrización de la mucosa en el 40.4, 57.9 y el 47.2% de los pacientes, y la remisión clínica en el 35.1, 49.1 y en el 39.6% de los pacientes, respectivamente¹⁶.

¿CUÁLES SON LOS EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DEL TOFACITINIB?

Los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas en el 8.6%, dolor abdominal en el 7.9%, empeoramiento de la CUCI y vómitos en el 6.5%. Los eventos adversos durante la inducción se presentaron en el 60.4, 58.1 y 60.5% y durante el mantenimiento en el 75.3%, 74.6% y 83.3% en los grupos placebo, tofacitinib 5 mg y 10 mg respectivamente. Las infecciones más comunes fueron nasofaringitis e infecciones del tracto urinario.

Los resultados de seguridad mostraron que los eventos adversos más frecuentes calculados por tasa de incidencia fueron infección por herpes zóster (4.1 por 100 personas año), infecciones graves (2.0 por 100), infecciones oportunistas (1.3 por 100), cáncer de piel tipo no melanoma (0.7 por 100), eventos cardiovasculares mayores y perforación intestinal (0.2 por 100). El tratamiento con tofacitinib es seguro, aunque las reacciones adversas son dependientes de la dosis¹⁷.

¿CUÁL ES PERFIL DEL PACIENTE CON CUCI PARA INICIAR TOFACITINIB?

Pacientes jóvenes con actividad moderada a grave refractarios o intolerantes a tratamiento convencional y biológico incluyendo diferentes mecanismos de acción como anti-TNF- α , anti-integrinas y anti-IL sin factores de riesgo cardiovascular ni tromboembólico¹⁵.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL OZANIMOD?

Es un modulador oral del receptor esfingosina-1-fosfato (S1P) con alta afinidad por los receptores de S1P1 y S1P5, un grupo de lisofosfolípidos membranales que al unirse a su receptor acoplado a proteína G inicia una cascada de señalización implicada en la adhesión, migración y endocitosis de células inflamatorias. La S1P₁ actúa en el sistema inmunitario regulando el tráfico de linfocitos desde los órganos linfoides secundarios hacia la circulación linfática y sanguínea. La presencia de S1P₁ en los linfocitos T vírgenes en los nódulos linfáticos impide la salida de estos hacia la circulación, previniendo el tráfico de linfocitos hacia sitios de inflamación, modulando así la inflamación¹⁸.

¿CUÁL ES LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS DE OZANIMOD EN PACIENTES CON CUCI?

La administración es por VO y el esquema de dosificación de ozanimod es iniciar con una tableta de 0.23 mg al día los primeros cuatro días de tratamiento, posteriormente 0.46 mg del día 5 al día 7, y finalmente 0.92 mg una vez al día a partir del día ocho¹⁸.

¿QUÉ ESTUDIOS DEMOSTRARON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL OZANIMOD EN PACIENTES CON CUCI?

El estudio TOUCHSTONE, un ensayo fase II aleatorizado doble ciego y controlado contra placebo con 197 pacientes con CUCI activa de moderada a grave fueron aleatorizados en tres grupos, al primero se le administró 1 mg de ozanimod, al segundo 0.5 mg de ozanimod y al tercero placebo durante ocho semanas. Los resultados mostraron que en la semana 8, más pacientes tratados con la dosis más alta de ozanimod alcanzaron la remisión clínica en comparación con los tratados con placebo (16 frente a 9%). De manera similar, la tasa de respuesta clínica fue significativamente mayor en los pacientes tratados con 1 mg de ozanimod (54%) que en los que recibieron placebo (37%). El efecto antiinflamatorio del ozanimod fue apoyado por el mayor porcentaje de pacientes que lograron la curación de la mucosa y la remisión histológica. El ozanimod mostró un buen perfil de seguridad.

El estudio TRUENORTH (fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo) se realizó en pacientes con CUCI moderada a grave en donde la remisión clínica fue estadísticamente significativa en el grupo de ozanimod tanto en fase de inducción como de mantenimiento (18.4 vs. 6%, $p < 0.001$ y 37 vs. 18.5%, $p < 0.001$, respectivamente)¹⁸.

¿CUÁLES SON LOS EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DEL OZANIMOD?

Los efectos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de ozanimod fueron bradicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular de primer grado y elevación de las enzimas hepáticas. Las infecciones fueron similares en ambos grupos de ozanimod y placebo¹⁸.

¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO CON OZANIMOD?

Se recomienda que antes de la administración de ozanimod, los pacientes se sometan a una evaluación oftalmológica, cardiológica y cribado para infecciones oportunistas,

incluyendo varicela zóster (recomendada la vacunación con virus inactivados en aquellos sin inmunidad), así como conteo completo de citometría hemática y pruebas de función hepática¹⁵.

¿CUÁL ES EL MECANISMO DE ACCIÓN DEL UPADACITINIB?

Es un inhibidor selectivo de JAK1, que a dosis altas puede inhibir JAK2 y de menor manera JAK3 y TYK2, lo que lo vuelve un inhibidor con más selectividad y menos efectos adversos que un inhibidor pan-JAK¹⁹.

¿CUÁL ES LA VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIS DEL UPADACITINIB EN PACIENTES CON CUCI?

La vía de administración es por VO y el esquema de tratamiento indicado para la CUCI es de 45 mg VO al día por ocho semanas para la fase de inducción, y de 15 mg al día para mantenimiento. Se puede considerar dosis de 30 mg al día en aquellos con CUCI refractaria, actividad grave y pancolitis¹⁹.

¿QUÉ ESTUDIOS DEMOSTRARON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL UPADACITINIB EN PACIENTES CON CUCI?

El estudio ACHIEVE-UC fase II (n = 250), aleatorizado, incluyó pacientes con CUCI con actividad moderada a grave con historia de una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o intolerancia a corticosteroides, agentes inmunosupresores y/o terapias biológicas. Los pacientes fueron asignados al azar a placebo o terapia de inducción con upadacitinib una vez al día (7, 5, 15, 30 o 45 mg), durante ocho semanas. El criterio de valoración principal fue la proporción de participantes que lograron la remisión clínica de acuerdo con la puntuación adaptada de Mayo en la semana 8. El 8.5, 14.3, 13.5 y 19.6% de los pacientes que recibieron 7.5, 15, 30 o 45 mg de upadacitinib, respectivamente, alcanzaron remisión clínica, mientras que ninguno del grupo placebo (p = 0.052, p = 0.013, p = 0.011 y p = 0.002 en comparación con placebo, respectivamente). La mejoría endoscópica en la semana 8, definida como una subpuntuaje endoscópico ≤ 1, se logró en el 14.9, 30.6, 26.9 y 35.7% de los pacientes que recibieron 7.5, 15, 30 o 45 mg de upadacitinib, respectivamente, en comparación con un 2.2% en el grupo placebo (p = 0.033, p < 0.001, p < 0.001 y p < 0.001 en comparación con placebo, respectivamente).

Por otra parte, en los estudios fase III llamados U-ACCOMPLISH y U-ACHIVE el desenlace primario fue evaluar la remisión clínica a las 8 y 52 semanas. Los resultados favorecieron al upadacitinib con respecto al grupo placebo en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica observando en el estudio U-ACCOMPLISH la remisión clínica del 34%, comparado con el 4% del placebo (p < 0.0001) y en el estudio U-ACHIVE de la fase de mantenimiento, la remisión clínica con upadacitinib de 15 mg fue del 42%, con 30 mg del 52% y placebo del 12%, con diferencia significativa (p < 0.0001)¹⁹.

¿CUÁLES SON LOS EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES DEL UPADACITINIB?

Los eventos adversos más frecuentes fueron elevación transitoria en los niveles de transaminasas hepáticas y de la creatinina fosfoquinasa. Solo un caso de infección por herpes zóster y un caso de tromboembolia pulmonar con la dosis más alta de 45 mg al día. No se reportaron eventos infecciosos graves ni neoplasias. En general es un medicamento seguro¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(1):46-84.
2. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL; Grupo del Consenso Mexicano de Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(2):144-67.
3. Juliao-Baños F, Grillo-Ardila CF, Alfaro I, Andara-Ramírez MT, Avelar-Escobar O, Barahona-Garrido J, et al. Update of the PANCCO clinical practice guidelines for the treatment of ulcerative colitis in the adult population. *Rev Gastroenterol Mex.* 2022;87(3):342-61.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, De Paula JA, Etchevers J, Galiano MT, et al. Special situations in inflammatory bowel disease: First Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Second part). *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82(2):134-55.
5. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA. Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(1):70-85.
6. Sandborn W, 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;142:257-65.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;46:85.
8. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johans J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96-109.
9. 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;146:392-400.
10. Yamamoto-Furusho JK. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: Understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017; 10:197-204.
11. Pallagi-Kunstár E, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szűcs M, Kui R, et al. Utility of serum TNF- α , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014;20:5031-5.
12. Dai ZH, Xu XT, Ran ZH. Associations between obesity and the effectiveness of anti-tumor necrosis factor- α agents in inflammatory bowel disease patients: A literature review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;54(8):729-41.
13. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699-710.
14. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381:1201-14.
15. Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(4):187-93.
16. 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;376:1723-36.
17. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Moscarillo M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1541-50.
18. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2021;385:1280-91.
19. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, et al. Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020;158(8): 2139-49.

Abreviaturas

5-ASA	ácido 5-aminosalicílico	IL	interleucina
6-MP	6-mercaptopurina	IV	intravenoso
AZA	azatioprina	JAK	cinasa Janus (<i>Janus kinase</i>)
CUCI	colitis ulcerosa crónica idiopática	MMX	<i>multi-matrix</i>
EQ-5D	<i>European Quality of Life-5 Dimensions</i>	RM	razón de momios
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>	RR	riesgo relativo
IC95%	intervalo de confianza del 95%	S1P	esfingosina-1-fosfato
IFX	infliximab	SC	subcutáneo
		SF-36	<i>Short Form-36</i>
		TNF-α	factor de necrosis tumoral alfa
		VO	vía oral



PERMANYER
www.permanyer.com

© 2023 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permanyer@permanyer.com

© 2023 Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN de colección: 978-84-9926-832-3

ISBN: 978-84-10072-03-9

Ref.: 07492AX221

Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.