



# Gastroenterología y Hepatología

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



## REVISIÓN

# Eficacia y seguridad de vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Eugeni Domènech<sup>a,c,\*</sup> y Javier P. Gisbert<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España

<sup>b</sup> Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Madrid, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

Recibido el 4 de julio de 2015; aceptado el 9 de noviembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa;  
Vedolizumab;  
Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Integrinas;  
Moléculas de adhesión

### KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Vedolizumab;  
Inflammatory bowel disease;  
Integrins;  
Adhesion molecules

**Resumen** Las integrinas desempeñan un papel clave en el desarrollo y mantenimiento del proceso inflamatorio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado con efecto predominante a nivel intestinal. Su mecanismo de acción consiste en una inhibición específica de la integrina  $\alpha_4\beta_7$  de los leucocitos, lo que impide su interacción con la molécula de adhesión celular adresina de la mucosa 1 (MAdCAM-1) que participa en la migración de los linfocitos desde el torrente sanguíneo al tejido intestinal. Vedolizumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activas, de moderadas a graves, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). En esta revisión se presentan los resultados clínicos más importantes de vedolizumab en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

### Efficacy and safety of vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis

**Abstract** Integrins play a crucial role in the development and maintenance of the inflammatory process in patients with inflammatory bowel disease. Vedolizumab is a humanized monoclonal antibody with a predominantly gastrointestinal effect. It specifically inhibits leukocyte integrin  $\alpha_4\beta_7$ , thus preventing its interaction with mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 (MAdCAM-1), which is involved in the migration of lymphocytes from the blood stream to the intestinal tissue. Vedolizumab is indicated in the treatment of moderate to severe active

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [eugenidomenech@gmail.com](mailto:eugenidomenech@gmail.com), [edomenech.germanstrias@gencat.cat](mailto:edomenech.germanstrias@gencat.cat) (E. Domènech).

Crohn's disease and ulcerative colitis in adult patients with poor response, loss of response, or intolerance to conventional treatment or to tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) antagonists. This review presents the most relevant clinical outcomes of vedolizumab in the treatment of patients with ulcerative colitis.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica e idiopática de la mucosa del colon. Afecta de forma prácticamente constante la mucosa rectal y se extiende en sentido proximal y de forma continua, y puede afectar la totalidad de la mucosa cólica. La CU se clasifica fenotípicamente, por la extensión de la afectación del colon, desde una proctitis hasta una colitis extensa<sup>1</sup>.

Tanto la CU como la enfermedad de Crohn se desarrollan a partir de una respuesta inmunológica inapropiada, en sujetos genéticamente susceptibles, como resultado de interacciones complejas entre factores ambientales, microbianos y del sistema inmunológico intestinal<sup>2</sup>. Entre los mecanismos fisiopatológicos propuestos en la CU se incluyen la alteración de la barrera epitelial, la rotura del equilibrio homeostático entre la inmunidad de la mucosa del huésped y la microbiota, la activación de los receptores *toll-like* de las células dendríticas, la desregulación de las respuestas inmunológicas a nivel de la mucosa y la lámina propia del colon inflamado (con participación, entre otros, de las células T colaboradoras y de NK, interleucinas 5, 10 y 13, citocinas relacionadas con las células Th2 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]), el reclutamiento y el tráfico leucocitario y, finalmente, diversos factores genéticos. El mejor conocimiento de los mecanismos inductores y perpetuadores de la inflamación de la mucosa colónica ha hecho posible la identificación de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción<sup>3</sup>.

## Tráfico linfocitario y antagonistas de las integrinas

Los linfocitos juegan un papel clave en la patogenia de la CU. Los inhibidores de las integrinas constituyen un grupo de fármacos que tienen como diana terapéutica la interrupción de los sistemas de adhesión y tráfico leucocitario, con la consiguiente reducción de la inflamación<sup>4</sup>. La capacidad de alterar los mecanismos intrínsecos de adhesión y trans migración de los linfocitos T a través de las células endoteliales del intestino inflamado puede contribuir a la resolución de la inflamación existente, así como al potencial control de la CU a largo plazo<sup>5,6</sup>.

La migración de los leucocitos de la circulación sanguínea a través del endotelio intestinal acontece a través de una serie de mecanismos basados en sistemas de adhesión, en los que participan las integrinas  $\alpha_4\beta_1$  y  $\alpha_4\beta_7$ , así como la molécula de adhesión vascular (VCAM-1) y

la molécula de adhesión celular adreína de la mucosa 1 (MAdCAM-1)<sup>6-8</sup>. La integrina  $\alpha_4\beta_7$  se expresa en un subtipo concreto de linfocitos T colaboradores de memoria que migran preferentemente al tracto gastrointestinal y causan la inflamación característica de la CU<sup>9</sup>. Una vez que la migración transendotelial de leucocitos ha tenido lugar, el proceso inflamatorio se propaga gracias a la proliferación y activación local de linfocitos, y a la reducción en la salida de linfocitos de la mucosa. Las moléculas de adhesión también participan en la interacción entre las células T y las células dendríticas o mesenquimales de la mucosa y submucosa intestinal, facilitando la activación de los linfocitos T<sup>10</sup>. Por otra parte, las integrinas  $\alpha_4$  también juegan un importante papel en el proceso inflamatorio a través de interacciones con diversos ligandos tisulares que, a su vez, inducen señales coestimuladoras que determinan la proliferación y adhesión de los linfocitos T, la producción de citocinas y el aumento de la expresión de las células T de las metaloproteinasas de matriz que degradan la matriz extracelular y facilitan la migración celular<sup>11</sup>. Así pues, la interrupción de las interacciones de las moléculas de adhesión puede ser efectiva para disminuir el reclutamiento de las células T, la inhibición de las señales de coestimulación locales, o una combinación de ambas (fig. 1).

## Vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa

El tratamiento de la CU depende, fundamentalmente, de la gravedad de los brotes de actividad y de la respuesta a los corticoesteroides. De hecho, la mitad de los pacientes con CU nunca requerirá tratamiento con corticoides y, por tanto, no precisará de otros fármacos aparte de los aminosalicilatos<sup>12</sup>. Entre los pacientes que precisen corticoides orales o intravenosos, la mitad requerirá tratamientos inmunosupresores, ya sea para el tratamiento de la corticorrefractoriedad ya sea de la corticodependencia<sup>13</sup>. Vedolizumab tiene aprobada su indicación para el tratamiento de pacientes con CU activa con fracaso del tratamiento convencional (entendido como tratamiento con corticoesteroides o inmunosupresores tiopurínicos), lo que coincide con las indicaciones de infliximab, adalimumab y golimumab, los 3 fármacos anti-TNF- $\alpha$  aprobados en España para el tratamiento de la CU. Al margen de dicha indicación, vedolizumab puede representar una alternativa terapéutica de gran interés en el fallo primario o en la pérdida secundaria de respuesta al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ .

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5658061>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5658061>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)