

# Infliximab en el tratamiento de la colitis ulcerosa

ELENA RICART<sup>a</sup> Y DAVID MONFORT<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servei de Gastroenterologia. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servei d'Aparell Digestiu. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. *Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis*. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.

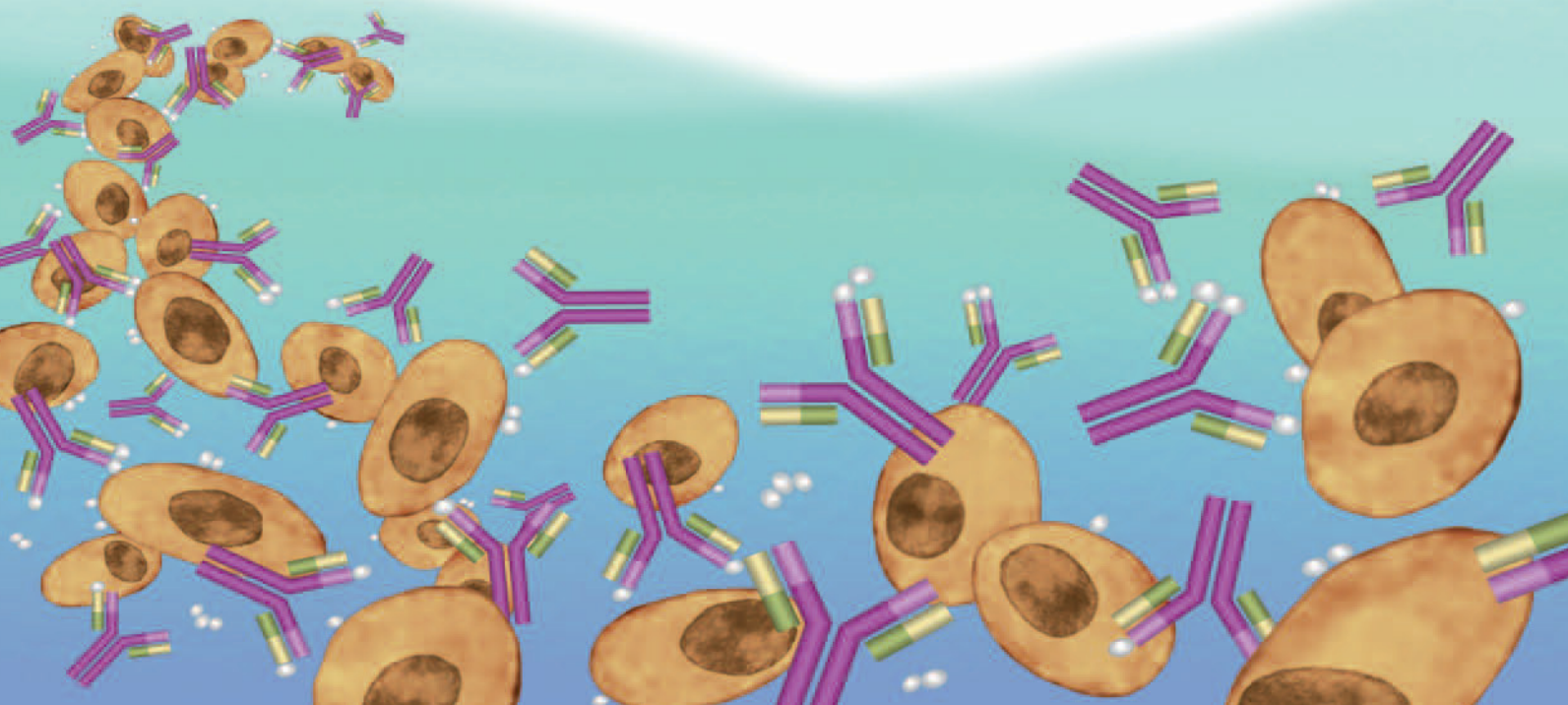
## Resumen

**Justificación y objetivos.** Infliximab es un tratamiento eficaz para la enfermedad de Crohn. Sin embargo, su eficacia en colitis ulcerosa no está establecida. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de infliximab como tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa activa.

**Metodología.** Se llevaron a cabo 2 estudios (ACT 1 y ACT 2) aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En cada estudio se incluyeron 364 pacientes con colitis ulcerosa activa, moderada o grave, a pesar del tratamiento con al menos un fármaco concomitante, incluidos aminosalicilatos (sólo en el ACT 2), corticoides o inmunomoduladores. Los pacientes recibieron placebo o infliximab 5 o 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 42 (en el estudio ACT 1) o la semana 22 (en el estudio ACT 2). El tiempo de seguimiento fue de 54 semanas en el estudio ACT 1 y de 30 semanas en el estudio ACT 2.

**Resultados.** En el estudio ACT 1, las tasas de respuesta clínica en las semanas 8, 30 y 54 fueron significativamente superiores en el grupo tratado con infliximab 5 mg/kg (el 69, 52 y 46%, respectivamente;  $p < 0,001$  respecto a placebo) o infliximab 10 mg/kg (el 62%;  $p < 0,001$  respecto a placebo, el 51%;  $p = 0,002$  respecto a placebo, y el 44%;  $p < 0,001$  respecto a placebo, respectivamente) que en el grupo placebo (el 37, el 30 y el 20%, respectivamente). En el ACT 2, las tasas de respuesta clínica en las semanas 8 y 30 fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con infliximab 5 mg/kg (el 65 y el 47%, respectivamente) o infliximab 10 mg/kg (el 69 y el 60%, respectivamente) frente a los pacientes tratados con placebo (el 29 y el 26%, respectivamente). En todos los casos la diferencia fue significativa ( $p < 0,001$ ). El número de pacientes con curación mucosa fue significativamente superior en los pacientes tratados con infliximab respecto a los tratados con placebo ( $p = 0,009$  para todas las comparaciones). La proporción de pacientes en remisión sin corticoides en la semana 30 en ambos estudios y en la 54 en el estudio ACT 1 fue superior en los grupos tratados con infliximab que en los tratados con placebo.

**Conclusión.** Infliximab es superior a placebo en el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada/grave refractaria al menos a un tratamiento convencional. Su eficacia se asocia a curación mucosa y a una reducción o suspensión del tratamiento con corticoides.



### Puntos clave

● Infliximab es eficaz en la inducción y mantenimiento de la respuesta o remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU) moderada-severa refractaria a tratamientos convencionales (mesalazina, corticoides, inmunomoduladores).

● Infliximab consigue la cicatrización de las lesiones mucosas. Este hecho es de especial importancia en esta población de riesgo de cáncer de colon, ya que se ha indicado que la curación mucosa es el factor pronóstico más importante para reducir el riesgo de cáncer de colon en pacientes con CU.

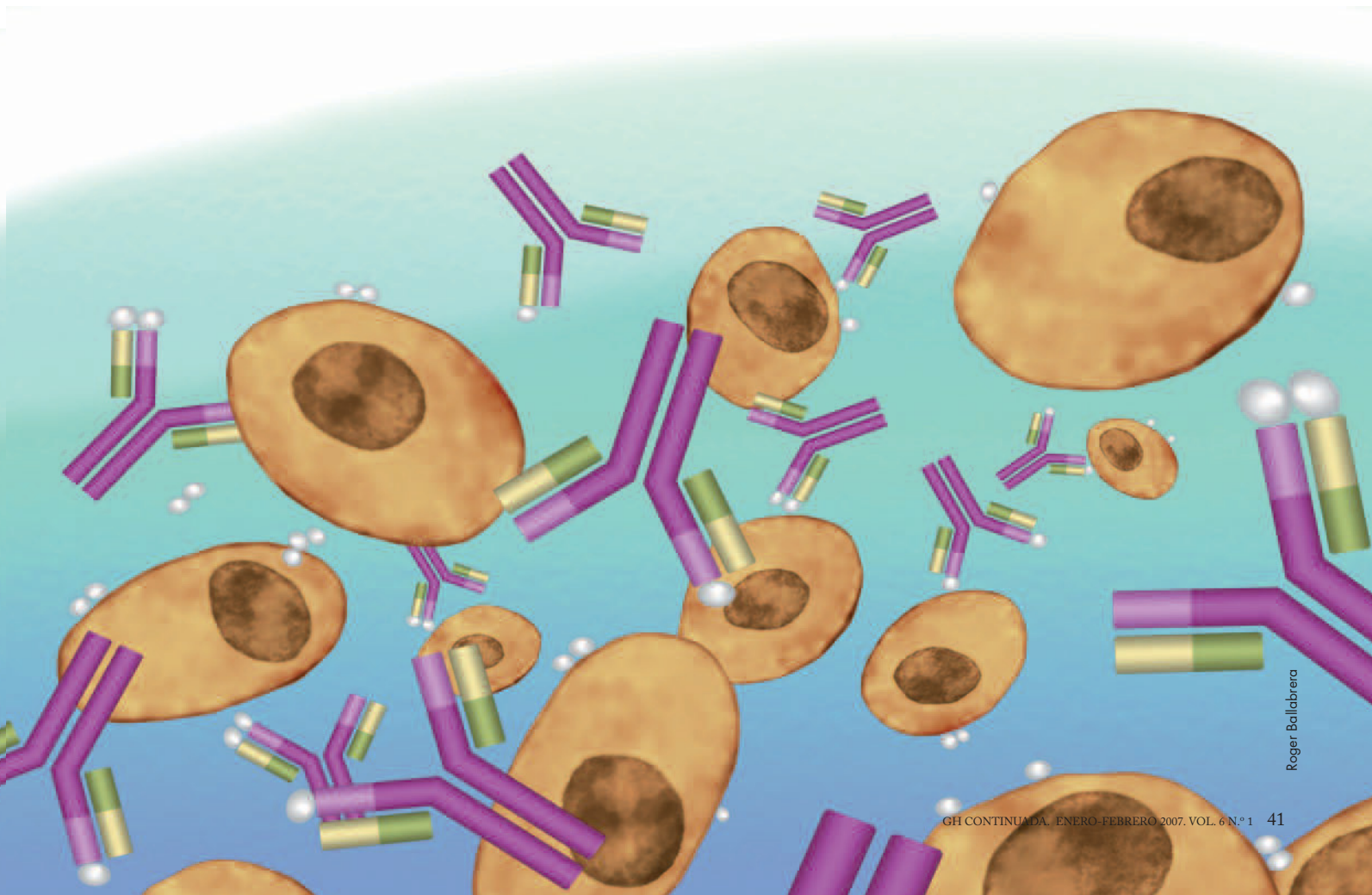
● Queda por establecer la posición de infliximab y ciclosporina en el tratamiento de pacientes hospitalizados por un brote grave de CU, así como el número de colectomías evitadas por infliximab a medio-largo plazo.

## Comentario

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica que puede afectar a una parte o a la totalidad del colon. La mayoría de pacientes presentan una buena respuesta clínica al tratamiento con mesalazina, corticoides y/o inmunomoduladores. Sin embargo, a lo largo de la evolución de la enfermedad, una proporción de pacientes presentan dependencia a los corticoides, corticorrefractoriedad<sup>1</sup> o intolerancia a inmunomoduladores. Hasta hace poco, estos pacientes requerían ingreso hospitalario, tratamiento con corticoides intravenosos y, en ocasiones, con ciclosporina. La colectomía total con recuperación del tránsito intestinal mediante la realización de un reservorio ileoanal, aunque es considerada "curativa" (si bien hasta un 40% de los pacientes desarrollan una reservoritis), no consigue resultados idóneos, especialmente en lo que se refiere a calidad de vida<sup>2</sup>. Sería muy deseable, por tanto, disponer de más alternativas terapéuticas, especialmente en los casos refractarios.

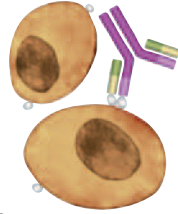
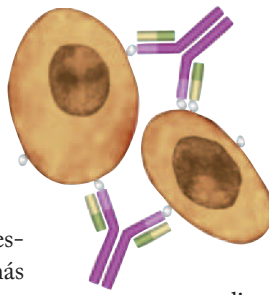
El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) es una citocina inflamatoria clave en la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. A pesar de que, clásicamente, el perfil de citocinas en la enfermedad de Crohn (EC) y en la CU se ha considerado diferente (Th1 para EC, Th2 para CU), existen múltiples evidencias in vitro e in vivo de la importancia del TNF en la CU<sup>3</sup>. Por este motivo, el agente quimérico anti-TNF, infliximab, ha sido evaluado en el tratamiento de la CU.

Hasta la fecha se había realizado un número de estudios abiertos, controlados con placebo, que, en general, incluían un número pequeño de pacientes, con resultados dispares, que hacían difícil establecer una correcta valoración de la eficacia de infliximab en el tratamiento de la CU. Los resultados de los estudios ACT 1 y ACT 2 constituyen un punto de inflexión<sup>4</sup>. Ambos son estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados



que incluyeron un total de 728 pacientes con CU activa a pesar de recibir tratamiento con mesalazina (72%), corticoides (56%) y/o inmunomoduladores (46%). El diseño de los estudios es muy similar y ambos se llevaron a cabo de forma más o menos simultánea. El hecho de que los resultados sean en ambos casos prácticamente superponibles, aumenta su credibilidad y validez. Por otro lado, a diferencia de los estudios ACCENT-I y ACCENT-II, llevados a cabo para evaluar la eficacia de infliximab en el tratamiento de la EC inflamatoria y fistulizante, respectivamente, en el ACT 1 y el ACT 2, todos los pacientes se aleatorizaron desde el inicio del estudio a recibir placebo o infliximab, reduciendo así el sesgo de seleccionar el subgrupo de pacientes primariamente respondedores a terapia anti-TNF.

De los resultados obtenidos cabe destacar 3 puntos importantes: *a)* se observan mejores tasas de respuesta y, sobre todo, de remisión (con criterios definidos muy estrictamente) en los pacientes tratados con infliximab; *b)* paralelamente, hay mejores tasas de curación de la mucosa, y *c)* simultáneamente se aprecia un claro efecto ahorrador de corticoides. Este bene-



ficio clínico no se acompañó de efectos secundarios inesperados, y el perfil de seguridad de infliximab observado en estos estudios fue muy similar al observado tanto en estudios clínicos controlados como en la práctica clínica en pacientes con EC o artritis reumatoide. Sin embargo, será preciso profundizar en varios aspectos de importancia clínica fundamental y que no se abordan en el artículo como son: la rapidez de acción (de especial relevancia en pacientes hospitalizados con brote grave) y las tasas reales de colectomía, es decir, hasta qué punto el tratamiento con infliximab es eficaz o no para "salvar el colon" a medio-largo plazo. Queda también por establecer el papel de infliximab respecto a ciclosporina en casos de CU grave-fulminante, el uso precoz de inmunomoduladores e infliximab en el tratamiento de la CU y si la cicatrización de la mucosa conseguida con infliximab va a tener algún valor pronóstico en el riesgo de cáncer de colon en esta población de riesgo<sup>5</sup>. Hasta aclarar todas estas cuestiones, los resultados del ACT 1 y ACT 2 constituyen una buena base científica para tratar con infliximab a nuestros pacientes con CU refractaria.

## Bibliografía



1. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
2. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:1-10.
3. Reinecker HC, Steffen M, Witthoef T, Plueger I, Schreiber S, McDermott RP, et al. Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL-6 and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1993;94:174-81.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
5. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kammm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.