

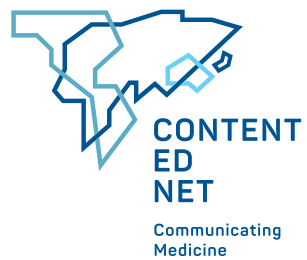
Mecanismo de acción Adacolumn® sobre el sistema inmunitario

Dr. Rubén Francés

• • • • • **COMENTARIO DE LOS EXPERTOS**

• • • • • **Dr. Eugeni Domènech**

• • • • • **Dr. Iago Rodríguez Lago**



© 2020 Content Ed Net Communications, S.L.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content Ed Net Communications S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de estos. Antes de la prescripción deberá revisarse la información sobre el producto aprobado. Las opiniones expresadas en esta publicación no son responsabilidad de Content Ed Net Communications S.L.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de este material puede ser reproducida, almacenada en ningún sistema de datos donde pueda recuperarse o ser transmitida de ninguna manera ni por ningún medio electrónico, mecánico, de fotocopiado, de grabación o cualquier otro sin permiso previo.

ES-CEN-ADY-50320-CC

Mecanismo de acción Adacolumn® sobre el sistema inmunitario

Dr. Rubén Francés

1



¿QUÉ HACE?

- 1.1. Inflamación y receptores en monocitos y neutrófilos
- 1.2. Cooperación en el sistema inmunitario
- 1.3. Reducción de monocitos y neutrófilos

2



¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

- 2.1. Modulación del reclutamiento celular y descenso en la carga de citoquinas
- 2.2. Mejora de la señalización del entorno
- 2.3. Relación entre eficacia, progresión y localización de la enfermedad

3



¿LO HACE DE FORMA SEGURA?

- 3.1. Inmunodepresión
- 3.2. Inmunogenicidad
- 3.3. Uso combinado con otras estrategias

4



PERSPECTIVA FUTURA

5



BIBLIOGRAFÍA

6



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Eugeni Domènech
Dr. Iago Rodríguez Lago



¿QUÉ HACE?

1.1. Inflamación y receptores en monocitos y neutrófilos

La inflamación forma parte de la respuesta inmunológica que se establece frente a diferentes procesos fisiopatológicos. En las enfermedades inmunomediadas (IMID), la actividad inflamatoria y su resolución se encuentran alteradas, lo que genera un exceso de células y moléculas que contribuyen a la progresión y el agravamiento de estas dolencias.

Una parte fundamental de la respuesta inflamatoria viene determinada por nuestra **inmunidad innata**, por todas aquellas células y receptores con actividad inmunológica que se encuentran en los tejidos y que realizan las labores de inmunovigilancia local. Estas células secretan las señales que posibilitan el reclutamiento de nuevos tipos celulares al lugar del daño. Entre las células reclutadas, se encuentran los **monocitos y los neutrófilos, dos tipos celulares del linaje mieloide con una capacidad inflamatoria elevada cuando sus receptores se activan** con determinadas señales.

El Fc-gamma (FcγR) y el C3 (C3R) del complemento son, entre otros, dos de estos receptores y reconocen, respectivamente, inmunoglobulinas y la fracción 3b del complemento (C3b), un fragmento escindido de C3 en presencia de calcio. En respuesta a sus ligandos, **los monocitos/macrófagos y los granulocitos secretan mediadores inflamatorios como citoquinas y aumentan el estrés oxidativo**, lo que promueve la formación de radicales libres.

🔍 ¿QUÉ HACE?

1.2. Cooperación en el sistema inmunitario

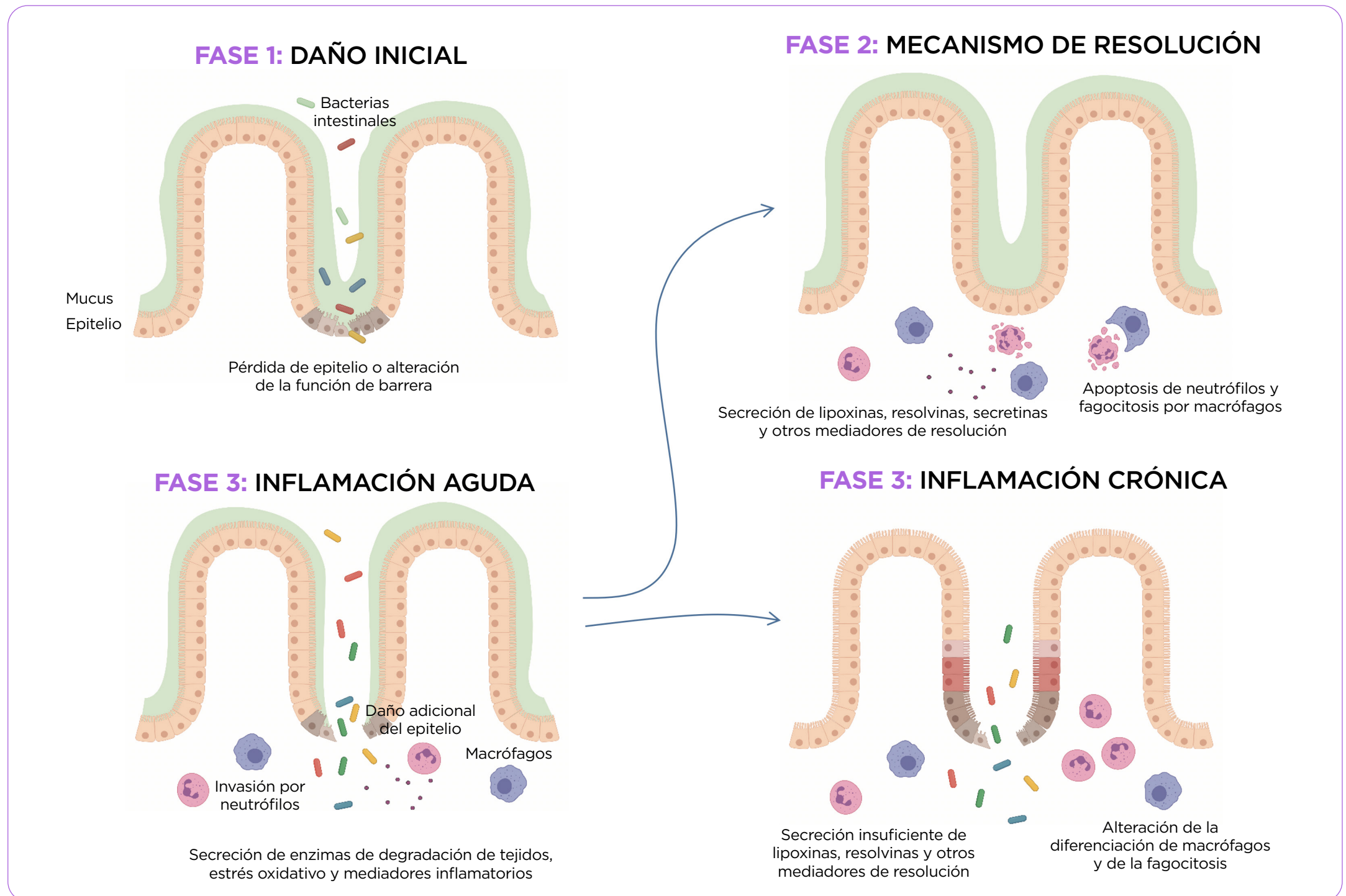
Una de las principales características del sistema inmunitario (SI) es su compleja actividad cooperativa. Además del reclutamiento celular, esas células y receptores con actividad de inmunovigilancia en los tejidos indican, también, las directrices para **continuar la respuesta inmunitaria hacia una actividad adaptativa, específica**, que completa el proceso inflamatorio y su resolución. Esta actividad incluye la **activación y la expansión de células tan importantes como los linfocitos T y B**, así como el **despliegue de uno de los arsenales más potentes y específicos del SI por parte de estos últimos, los anticuerpos**.

Muchas de las IMID tienen un componente de autoinmunidad. En estos casos, los productos y residuos generados en las zonas inflamadas constituyen autoantígenos para los linfocitos efectores que se están reclutando. Esta autorreactividad **resulta perjudicial, al retroalimentar la inflamación**. Por otra parte, la respuesta adaptativa tiene además la misión de generar **inmunidad de memoria**, que permite una respuesta secundaria más rápida en caso de reexposición antigénica. La acumulación de células T de memoria en el tejido de pacientes con IMID es habitual en fases avanzadas del daño inflamatorio, y supone un problema adicional al **facilitar la aparición de brotes y actividad inflamatoria en los tejidos expuestos**.

El perfil de la **respuesta adaptativa es, por tanto, dependiente de la señal inflamatoria innata, y puede polarizarse en función de esta hacia el mantenimiento de un estado proinflamatorio, o por el contrario, adquirir un fenotipo tolerogénico y de resolución de la inflamación**. En las IMID, la **constante señalización proinflamatoria** desde la inmunidad innata compromete también el desarrollo de la respuesta tolerogénica a nivel adaptativo, y **sostiene en el tiempo la progresión de un ambiente proinflamatorio que resulta patogénico**.

¿QUÉ HACE?

Fases de la inflamación



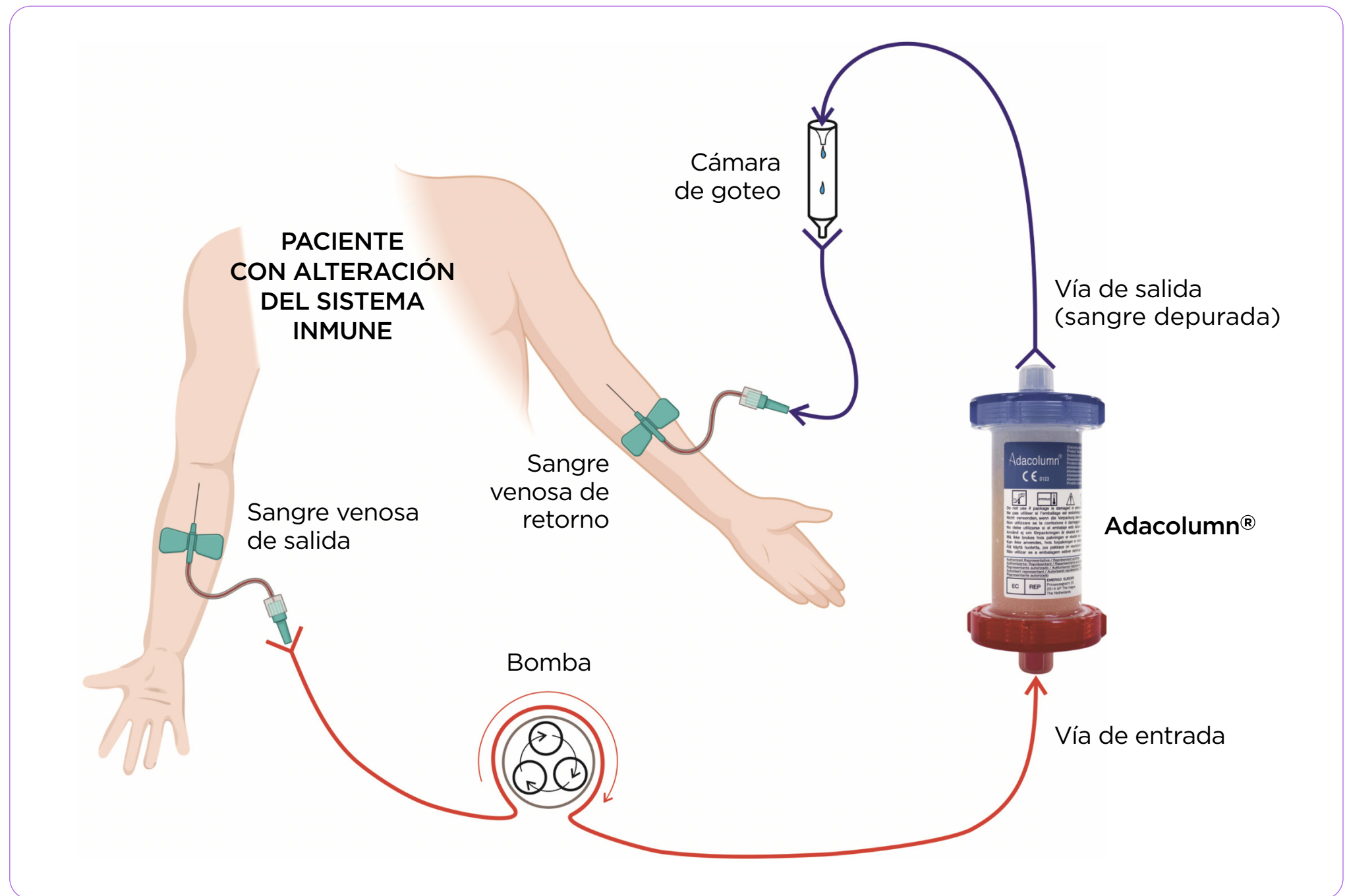
🔍 ¿QUÉ HACE?

1.3. Reducción de monocitos y neutrófilos

El tratamiento con granulocitoaféresis (GMA) permite la fijación de monocitos/macrófagos y granulocitos activados circulantes a esferas precubiertas con inmunoglobulina G (IgG) y con la C3b, a través de los receptores específicos que estas células expresan en su superficie. La fijación de estos tipos celulares, capaces de generar mediadores que perpetúan la inflamación, **impide su reclutamiento en zonas dañadas** a las que normalmente son dirigidos por quimiocinas y otras señales. El resultado es una **disminución del aporte de estos tipos celulares inflamatorios en el tejido dañado, y en consecuencia, de los mediadores proinflamatorios que secretan, principalmente a nivel local, pero también sistémico**. Esto supone, en conjunto, una **modulación de la respuesta inflamatoria**. Adicionalmente, la actividad cooperativa del SI facilita que, debido a la reducción en el aporte celular al tejido, se **module la intensidad de las señales inflamatorias del entorno**. Así, la descompensación constante hacia el perfil proinflamatorio habitual en estas enfermedades se ve limitado y se **favorece una recuperación parcial de la homeostasis**.

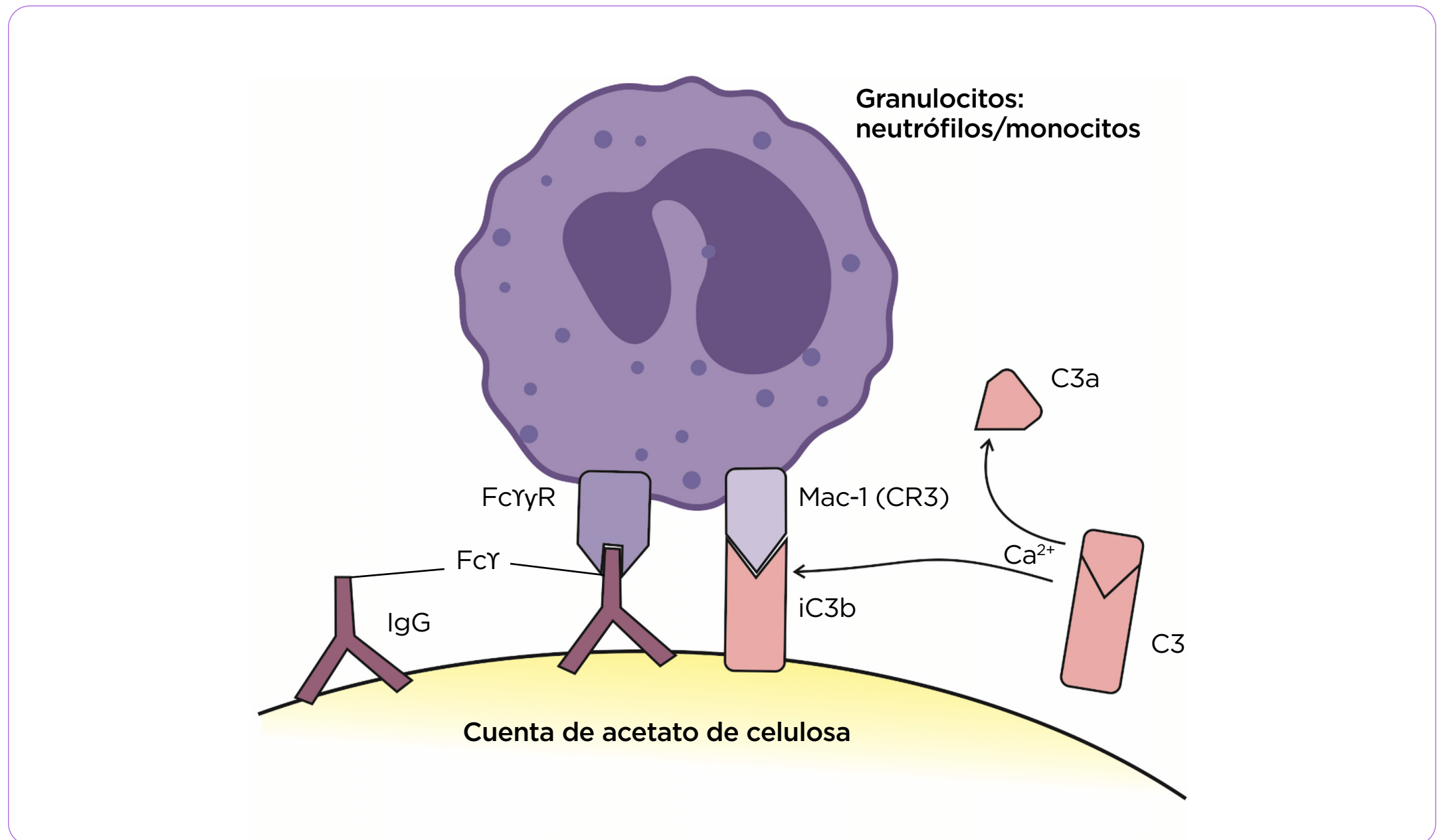
¿QUÉ HACE?

Circuito de la Granulocitoaféresis



¿QUÉ HACE?

Esquema del mecanismo de unión de los leucocitos activados en contacto con las cuentas de acetato de celulosa de Adacolumn®





¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

2.1. Modulación del reclutamiento celular y descenso en la carga de citoquinas

El reclutamiento de monocitos/macrófagos y granulocitos se encuentra incrementado en las IMID. Con GMA se ha descrito una **reducción de entre el 55-65% de los monocitos/macrófagos y granulocitos** en pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa^{1,2}; con Enfermedad de Crohn (EC), incluidos los refractarios a tratamientos convencionales³⁻⁶, y con psoriasis⁷.

Diferentes ensayos clínicos han confirmado más recientemente estos resultados⁸⁻¹⁰. La disminución en la concentración de monocitos/macrófagos y granulocitos circulantes tiene como consecuencia directa el **incremento del ratio de linfocitos frente a células mieloides**. Dada la importancia de los neutrófilos en IMID, tales como la artritis reumatoide, el uso de esta tecnología está indicada también para esta patología¹¹ y puede resultar de utilidad en otras como la artritis psoriásica.

La mayoría de los estudios muestran la reducción de la concentración sistémica de monocitos/macrófagos y neutrófilos con un régimen de GMA semanal. Sin embargo, algunos con **protocolos optimizados de tratamiento** han mostrado, en pacientes con EC, una **remisión más temprana** comparada con la terapia no optimizada, sin un incremento en la aparición de efectos adversos^{12,13}. No obstante, también se ha descrito la no inferioridad del tratamiento semanal frente al optimizado en pacientes con CU¹⁴. Por tanto, este aspecto constituye un punto de interés científico que requiere de más investigación.



¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

2.1. Modulación del reclutamiento celular y descenso en la carga de citoquinas

Los monocitos/macrófagos y neutrófilos activados son productores de citoquinas pleiotrópicas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6), 12 (IL-12) y 23 (IL-23). Todos estos mediadores son muy importantes en la progresión de la respuesta inflamatoria y la expansión de una actividad adaptativa que resulta patogénica en el caso de los pacientes con IMID, ya que perpetúan la cascada proinflamatoria y facilitan así el daño tisular.

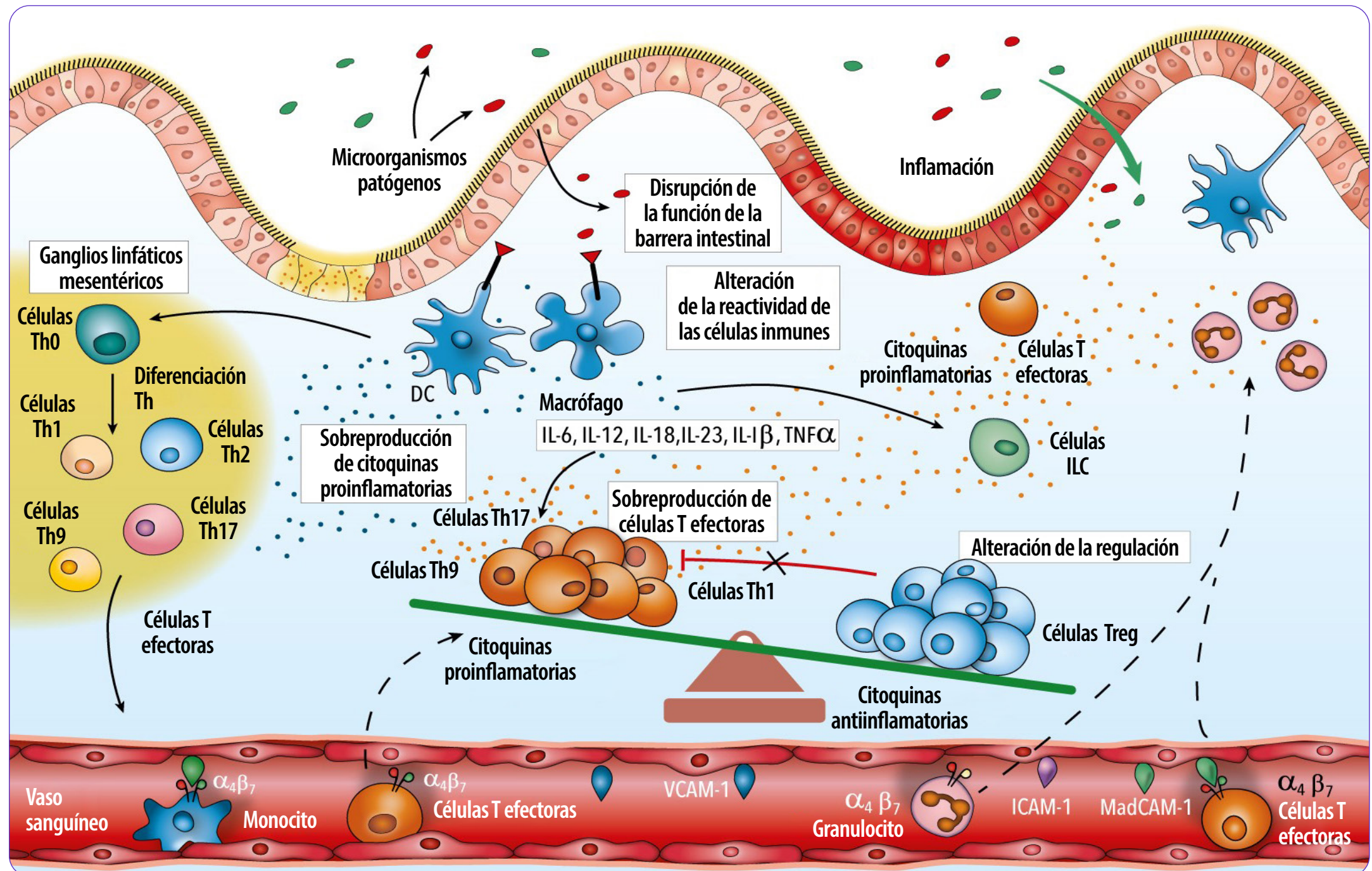
Asociado a esta modulación celular, diferentes estudios han documentado un **descenso en los niveles sistémicos de diferentes citoquinas proinflamatorias, principalmente en la CU activa**^{2,15,16}. A pesar de la dispersión de los resultados y una ausencia de diferencias en los niveles de múltiples citoquinas antes y después del tratamiento con GMA, distintos estudios han mostrado también un **descenso de citoquinas proinflamatorias en mucosa de pacientes con CU** tratados con GMA^{17,18}.



¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

2.1. Modulación del reclutamiento celular y descenso en la carga de citoquinas

Proceso inflamatorio intestinal





¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

2.2. Mejora de la señalización del entorno

En un ambiente inflamatorio, las señales que perfilan el fenotipo de los monocitos/macrófagos definen su carácter proinflamatorio. Estas señales están constituidas por algunas de las citoquinas mencionadas anteriormente, así como por quimiocinas y otras moléculas de señalización.

El descenso en los mediadores proinflamatorios conlleva un **cambio en las moléculas de señalización, que pasan a adquirir perfiles tolerogénicos o reparadores de tejido**. En este ambiente, las **citoquinas** que se liberan al medio pasan a ser mayoritariamente **antiinflamatorias, como el factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) y la interleucina 10 (IL-10)**.

La consecuencia del cambio en el perfil de señalización y el incremento en las concentraciones de mediadores antiinflamatorios es la **movilización de neutrófilos *naïve* CD10-** y la **expansión de linfocitos T con actividad tolerogénica**, que ayudan a balancear el exceso de inflamación y que, en los pacientes con IMID, se encuentran disminuidos. El tratamiento con GMA ha mostrado un **incremento en la concentración de estas células T reguladoras** (identificadas por sus marcadores **CD4+** y **CD25+**) y en los niveles de la proteína P3 de la *forkhead box* (**FoxP3**), factor de transcripción que las polariza¹⁹.

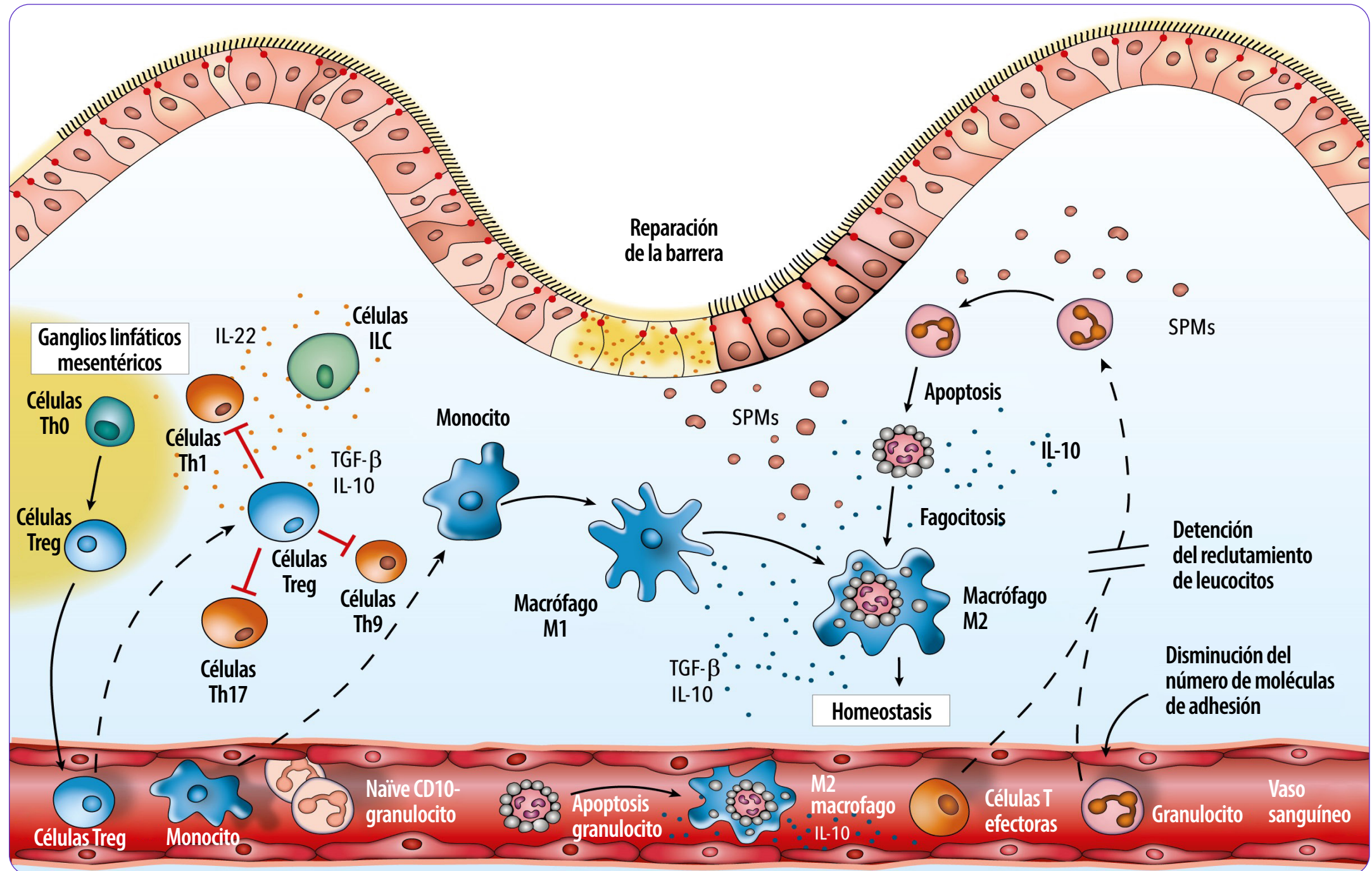




¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

2.2. Mejora de la señalización del entorno

Resolución de la inflamación intestinal





¿LO HACE DE FORMA EFICAZ?

2.3. Relación entre eficacia, progresión y localización de la enfermedad

La respuesta innata que domina el inicio de la progresión inflamatoria en las IMID es rápidamente amplificada por la inmunidad adaptativa. Esta actividad secuencial y cíclica del SI permite el incremento de la inflamación, y de forma asociada, la lesión tisular como consecuencia del daño sostenido. Esto hace que, desde el punto de vista inmunológico, en sus estadios iniciales una IMID sea completamente diferente a la de los estados más avanzados, en los que se pueden encontrar linfocitos efectores y de memoria en los tejidos.

Estos últimos tipos celulares son capaces de amplificar la respuesta inflamatoria y causar daño en el tejido/mucosa de forma rápida, independientemente del aporte circulatorio de células mieloides. Por tanto, esto sugiere que la **eficacia del tratamiento sería mayor en pacientes que debutan y en entornos de inflamación leve o moderada**^{20,21}.

Por otra parte, asociado al tratamiento con GMA, se ha descrito un **descenso en los niveles de L-selectina**²². Esta molécula de adhesión está implicada, junto con las integrinas expresadas en el endotelio vascular, en el **anclaje de los leucocitos reclutados para su extravasación al tejido dañado**. La expresión de los ligandos de L-selectina es mayor en tramos colónicos intestinales, por ejemplo, lo que sugiere que la **actividad de GMA puede resultar mayor en afectación colónica** de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC).



¿LO HACE DE FORMA SEGURA?

3.1. Inmunodepresión

La reducción selectiva de la población de monocitos/macrófagos y granulocitos en sangre periférica de pacientes con IMID supone una modulación del SI que posibilita, por un lado, el mantenimiento funcional de la población celular inmune residente en los tejidos, y por otro, la actividad de la población celular linfoide, encargada de la inmunidad adaptativa.

La población celular innata con capacidad inmunológica residente en los tejidos **conserva su capacidad de inmunovigilancia, y es capaz de responder de forma rápida** a través de los múltiples receptores de inmunidad natural presentes en ellas, que permanecen intactos durante la utilización de la GMA.

Los linfocitos T y B, y los productos con actividad inmunológica derivados de ellos, entre los que se encuentran los anticuerpos, y que participan en todas las funciones del SI (desde la defensa contra infecciones hasta la generación de una memoria inmunológica), **no constituyen una diana**.

¿LO HACE DE FORMA SEGURA?

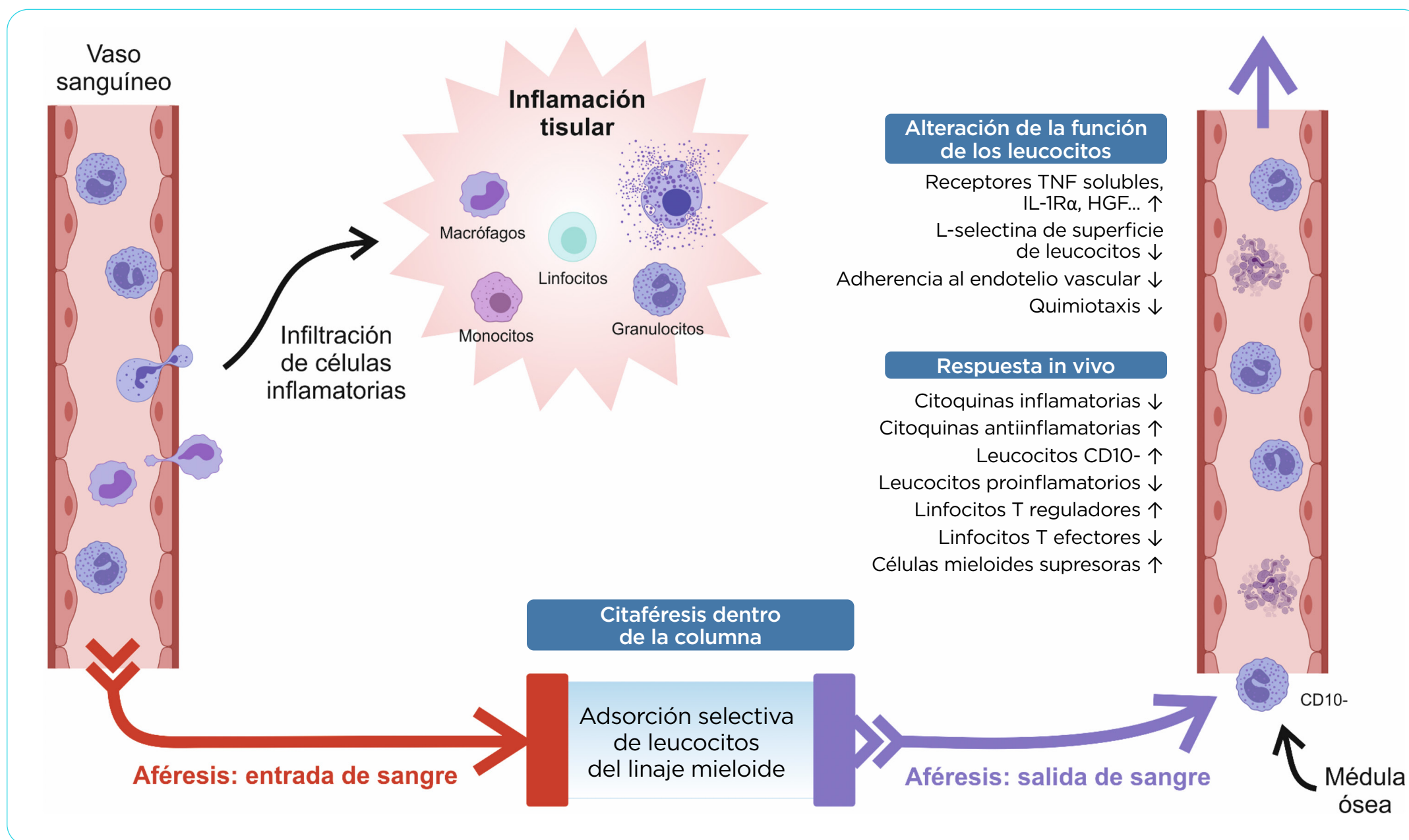
3.2. Inmunogenicidad

Uno de los problemas más comunes en los tratamientos biológicos ha sido históricamente la **pérdida de respuesta secundaria como consecuencia de la aparición de anticuerpos antifármacos biológicos**. Esta situación afecta de manera directa a la eficacia de los tratamientos y retrasa la restauración de una homeostasis inmunológica vital para los pacientes con IMID.

La estrategia inmunomoduladora de la GMA no requiere la infusión de moléculas que pueden generar **inmunogenicidad en los pacientes**. El hecho de evitar la formación de inmunocomplejos es, además, relevante desde el punto de vista inmunológico, ya que pueden depositarse en los vasos sanguíneos y causar vasculitis. Los inmunocomplejos depositados inducen la inflamación al atraer y activar los leucocitos. Por ejemplo, las inmunoglobulinas 1 (IgG1) y 3 (IgG3) se pueden unir al receptor Fc (FcR) de macrófagos y granulocitos, y activar el sistema del complemento por la vía clásica, lo que provoca una respuesta inflamatoria que incluye la liberación de radicales libres y otros productos dañinos para el tejido.

🔒 **¿LO HACE DE FORMA SEGURA?**
3.2. Inmunogenicidad

Esquema de acciones generales de la granulocitoaféresis



¿LO HACE DE FORMA SEGURA?

3.3. Uso combinado con otras estrategias

Las anteriores características de seguridad plantean la **posibilidad de utilizar la GMA en combinación con otras estrategias terapéuticas**. Aunque existen algunos estudios en pacientes con pérdida de respuesta a infliximab^{23,24}, los resultados son preliminares y, en general, el potencial de esta posibilidad aún está por explorar. En concreto, el uso combinado con antiintegrinas que impiden la extravasación de los leucocitos circulantes al tejido dañado podría ser beneficioso.



PERSPECTIVA FUTURA

El efecto antiinflamatorio inducido por GMA puede verse favorecido por la reintroducción de células apoptóticas inducidas por la generación de especies reactivas de oxígeno, tras el contacto con la columna y con capacidad potencial para producir mediadores tolerogénicos, como la IL-10²⁵. Sin embargo, los estudios llevados a cabo hasta el momento en este sentido, en modelos experimentales, son aún preliminares y deben confirmarse en futuras investigaciones. Por otra parte, el aumento en mediadores antiinflamatorios, como el antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1Ra) o el factor de crecimiento hepatocítico (*hepatocyte growth factor*, HGF), se ha descrito *in vitro* en sangre total de voluntarios sanos cultivada con GMA carriers²⁶. Igualmente, estos experimentos han mostrado cambios en la concentración de receptores solubles del TNF- α ²⁷. A pesar de que una serie de pacientes con CU activa en tratamiento inmunosupresor muestran resultados similares^{28,29}, es necesario profundizar en los cambios de concentración de estos y otros mediadores antiinflamatorios en nuevas cohortes de pacientes. Estos estudios permitirían evaluar el potencial antiinflamatorio adicional de GMA en el entorno sistémico.



BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:783-92.
2. Aoki H, Nakamura K, Yoshimatsu Y, Tsuda Y, Irie M, Fukuda K, et al. Adacolumn selective leukocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: clinical efficacy, effects on plasma IL-8, and expression of Toll-like receptor 2 on granulocytes. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1427-33.
3. Fukuda Y, Matsui T, Suzuki Y, Kanke K, Matsumoto T, Takazoe M, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis for refractory Crohn's disease: an open multicenter prospective study. *J Gastroenterol.* 2004;39:1158-64.
4. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:386-91.
5. Lindberg A, Eberhardson M, Karlsson M, Karlén P. Long-term follow-up with Granulocyte and Monocyte Apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:73.
6. Sacco R, Romano A, Mazzoni A, Bertini M, Federici G, Metrangolo S, et al. Granulocytapheresis in steroid-dependent and steroid-resistant patients with inflammatory bowel disease: a prospective observational study. *J Crohn Colitis.* 2013;7:e692-7.
7. Ikeda S, Takahashi H, Suga Y, Eto H, Etoh T, Okuma K, et al. Therapeutic depletion of myeloid lineage leukocytes in patients with generalized pustular psoriasis indicates a major role for neutrophils in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:609-17.
8. Fukunaga K, Yokoyama Y, Kamokozuru K, Nagase K, Nakamura S, Miwa H, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a prospective randomized, double blind, sham-controlled clinical trial. *Gut Liver.* 2012;6:427-33.
9. Matsuda K, Ohno K, Okada Y, Yagi T, Tsukamoto M, Fukushima Y, et al. Adsorptive Granulocyte and Monocyte Apheresis Is Effective in Ulcerative Colitis Patients Both with and without Concomitant Prednisolone. *Inflamm Intest Dis.* 2020;5:36-41.
10. Naganuma M, Yokoyama Y, Motoya S, Watanabe K, Sawada K, Hirai F, et al.; CAPTAIN study Group. Efficacy of apheresis as maintenance therapy for patients with ulcerative colitis in an open-label prospective multicenter randomised controlled trial. *J Gastroenterol.* 2020;55:390-400.
11. Sanmartí R, Marsal S, Valverde J, Casado E, Lafuente R, Kashiwagi N, et al. Adsorptive granulocyte/monocyte apheresis for the treatment of refractory rheumatoid arthritis: an open pilot multicentre trial. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44:1140-4.
12. Sakuraba A, Motoya S, Watanabe K, Nishishita M, Kanke K, Matsui T, et al. An open-label prospective randomized multicenter study shows very rapid remission of ulcerative colitis by intensive granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as compared with routine weekly treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2990-5.
13. Yoshimura N, Yokoyama Y, Matsuoka K, Takahashi K, Iwakiri R, Yamamoto T, et al. An open-label prospective randomized multicenter study of intensive versus weekly granulocyte and monocyte apheresis in active crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2015;15:163.
14. Dignass AU, Eriksson A, Kilander A, Pukitis A, Rhodes JM, Vavricka S. Clinical trial: five or ten cycles of granulocyte-monocyte apheresis show equivalent efficacy and safety in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1286-95.
15. Toya Y, Chiba T, Mizutani T, Sato K, Kasugai S, Matsuda N, et al. The effect of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis on serum cytokine levels in patients with ulcerative colitis. *Cytokine.* 2013;62:146-50.
16. Hanai H, Iida T, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Tanaka T, et al. Effects of adacolumn selective leukocytapheresis on plasma cytokines during active disease in patients with active ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3393-9.

BIBLIOGRAFÍA

17. Yamamoto T, Saniabadi AR, Umegae S, Matsumoto K. Impact of selective leukocytapheresis on mucosal inflammation and ulcerative colitis: cytokine profiles and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:719-26.
18. Muratov V, Lundahl J, Ulfgren AK, Elvin K, Fehrman I, Ahlborg N, et al. Down-regulation of interferon-gamma parallels clinical response to selective leukocyte apheresis in patients with inflammatory bowel disease: a 12-month follow-up study. *Int J Colorectal Dis.* 2006;21:493-504.
19. Kamikozuru K, Fukunaga K, Hirota S, Hida N, Ohda Y, Yoshida K, et al. The expression profile of functional regulatory T cells, CD4+CD25high+/forkhead box protein P3+, in patients with ulcerative colitis during active and quiescent disease. *Clin Exp Immunol.* 2009;156:320-7.
20. Suzuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2006;51:2031-8.
21. Tanaka T, Okanobu H, Kuga Y, Yoshifuku Y, Fujino H, Miwata T, et al. Clinical and endoscopic features of responders and non-responders to adsorptive leucocytapheresis: a report based on 120 patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 2010;34:687-95.
22. D'Arrigo C, Candal-Couto JJ, Greer M, Veale DJ, Woof JM. Human neutrophil Fc receptor mediated adhesion under flow: a hollow fibre model of intravascular arrest. *Clin Exp Immunol.* 1994;100:173-9.
23. Yokoyama Y, Sawada K, Aoyama N, Yoshimura N, Sako M, Hirai F, et al. Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Showing Lost Response to Infliximab. *J Crohn Colitis.* 2020;jjaa051.
24. Rodriguez-Lago I, Sempere L, Gutiérrez A, Núñez A, Leo Carnerero E, Hinojosa E, et al. Granulocyte-monocyte apheresis: an alternative combination therapy after loss of response to anti-TNF agents in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54:459-64.
25. Ansary MM, Ishihara S, Oka A, Kusunoki R, Oshima N, Yuki T, et al. Apoptotic cells ameliorate chronic intestinal inflammation by enhancing regulatory B-cell function. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:2308-20.
26. Takeda Y, Shiobara N, Saniabadi AR, Adachi M, Hiraishi K. Adhesion dependent release of hepatocyte growth factor and interleukin-1 receptor antagonist from human blood granulocytes and monocytes: evidence for the involvement of plasma IgG, complement C3 and beta2 integrin. *Inflamm Res.* 2004;53:277-83.
27. Hiraishi K, Takeda Y, Shiobara N, Shibusawa H, Jimma F, Kashiwagi N, et al. Studies on the mechanisms of leukocyte adhesion to cellulose acetate beads: an in vitro model to assess the efficacy of cellulose acetate carrier-based granulocyte and monocyte adsorptive apheresis. *Ther Apher Dial.* 2003;7:334-40.
28. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:28-35.
29. Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Correlation of serum soluble TNF-alpha receptors I and II levels with disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1532-8.



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Eugeni Domènech

Departamento de Gastroenterología y Hepatología

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

Desde un punto de vista patogénico, **los neutrófilos parecen jugar un papel clave en el daño tisular directo y en la perpetuación de la respuesta inflamatoria** en la Colitis Ulcerosa (CU). Al igual que en otras afecciones inflamatorias crónicas, se ha observado una desregulación de la apoptosis de neutrófilos en la CU¹. La **infiltración de la mucosa por neutrófilos** constituye un evento clave en la CU, como se demuestra en el hecho de que sea un **componente crucial y constante para su clasificación de gravedad y actividad histológica en varios índices histológicos**². Además, la **presencia de neutrófilos en las biopsias** de colon de la mucosa de pacientes con CU se ha **asociado a un mayor riesgo de recidiva clínica e incluso displasia**, lo que lleva a algunos autores a plantear la remisión histológica como el objetivo terapéutico final en la CU³. En consecuencia, la **modulación de la actividad y el número de neutrófilos de la mucosa se han postulado como un enfoque terapéutico atractivo** en la CU, aunque todavía no se dispone de ningún fármaco dirigido a estas células, principalmente por el temor a un mayor riesgo de infecciones bacterianas⁴.



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Eugeni Domènech

En la actualidad, **la granulocitoaféresis (GMA) constituye el único tratamiento aprobado para la CU, cuya diana principal es el neutrófilo.** Más allá de los resultados en eficacia de los múltiples estudios publicados, la validez del mecanismo de acción del GMA quedó demostrado en el estudio de Maiden et al.⁵, en el que pacientes con CU en remisión clínica, pero con niveles de **calprotectina fecal (proteína de producción casi exclusivamente por neutrófilos)** superiores a 250 g/kg, se aleatorizaron para tratarse o no con 5 sesiones de GMA sin otra intervención terapéutica. Tras un seguimiento de 6 meses, el grupo tratado con GMA presentó una supervivencia libre de recidiva clínica significativamente mayor. **La calprotectina fecal se ha mostrado como el marcador biológico de mayor utilidad en el manejo clínico de la CU. Se produce casi de forma exclusiva por los neutrófilos,** constituyendo el 80% de las proteínas citosólicas de estas células. Por tanto, **su presencia es sinónimo de neutrófilos** en el medio donde se determina. **En heces, la calprotectina ha demostrado ser el mejor marcador pronóstico de recidiva en pacientes con CU;** además, **su normalidad revela una excelente correlación con la remisión tanto endoscópica como histológica,** por lo que se recomienda su uso en el seguimiento de los pacientes con CU⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brannigan AE, O'Connell PR, Hurley H, O'Neill A, Brady HR, Fitzpatrick JM, et al. Neutrophil apoptosis is delayed in patients with inflammatory bowel disease. *Shock*. 2000;13:361-6.
2. Mosli MH, Feagan BG, Sandborn WJ, D'haens G, Behling C, Kaplan K, et al. Histologic evaluation of ulcerative colitis: a systematic review of disease activity indices. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:564-75.
3. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic remission: the ultimate therapeutic goal in ulcerative colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:929-34.
4. Muthas D, Reznichenko A, Balendran CA, Böttcher G, Clausen IG, Mårdh CK, et al. Neutrophils in ulcerative colitis: a review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:125-35.
5. Maiden L, Takeuchi K, Baur R, Bjarnason I, O'Donohue J, Forgacs I, et al. Selective white cell apheresis reduces relapse rates in patients with IBD at significant risk of clinical relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1413-8.
6. Guardiola J, Lobatón T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domènech E, et al.; on behalf of GETECCU. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:514-29.



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Iago Rodríguez-Lago

Departamento de Gastroenterología: Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, Vizcaya, España

La granulocitoaféresis (GMA) con Adacolumn® constituye una opción de tratamiento no farmacológico de la Colitis Ulcerosa (CU) mediante la eliminación de determinadas poblaciones celulares. Como su propio nombre indica, su mecanismo de acción se basa en la adsorción (A), la distribución (D) y la aféresis (A). Esta columna de filtrado contiene aproximadamente 35.000 esferas de acetato de celulosa de 2 mm de diámetro, que permiten **eliminar un 65% de los granulocitos, un 55% de los monocitos/macrófagos circulantes, y en menor medida, linfocitos (2%)¹**. Además de esto, se ha **asociado también a cambios en citoquinas tanto circulantes como a nivel de la mucosa intestinal, inmunoglobulinas y componentes del complemento.**

A diferencia de la mayoría de las terapias farmacológicas utilizadas en la CU, la GMA permite un tratamiento más global y a diferentes niveles de las alteraciones inmunológicas presentes en estos pacientes. **Su acción involucra a algunas citoquinas clave en el proceso inflamatorio, como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 (IL-1), 6 (IL-6), 12 (IL-12) o 23 (IL-23), las cuales solo se bloquean selectivamente con otros fármacos, como los biológicos.** Por otro lado, también existen importantes **diferencias en comparación con los derivados tiopurínicos, ya que estos ejercen su efecto a través del bloqueo de la proliferación de linfocitos T.** Esto supone que la acción sobre el componente celular de la GMA, y especialmente sobre los neutrófilos, constituye un valor añadido y **único dentro de las actuales opciones de tratamiento** de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sus diferentes efectos permiten que esta técnica pueda **reducir así la carga inflamatoria, tanto a nivel sistémico como en la mucosa intestinal, creando un entorno con un perfil menos proinflamatorio.** De esta manera, hace que **se considere previamente al uso de inmunosupresores o biológicos, pero también en asociación,** ya que no existen habitualmente solapamientos significativos o una interacción directa relevante entre ellos.



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Iago Rodríguez-Lago

Según su ficha técnica, la GMA está indicada para su uso en pacientes con ciertas enfermedades mediadas inmunológicamente, como la CU y la Enfermedad de Crohn, así como para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, la Enfermedad de Behçet Ocular, el Lupus Eritematoso Sistémico y la Psoriasis Pustulosa.

La pauta recomendada de uso es de una sesión semanal de 60 minutos de duración y durante 5 semanas consecutivas. De todas formas, estudios prospectivos y la experiencia en práctica clínica sugieren que el **aumento del número y la frecuencia de las sesiones puede incrementar su eficacia, incluso en pacientes refractarios a otras terapias**. En esta **pauta, denominada intensiva**, se realiza el tratamiento a razón de **2 sesiones por semana**. Además de esto, **es posible aumentar el volumen filtrado en cada sesión**, de los 1.800 ml de manera fija en todos los pacientes (pauta estándar), y ajustarlo **en función del peso**, habiéndose observado que la eficacia puede mejorar filtrando 60 ml/kg de peso y sesión. De manera similar, al **prolongar la duración** de las sesiones a 90 minutos –y por consiguiente, el volumen filtrado–, se ha encontrado esta misma tendencia. Estos hallazgos se explican al haber observado que la columna de aféresis mantiene su capacidad de adsorción tras los primeros 60 minutos que constituyen la pauta habitual.

Los resultados de dos ensayos clínicos recientes han mostrado que la GMA puede utilizarse en pacientes con CU que han recibido previamente otros tratamientos, como fármacos tiopurínicos o biológicos^{2,3}. De forma general, ante el desarrollo de corticodependencia, la estrategia recomendada en CU es el tratamiento con fármacos tiopurínicos⁴. De todas formas, la **asociación de aféresis leucocitaria a los corticoides ha demostrado que aumenta el tiempo hasta la recidiva clínica²**, y puede constituir una opción de tratamiento en algunos de estos pacientes. Ambas opciones tampoco deberían considerarse como excluyentes, ya que **la aféresis puede utilizarse también junto con tiopurinas** y plantearse, por ejemplo, **como una terapia puente** hasta el inicio de acción de estas⁵.



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Iago Rodríguez-Lago

Es importante destacar, además, que la experiencia con esta técnica ha mostrado que su **eficacia no parece estar tan influida por los tratamientos concomitantes** como con otras terapias farmacológicas⁶. Esto puede deberse a que, a pesar de su mecanismo de acción, no se ha descrito que haya adsorción de alguno de los principios activos más habituales utilizados en la CU. Este aspecto, junto con el hecho de que las opciones de tratamiento médico siguen siendo limitadas, ha suscitado el **interés por su posible combinación con otros tratamientos, como los fármacos biológicos**⁷. La asociación tanto con los anti-TNF- α como con vedolizumab ha mostrado resultados prometedores, demostrando una mejoría clínica, junto con la reducción de la calprotectina fecal, en un grupo de pacientes difíciles de tratar⁸⁻¹¹.

Dadas las características especiales de la técnica, es importante conocer también la perspectiva de los pacientes en los que se ha utilizado. Aunque su mecanismo de acción no farmacológico conlleva un cambio del concepto habitual de tratamiento, es una **técnica aceptada y bien tolerada por la mayoría de los pacientes, incluso en las pautas con un mayor número de sesiones**^{12,13}. Al tener en cuenta además su perfil de seguridad, hace que sea una técnica que considerar en determinadas situaciones.

Actualmente, **su principal aplicación se encuentra en la CU corticodependiente**, habiendo cada vez más experiencia tras una respuesta insuficiente o una pérdida de respuesta a algunos inmunosupresores o biológicos. Cabe pensar, además, que **su eficacia puede aumentarse con el uso más precoz** dentro de la evolución de la enfermedad **y adoptando pautas de tratamiento más intensivas**. Además de esto, aún queda por conocer si el **tratamiento de mantenimiento** puede tener un papel en esta patología. Finalmente, dentro de todos estos aspectos, la aféresis leucocitaria destaca también por la posibilidad de **ajustarse a diferentes situaciones** según la indicación en la que se aplique, el curso de la enfermedad y su gravedad, así como la situación individual y las características de cada paciente.



COMENTARIO DEL EXPERTO

Dr. Iago Rodríguez-Lago

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanai H, Takeda Y, Eberhardson M, Gruber R, Saniabadi AR, Winqvist O, et al. The mode of actions of the Adacolumn therapeutic leucocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease: a concise review. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(1):50-8.
2. Domenech E, Panes J, Hinojosa J, Annese V, Magro F, Sturmiolo GC, et al. Addition of granulocyte/monocyte apheresis to oral prednisone for steroid-dependent ulcerative colitis: A randomized, multicentre, clinical trial. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):687-94.
3. Dignass A, Akbar A, Baumgart DC, Bommelaer G, Bouguen G, Cadiot G, et al. Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for the treatment of therapy-refractory chronic active ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(4):442-8.
4. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(7):769-84.
5. Cabriada JL, Domenech E, Ibargoyen N, Hernandez V, Clofent J, Ginard D, et al. Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: results of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol*. 2012;47(4):359-65.
6. Yokoyama Y, Matsuoka K, Kobayashi T, Sawada K, Fujiyoshi T, Ando T, et al. A large-scale, prospective, observational study of leukocytapheresis for ulcerative colitis: treatment outcomes of 847 patients in clinical practice. *J Crohns Colitis*. 2014;8(9):981-91.
7. Cabriada JL, Rodríguez-Lago I. Granulocitoaféresis en 2017: Puesta al día. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día*. 2017;16:62-9.
8. Rodríguez-Lago I, Gomez-Irwin L, Fernandez E, Higuera R, Cabriada JL. Granulocyte-Monocyte Apheresis as an Adjuvant Therapy to Anti-Tumor Necrosis Factor Drugs for Ulcerative Colitis. *Ther Apher Dial*. 2017;21(1):26-30.
9. Rodríguez-Lago I, Sempere L, Gutierrez A, Nunez A, Leo Carnerero E, Hinojosa E, et al. Granulocyte-monocyte apheresis: an alternative combination therapy after loss of response to anti-TNF agents in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(4):459-64.
10. Saez-Gonzalez E, Aguas M, Huguet JM, Nos P, Beltran B. Combination therapy with cytappheresis plus vedolizumab in a corticosteroid-dependent patient with ulcerative colitis and previous ANTI-TNF-alpha drug failure. *Dig Liver Dis*. 2018;50(4):415-7.
11. Yokoyama Y, Sawada K, Aoyama N, Yoshimura N, Sako M, Hirai F, et al. Efficacy of Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Patients with Inflammatory Bowel Disease Showing Lost Response to Infliximab. *J Crohns Colitis*. 2020;jjaa051.
12. Rodríguez-Lago I, Benitez JM, Garcia-Sanchez V, Gutierrez A, Sempere L, Ginard D, et al. Granulocyte and monocyte apheresis in inflammatory bowel disease: The patients' point of view. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(7):423-31.
13. Nagase K, Fukuanga K, Yokoyama Y, Kamikozuru K, Miwa H, Nakamura S. Questionnaire based assessment of patients' acceptability of leukocytapheresis for the treatment of inflammatory bowel disease. *Ther Apher Dial*. 2013;17(5):490-7.

Mecanismo de acción Adacolumn® sobre el sistema inmunitario

Adacyte
Therapeutics

Instrucciones de uso disponibles en: www.adacyte.com

