



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Curso Pre-congreso Gastroenterología 2010

Terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal

Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Médico Adscrito e Investigador Nacional. Jefe de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D. F.

■ Introducción

La era de la terapia biológica se inició en 1998 cuando la *Food Drug Administration* (FDA), aprobó el uso del primer agente biológico (infliximab), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), para pacientes con enfermedad de Crohn (EC); posteriormente (2006) lo aprobaría para la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI).

La terapia biológica ha demostrado ser altamente eficaz en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refractarios a tratamiento convencional y EC fistulizante.

Las metas de la terapia biológica incluyen la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, la inducción y el mantenimiento del cierre de fístulas, la cicatrización de la mucosa, y el ahorro de esteroides.

La mayor parte de la evidencia clínica sobre la utilidad de los agentes biológicos se enfoca en aquellos dirigidos contra el TNF- α . A este respecto se han desarrollado tres tipos de anticuerpos cuya diferencia radica primordialmente en el porcentaje de composición de origen humano, el cual oscila entre 75% y 100%, y en la vía de administración.

■ Agentes Anti-TNF- α

Infliximab

Infliximab (Remicade): Anticuerpo monoclonal quimérico de origen 75% humano y 25% murino,

con alta especificidad y afinidad por el TNF- α , cuyo mecanismo de acción consiste en la neutralización del TNF- α y la inducción de apoptosis. La vida media es de 10 días y la vía de administración intravenosa. El protocolo utilizado para la administración de este agente biológico es a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas a dosis de 5 o 10 mg/kg.

Este agente biológico es eficaz en el tratamiento de pacientes con EC de actividad moderada o grave y aquellos con la variedad fistulizante que no tienen adecuada respuesta al tratamiento convencional. La evidencia se basa en los siguientes estudios clínicos controlados.

ACCENT I: Se estudiaron 573 pacientes con EC (patrón inflamatorio) con actividad moderada o grave y se demostró que el mantenimiento de la remisión clínica en la semana 54 alcanzó 28% y 38% en quienes recibieron infliximab a dosis de 5 y 10 mg/kg respectivamente en comparación con el 14% de los pacientes en el grupo placebo.

ACCENT II: En este estudio de 94 pacientes con EC y fístulas enterocutáneas y perianales se indicó infliximab (5 o 10 mg/kg) o placebo a las 0, 2 y 6 semanas. En el grupo tratado con infliximab, el cierre completo de las fístulas ocurrió y persistió durante 4 semanas en el 55% (5 mg/kg) y el 38% (10 mg/kg) de los pacientes, lo que contrasta con el 13% del grupo placebo. Este estudio se siguió a largo plazo confirmándose los datos mencionados;

el cierre de las fístulas se mantuvo por cerca de 3 meses.

ACT 1 y ACT 2: Estos estudios demostraron la utilidad de infliximab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en enfermos con CUCI de actividad moderada o grave sin respuesta completa al tratamiento convencional. En cada estudio participaron 364 pacientes que fueron asignados de forma aleatoria para recibir placebo o tratamiento intravenoso con infliximab a dosis de 5 y 10 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas hasta las semanas 46 (ACT 1) o 22 (ACT 2). Los pacientes fueron seguidos durante 54 (ACT 1) y 30 semanas (ACT 2). En los dos estudios se alcanzaron tasas de respuesta clínica mayores al 60% con ambas dosis de infliximab, difiriendo aquellas significativamente en las semanas 8 y 30 con respecto a los grupos placebo. En el estudio ACT 1 la respuesta se mantuvo en el 45% en la semana 54 entre quienes recibieron infliximab, diferencia que fue significativa con respecto al placebo ($p < 0.001$).

En la **Tabla 1** se mencionan las indicaciones para el uso de infliximab y el nivel de evidencia.

■ **Tabla 1.** Indicaciones para el uso de Infliximab en Enfermedad de Crohn y CUCI.

- Inducción de respuesta:
 - EC y CUCI moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
- Inducción de remisión:
 - EC y CUCI moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
 - Cicatrización de la mucosa (**Evidencia B**)
- Mantenimiento de la Respuesta con Infliximab (**Evidencia A**)
- Mantenimiento de la Remisión después de Infliximab (**Evidencia A**)
- Pacientes hospitalizados (**Evidencia C**)
- Inducción de respuesta en fístulas perianales con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
- Inducción de respuesta en fístulas entero-cutáneas o recto-vaginales con falla al tratamiento convencional (**Evidencia C**)
- Ahorrador de esteroides (**Evidencia B**)
- Manifestaciones Extraintestinales
 - Espondiloartropatía (**Evidencia A**)
 - Pioderma gangrenoso (**Evidencia B**)
 - Artritis (**Evidencia C**)
 - Uveítis (**Evidencia C**)

■ Adalimumab

Adalimumab (Humira): Se trata de un anticuerpo monoclonal (IgG1 100% humanizada) dirigido contra el TNF- α . Su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días y la vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160/80 mg u 80/40 mg cada dos semanas. Las indicaciones se muestran en la **Tabla 2**.

■ **Tabla 2.** Indicaciones para el uso de Adalimumab en la Enfermedad de Crohn

- Inducción de respuesta:
 - EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
- Inducción de remisión:
 - EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
- Mantenimiento de la Respuesta con Adalimumab (**Evidencia A**)
- Mantenimiento de la Remisión con Adalimumab (**Evidencia A**)
- Pérdida de respuesta o Intolerancia a Infliximab (**Evidencia A**)
- Inducción de respuesta en fístulas perianales con falla al tratamiento convencional (**Evidencia C**)
- Ahorrador de esteroides (**Evidencia B**)
- Manifestaciones Extraintestinales
 - Espondiloartropatía (**Evidencia A**)
 - Pioderma gangrenoso (**Evidencia A**)
 - Artritis (**Evidencia D**)
 - Uveítis (**Evidencia D**)

Adalimumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la EC en 2007. La evidencia de su utilidad clínica se basa en los estudios clínicos que se describen a continuación.

CLASSIC I: 299 pacientes con EC activa sin respuesta a otros tratamientos fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir placebo o adalimumab (dosis inicial de 160 mg y 80 mg semanalmente por vía subcutánea durante 4 semanas). La tasa de respuesta fue del 46% con adalimumab y de 23% con placebo. Los autores concluyeron que adalimumab es eficaz para inducir la remisión en pacientes con EC con actividad moderada o grave que no han recibido tratamiento con agentes anti-TNF.

CLASSIC II: En este estudio fase III, continuaron en seguimiento y tratamiento con adalimumab

(40 mg cada semana o cada 2 semanas) 276 pacientes del CLASSIC I. En la semana 56, la tasa de remisión fue del 79% y del 83% en quienes recibieron adalimumab cada 2 semanas y cada semana respectivamente, concluyéndose que este anticuerpo monoclonal induce y mantiene la remisión hasta por 56 semanas en pacientes con EC con actividad moderada o grave no tratados previamente con agentes anti-TNF.

GAIN: 301 pacientes con EC de moderada o grave actividad y falta de respuesta o intolerancia a infliximab fueron tratados con dosis inicial de 160 mg de adalimumab seguida de 80 mg por vía subcutánea en las semanas 0 y 2. Se observó remisión clínica en el 21% de los pacientes en el grupo adalimumab, lo que contrasta con el 7% de los tratados con placebo. El tratamiento fue bien tolerado. Se concluyó que adalimumab induce la remisión en pacientes con EC que no toleran o no responden a infliximab.

CHARM: Este estudio clínico controlado fase III incluyó a 854 pacientes con EC de actividad moderada a grave, quienes recibieron tratamiento con adalimumab a dosis de 40 mg/semana, 40 mg cada dos semanas o placebo, observándose tasas de remisión de 36%, 41% y 12%, respectivamente. Este estudio demuestra que adalimumab administrado semanal o quincenalmente es igualmente eficaz para mantener la remisión de la EC durante hasta 56 semanas de seguimiento. El tratamiento fue bien tolerado.

■ Certolizumab

Certolizumab (Cimzia): Consiste en un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal 95% humanizado contra el TNF- α unido a una molécula de polietilenglicol, con vida media de 14 días y administrado por vía subcutánea. Las indicaciones se incluyen en la **Tabla 3**.

■ **Tabla 3.** Indicaciones para el uso de Certolizumab pegol en la Enfermedad de Crohn

- Inducción de respuesta:
 - EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
- Inducción de remisión:
 - EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia C**)
- Mantenimiento de la Respuesta con Certolizumab pegol (**Evidencia A**)
- Mantenimiento de la Remisión con Certolizumab pegol (**Evidencia A**)
- Pérdida de respuesta o Intolerancia a Infliximab (**Evidencia B**)

PRECISE 1: Estudio clínico controlado que incluyó 662 pacientes con EC activa, quienes fueron distribuidos de forma aleatoria para recibir certolizumab pegol a dosis de 400 mg o placebo en las semanas 0, 2, 4 y posteriormente cada 4 semanas. En la semana 6, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en el grupo tratado con certolizumab pegol (35%) que en el grupo placebo (27%). En los pacientes con elevación de la proteína C reactiva, las tasas de respuesta fueron superiores con certolizumab pegol (37%) que con placebo (26%). El medicamento fue bien tolerado.

PRECISE 2: Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de certolizumab pegol para mantener la remisión en pacientes con EC respondedores a este biológico. La dosis subcutánea administrada fue de 400 mg en las semanas 0, 2, 4 y después cada 4 semanas. El mantenimiento de la respuesta se observó en el 62.8% del grupo tratado con certolizumab en comparación con el 36.2% del grupo placebo en la semana 26.

■ Terapia dirigida contra las moléculas de adhesión

Natalizumab

Natalizumab (Tyzabri): Anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4) dirigido contra la $\alpha 4$ integrina. El mecanismo de acción consiste en la inhibición de la adhesión leucocitaria y su migración al tejido inflamado. La dosis administrada es de 300 mg por vía intravenosa en las semanas 0, 4, 8 y después cada 4 semanas. Su uso en pacientes con EC fue aprobado por la FDA en enero de 2008. Sus indicaciones se observan en la **Tabla 4**.

■ **Tabla 4.** Indicaciones clínicas para el uso de Natalizumab en la Enfermedad de Crohn

- Inducción de respuesta:
 - EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional (**Evidencia A**)
- Inducción de respuesta y remisión al Natalizumab en pacientes con EC y elevación de la proteína C Reactiva (PCR) (**Evidencia D**)
- Inducción de remisión:
 - EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional incluyendo anti-TNF (**Evidencia A**)
- Mantenimiento de la Respuesta con Natalizumab (**Evidencia A**)
- Mantenimiento de la Remisión después de Natalizumab (**Evidencia A**)
- Pérdida de la respuesta a Infliximab (**Evidencia D**)
- Ahorrador de esteroides (**Evidencia B**)

ENACT-1: Este estudio clínico controlado evaluó la eficacia y la seguridad de natalizumab para la inducción y el mantenimiento de la enfermedad en pacientes con EC activa. Participaron 905 sujetos que fueron asignados de forma aleatoria para recibir natalizumab (300 mg mediante infusión) o placebo en las semanas 0, 4 y 8. Las respectivas tasas de respuesta (56% y 49%) y remisión (37% y 30%) fueron similares en ambos grupos.

ENACT-2: 339 pacientes con respuesta a la administración de las tres infusiones iniciales fueron reasignados en el estudio ENACT-2 para recibir igual dosis de natalizumab o placebo, cada 4 semanas hasta la semana 56. En la semana 36 de tratamiento se observaron tasas de respuesta de 61% y 28% y de remisión 44% *vs* 26% en los grupos natalizumab y placebo, respectivamente. Los efectos adversos fueron similares en ambos. Sin embargo, es preciso considerar el bajo riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Natalizumab fue bien tolerado y los anticuerpos contra este agente se encontraron en el 7% de los pacientes.

■ Conclusiones

Se dispone de suficiente evidencia con respecto al uso de la terapia biológica en enfermedad inflamatoria intestinal.

La terapia biológica está indicada en un grupo específico de pacientes con la enfermedad.

Bibliografía

1. Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2006;5(3):197-209.
2. Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13(13):1893-6.
3. Kamm MA. Biological drugs in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 3):80-9.
4. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
5. Present DH, Ruggerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-1405.
6. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *NEJM* 2005;353:2462-76.
7. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:19-37.
8. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I Trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
9. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II Trial. *Gut* 2007;56:1232-39.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
11. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn Disease previously treated with Infliximab. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
12. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *NEJM* 2007;357:228-38.
13. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *NEJM* 2003;348:24-32.