

Terapia biológica para la enfermedad inflamatoria del intestino

Dr. Francisco Bosques Padilla*

*Subdirección de Investigación. Facultad de Medicina y Hospital Universitario, Monterrey, Nuevo León, México, D.F.

INTRODUCCIÓN

Las opciones potenciales para el manejo médico de la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), particularmente enfermedad de Crohn, están aumentando a una velocidad sin precedente. Además del infliximab, una segunda generación de agentes contra el factor de necrosis tumoral alfa, tales como el adalimumab* y el certolizumab* han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn. La optimización de estas medicinas con respecto a la conveniencia de iniciar la terapia en fase temprana y el uso concurrente de inmunomoduladores es hoy el asunto de gran discusión. Otros agentes potenciales incluyen los anticuerpos que modulan mecanismos alternos de la inflamación, tales como natalizumab* y visilizumab.* El exceso de entusiasmo por estos agentes emergentes se ve atemperado por la toxicidad potencial, algo que es único a cada clase de droga. Este informe resume los datos principales sobre la terapia biológica presentada durante la Semana de Enfermedades Digestivas (DDW) 2006, en el contexto del escenario clínico (limitado a la enfermedad de Crohn), terapia óptima y aspectos de su seguridad.

ENSAYOS CLÍNICOS DE AGENTES BIOLÓGICOS

Infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra TNF-alfa, ha demostrado su eficacia en la inducción¹ y el mantenimiento² de la remisión en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.³ Adalimumab, un anticuerpo monoclonal completamente humano dirigido contra el TNF-alfa, ha demostrado su eficacia para la inducción de la remisión⁴ en pacientes vírgenes al uso de fármacos contra TNF-alfa en el ensayo CLASSIC (Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as an Induction therapy in Crohn's) I, y para recuperar la respuesta en los pacientes que han fallado o han hecho intolerancia al infliximab.⁵ Los pacientes del estudio CLASSIC I fueron seguidos en el

ensayo CLASSIC II, presentado en la Semana Europea de Gastroenterología el pasado octubre del 2005. Este estudio demostró que el uso semanal de adalimumab 40 mg o en semanas alternas era eficaz en mantener la remisión en un año.

El estudio CHARM (Crohn's trial of the fully human antibody adalimumab for remission maintenance),⁶ presentado durante la reunión de la DDW este año, fue un ensayo doble-ciego, controlado con placebo diseñado para determinar la eficacia y la seguridad del uso semanal de 40 mg de adalimumab vs. en semanas alternas para lograr mantener la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn de grados moderado a grave. Los 854 pacientes recibieron adalimumab 80 mg en la semana 0, y 40 mg en la semana 2. En la semana 4 eran estratificados por la respuesta clínica (definida como respondedores con una disminución de > 70 en el índice de la actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI]) recibían 40 mg en semanas alternas, 40 mg de adalimumab cada semana o placebo. Las puntuaciones finales co-primarias eran el índice de remisión clínica (CDAI < 150) en la semana 26 y la semana 56 entre los respondedores. Hubo 499 respondedores, 279 no respondedores y 76 pacientes que suspendieron el estudio antes de la aleatorización. Los índices de remisión clínica entre los respondedores en el grupo placebo, del adalimumab 40 mg en semana alterna, y el grupo de adalimumab 40 mg cada semana fueron 17, 40 y 47% en la semana 26, respectivamente; y de 12, 36 y 41% en la semana 56, respectivamente. Las tasas de remisión de la semana 26 y 56 para ambos grupos de adalimumab fueron estadísticamente más altas que lo alcanzado con placebo ($p < 0.001$). Los índices de remisión libre de esteroides y de curación de fístulas fueron estadísticamente más altos en el grupo del adalimumab que el placebo. Este estudio demostró que el adalimumab fue eficaz para mantener la remisión, reducir el uso de esteroides y curar fístulas en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-a-grave, sin importar la exposición anterior a drogas anti-TNF.

En un estudio separado, Hinojosa y cols.⁷ determinaron la seguridad y la eficacia del adalimumab en el trata-

miento de pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante. En este estudio abierto multicéntrico, 48 pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia al infliximab recibieron 160 mg de adalimumab en la semana 0, 80 mg en la semana 2, y entonces 40 mg en semanas alternas. En la semana 4, 41% de pacientes tenían una buena respuesta (> 50% de cierre de sus fístulas) y 23% tenían un cierre completo de las fístulas. El score de actividad perianal de la enfermedad disminuyó de un valor medio de 10.5 a 5.4. La capacidad de mantener esta respuesta se está estudiando en este ensayo aún en curso.

TERAPIA ÓPTIMA

En este tiempo, el infliximab es el único agente biológico aprobado por la administración de drogas y alimentos de los EUA (FDA) para el tratamiento de pacientes con la enfermedad de Crohn moderada-a-grave. Sin embargo, este año se ha presentado la discusión con respecto a la sincronización apropiada de la terapia biológica. ¿Se debe hacer un acercamiento ascendente y utilizar, según lo practicado actualmente, en el cual los corticoesteroides y los inmunomoduladores se ensayan antes de infliximab o debemos hacer un acercamiento de arriba hacia abajo, en el cual el infliximab se comienza antes de la dosis inicial de corticoesteroides?

En un estudio presentado en la DDW 2006 por Hommes y cols.⁸ seleccionaron al azar a pacientes con la enfermedad de Crohn activa de nuevo diagnóstico para recibir terapia ascendente (n = 64) con el uso de budesonida o los corticoesteroides con un esquema estandarizado de destete para al menos dos episodios de recurrencia y entonces se agregó azatioprina o metotrexato hasta el tercer curso de esteroides, o para recibir terapia descendente (n = 65) con el uso de infliximab en 0, 2, y seis semanas junto con azatioprina 2-2.5 mg/kg. Las recaídas subsecuentes de la enfermedad de Crohn fueron tratadas con infliximab episódico y con terapia con esteroides cuando éste falló. La remisión fue definida como CDAI < 150, ninguna resección quirúrgica, y sin uso de corticoesteroides. En la semana 14, 64% de los pacientes con esquema descendente estaban en remisión vs. 33% de los pacientes con el esquema ascendente (p < 0.01). En el seguimiento a 12 meses, 62% de los pacientes con esquema descendente estaba en remisión vs. 42% de pacientes en el esquema ascendente (p < 0.05). A los 12 meses, 100% del grupo descendente y 74% de los pacientes del grupo ascendente usaban inmunosupresores. En 24 meses, 57% del grupo descendente y 50% del grupo ascendente estaban en

remisión —esto no era significativo del punto de vista estadístico—. El porcentaje de pacientes que no fallaron a la terapia asignada a los dos años fue de 42% para el grupo descendente y 14% para el grupo ascendente (p = 0.018). En este estudio, el acercamiento descendente, o el uso temprano del infliximab, resultó superior con respecto a la inducción y al mantenimiento de la remisión libre de esteroides, al efecto curativo de la mucosa en la colonoscopia, y a la reducción en la exposición a los corticoesteroides, mientras que no existió un aumento significativo en el índice de acontecimientos adversos.

Otra área de gran interés es la necesidad de continuar el uso concurrente de inmunosupresores toda vez que se ha comenzado el manejo con infliximab. Los estudios anteriores habían sugerido que la continuación de los inmunosupresores reduce la respuesta inmunogénica,⁹ de tal modo que se reducen el índice de reacciones a la infusión y la pérdida de respuesta. En un estudio de van Assche y cols.,¹⁰ presentado en la DDW 2006, 80 pacientes recibieron infliximab asociado con azatioprina/6-mercaptopurina por seis meses. En ese momento fueron seleccionados al azar para recibir dosis de mantenimiento del infliximab cada ocho semanas con o sin el uso de inmunomoduladores. El estudio no mostró ninguna diferencia en la proporción de los pacientes que requirieron un cambio en el intervalo de dosificación, experimentar una pérdida de respuesta, o experimentar un acontecimiento adverso basado en el uso de inmunomoduladores. Sin embargo, había un nivel sérico perceptiblemente más alto del infliximab en el grupo de pacientes en inmunomoduladores, y un nivel del infliximab de > 2 mg/L, lo que fue asociado a una respuesta durable. Dos estudios retrospectivos mostraron conclusiones contradictorias en este punto. Un estudio de la Universidad de Pittsburgh¹¹ encontró que 50% de los pacientes con enfermedad de Crohn que recibían el infliximab a largo plazo requirieron un aumento en la dosis o una disminución del intervalo de la dosificación. El uso concomitante de inmunomoduladores y un esquema de dosificación cada ocho semanas no evitaron la necesidad de incrementar la dosis del infliximab. Sin embargo, una revisión retrospectiva de expedientes de Rudolph y cols.¹² observó que el uso concurrente de inmunomoduladores iniciado más de tres meses antes de iniciar el infliximab puede aumentar la durabilidad de efecto de las infusiones del infliximab. Con respecto a adalimumab, el estudio CLASSIC II no mostró que el uso del inmunosupresor afectó las tasas de respuesta totales;¹³ sin embargo, éste fue un estudio pequeño y son necesarios más datos al respecto.

SEGURIDAD

El tema dominante en la DDW 2006 está vinculado a la aplicación segura del uso de inmunomoduladores y de la terapia biológica. Las mujeres con IBD que recibían inmunomoduladores¹⁴ y el infliximab¹⁵ tenían índices más altos de citología anormales del Papanicolau y de displasia cervical comparados con controles normales y mujeres con IBD que no estaban recibiendo estas medicaciones, sugiriendo que estos pacientes requieren una vigilancia más frecuente. El porcentaje de verrugas de la piel y del herpes simple genital también fueron perceptiblemente más alto entre los pacientes en tratamiento con azatioprina con respecto a los pacientes que no recibieron estos agentes.¹⁶

Un estudio de casos vs. control¹⁷ de la Clínica de Mayo, en Rochester, Minnesota, encontró que los pacientes con IBD tenían índices más altos de infecciones oportunistas que los controles normales. Aunque este estudio no controló para la gravedad de la enfermedad, los factores de riesgo para las infecciones oportunistas incluyó el uso de inmunomoduladores, de terapia biológica, de corticoesteroides, y de la terapia con la combinación con estos agentes. Un modelo de análisis de decisión¹⁸ encontró que el uso del infliximab fue asociado con una ventaja clínica sustancial con respecto a las tasa de remisión, reducción en la necesidad de cirugía y calidad de vida ajustada por años. Sin embargo, hubo un aumento en el riesgo de linfoma y de muerte. El registro TREAT (the Crohn's disease Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool), un registro prospectivo¹⁹ de 6,273 pacientes (3,272 en infliximab y 3,001 no manejados con infliximab) no encontró un aumento en la mortalidad o linfoma entre los pacientes en la terapia con infliximab comparada con los no expuestas al infliximab. Los pacientes tratados con infliximab tenían un riesgo mayor para una infección seria (OR = 1.90, [1.34-2.70]), pero un análisis de riesgo proporcional de Cox sugirió que esto se pudiera asociarse con el uso de corticoesteroides y con el uso de narcóticos.

En las terapias biológicas, los ensayos con adalimumab y el certolizumab no han demostrado un aumento en los acontecimientos adversos mayor al que se espera para esta clase de drogas. Visilizumab se asocia a un síndrome de liberación de citocinas por la infusión, pero éste es generalmente fácilmente tratable con la hidratación y meperidina. El natalizumab mostró un perfil excelente de seguridad en sus ensayos clínicos, pero en tres pacientes se observó el desarrollo de leucoencefalo-

patía multifocal progresiva (PML), una enfermedad desmielinizante del cerebro, debilitante y a menudo fatal.²⁰ Después de analizar a 3,826 pacientes expuestos a la droga (todos los pacientes de ensayos clínicos y algunos pacientes con esclerosis múltiple que recibieron la droga después de la aprobación de la FDA), no se encontró otros casos, con un riesgo estimado de PML de 1/1,000 (intervalo de confianza de 95% de 0.2-2.8 por 1,000).

CONCLUSIONES

Los ensayos controlados han demostrado que el adalimumab, el certolizumab y el natalizumab son eficaces para la inducción de remisión y el mantenimiento de la respuesta en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada-a-grave. El infliximab sigue siendo eficaz para la terapia de mantenimiento a largo plazo, y el uso de los inmunomoduladores en forma concomitante puede no ser necesario a largo plazo para mantener respuesta. El visilizumab, aún en la etapa temprana de desarrollo, puede también tener un efecto en la enfermedad de Crohn.

Los pacientes con IBD han recibido la enorme ventaja de los avances recientes en la terapia médica. El gran valor que tiene el uso reducido de esteroides, evitar hospitalizaciones y cirugías, y de mayores intervalos sin síntomas prolongan la calidad de la vida. Sin embargo, estas ventajas en terapia se deben balancear contra los riesgos potenciales de la inmunomodulación. Los pacientes deben ser supervisados por el desarrollo de infecciones, de displasia y de linfoma. La ventaja potencial de mantener la terapia biológica tiene que ser pesada contra el riesgo de la inmunosupresión y el desarrollo de infección y neoplasias. La estrategia de reducir la inmunosupresión total, con azatioprina/6-mercaptopurina en pacientes en mantenimiento con infliximab después de seis meses, necesita ser considerada seriamente.

REFERENCIAS

1. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-35.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
4. 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.
5. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1984-9.

6. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P. Adalimumab induces and maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: the results of the CHARM trial. Program and abstracts of the Digestive Disease Week; May 20-25, 2006; Los Angeles, California. [#686d]
7. Hinojosa J, Gomollon F, Nos P, et al. Four-week results of adalimumab treatment in subjects with fistulizing Crohn's disease who have failed response or showed intolerance to infliximab. *Gastroenterology* 2006; 130: A-120 [Abstract #815].
8. Hommes D, Baert F, van Assche G, et al. The ideal management of Crohn's Disease: top down versus step up strategies, a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: A-108 [Abstract #749].
9. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
10. van Assche G, Paintaud G, D'Haens G, et al. Continuation of immunomodulators is not required to maintain adequate infliximab efficacy in patients with Crohn's disease but may improve pharmacokinetics. *Gastroenterology* 2006; 130: A-142 [Abstract #923].
11. Siemanowski B, Kip K, Plevy S, et al. Adjustment in infliximab dose or dosing interval in Crohn's disease: experience from the University of Pittsburgh. *Gastroenterology* 2006; 130: A-142 [Abstract #924].
12. Rudolph S, Weinberg D, McCabe R. Is Infliximab a durable therapy for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-142 [Abstract #925].
13. Panaccione R, Hanauer SB, Fedorak R, et al. Concomitant immunosuppressive and adalimumab therapy in patients with Crohn's disease: 1-year results of the CLASSIC II Study. *Gastroenterology* 2006; 130: A-479. [T1124].
14. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Use of immunosuppressants results in higher incidence of abnormal pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-2 [Abstract #16].
15. Venkatesan T, Beaulieu D, Ferrer V, et al. Abnormal PAP smear, cervical dysplasia and immunomodulator therapy in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-3 [Abstract #17].
16. Seksik J, Cosnes J, Nion-Larmurier I, et al. Incidence of benign infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Gastroenterology* 2006; 130: A-72 [Abstract #493].
17. Toruner M, Loftus E, Colombel J. Risk factors for opportunistic infections in inflammatory bowel disease: a case-control study. *Gastroenterology* 2006; 130: A-71 [Abstract #489].
18. Siegel C, Hur C, Korzenik J, et al. Risks and benefits of infliximab for the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130: A-71 [Abstract #491].
19. Lichtenstein G, Cohen R, Feagan B, et al. Safety of infliximab and other Crohn's disease therapies -Treat registry data with nearly 15,000 patient years of follow up. *Gastroenterology* 2006; 130: A-71 [Abstract #490].
20. Sandborn W, Targan S. A safety evaluation for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in greater than 3,500 patients with Crohn's disease, multiple sclerosis, and rheumatoid arthritis previously treated with natalizumab in clinical trials. *Gastroenterology* 2006; 130: A-72 [Abstract #492].

* La administración del alimento y de la droga de los EUA no ha aprobado esta medicación para este uso.