



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Enfermedad inflamatoria intestinal

Nuevos tratamientos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

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 and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso del primer agente biológico (infliximab), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y, con posterioridad, para la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) en 2006. Hasta la fecha se han aprobado otros dos agentes dirigidos en contra del TNF- α , el adalimumab y el certolizumab pegol; y otro más dirigido contra las moléculas de adhesión celular, el natalizumab para pacientes con EC. Casi toda la evidencia clínica de la utilidad de los agentes biológicos se enfoca en aquéllos dirigidos contra el TNF- α . A este respecto, se han desarrollado tres diferentes tipos de anticuerpos cuya diferencia radica de forma primordial en el porcentaje de composición de origen humano que fluctúa entre 75% y 100%, así como la vía de administración.¹

La terapia anti-TNF- α ha demostrado ser altamente efectiva en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) refractarios al tratamiento convencional y EC fistulizante. Los objetivos de la terapéutica biológica incluyen inducción y mantenimiento de la remisión clínica; inducción y mantenimiento del cierre de fístulas; cicatrización de la mucosa; ahorro de esteroides.

La fisiopatología de la EII es compleja, lo cual se refleja en la gran diversidad de mediadores que se liberan, como moléculas de adhesión

y reclutamiento celular (integrinas, selectinas, ICAM); factores citoprotectores (factor de crecimiento transformante α y β , factor de crecimiento epidérmico y hormona del crecimiento); así como aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18) y disminución de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13).²

Gracias a los avances en el conocimiento de la fisiopatología se han desarrollado nuevos agentes biológicos. En la *Digestive Disease Week* llevada a cabo en Nueva Orleans en el año 2010 se presentaron varios trabajos relacionados con los nuevos tratamientos en EII, los cuales se describen a continuación.

■ Adalimumab para la colitis ulcerativa crónica idiopática

El adalimumab es un anticuerpo completamente humano dirigido contra el TNF- α ya aprobado para su uso en pacientes con EC. En esta reunión se presentó este estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo que valoró la seguridad y eficacia del adalimumab en 576 pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave. Los pacientes se distribuyeron en tres grupos: adalimumab (160/80 mg), adalimumab (80/40 mg) o placebo por vía subcutánea a las semanas cero, dos, cuatro, seis y ocho. Los resultados mostraron que la remisión clínica fue de 19.2% ($p = 0.021$), 10% ($p = 0.833$) y 9.2%, respectivamente, para cada

uno de los grupos mencionados. La cicatrización de la mucosa no mostró diferencias entre los tres grupos de tratamiento. Los sucesos adversos fueron similares en todos los grupos.³ Es importante mencionar que si bien se observaron diferencias significativas entre los sujetos que recibieron adalimumab a dosis de 160/80 mg, en comparación con el placebo a la semana ocho, no existe relevancia desde el punto de vista clínico, ya que la remisión clínica es muy baja en los grupos tratados con adalimumab. Se recomienda esperar los resultados de mayor tiempo de seguimiento para reconocer si mejoran las tasas de remisión en estos pacientes.

■ Natalizumab

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha 4$ que está aprobado por la FDA para uso en pacientes con EC. En este estudio se analizó la utilidad de la administración del natalizumab en 17 pacientes con EC de actividad moderada a grave refractario a agentes anti-TNF- α a quienes se les administró natalizumab (400 mg) por vía intravenosa cada mes. La tasa de respuesta clínica fue de 43% y la suspensión de esteroides se logró en 50%. No se observaron episodios adversos graves, incluida la leucoencefalopatía focal progresiva. Los autores de este estudio señalaron que el natalizumab fue efectivo para el tratamiento de pacientes con EC sin respuesta a los agentes anti-TNF- α .⁴

■ Antagonista del receptor de quimiocina CCX282-B

Es un antagonista específico del receptor de quimiocina CCR9, cuya eficacia y seguridad se determinaron en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (PROTECT-1), en el cual se administró CCX282-B o placebo por vía oral a dosis de 250 mg cada 12 horas por 36 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn con actividad grave y proteína C reactiva elevada. En este estudio se demostró el mantenimiento de la remisión en 50% del grupo que recibió CCX282-B en comparación con 31% del placebo ($p = 0.01$); asimismo, se pudo suspender el uso de esteroides en 41% del grupo con CCX282-B comparado con 28% del grupo placebo ($p = 0.04$) a la semana 36 de seguimiento. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos y no se informaron infecciones oportunistas graves.⁵ Este fármaco es efectivo y seguro en el tratamiento de los pacientes con EC.

■ Rituximab (anti-CD20)

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor CD20 de los linfocitos B. Un estudio aleatorizado controlado con placebo incluyó a 24 pacientes con CUCI de moderada a grave, refractarios o dependientes de esteroides y quienes recibieron 1g de rituximab por vía intravenosa a la semana cero y dos. Los resultados mostraron que 50% de los pacientes tuvo una respuesta clínica con el rituximab en comparación con 25% del grupo placebo ($p = 0.07$) a la semana cuatro y 25% se mantuvo en remisión en el grupo del rituximab comparado con 10% del grupo placebo a la semana 12 de seguimiento. El rituximab parece mostrar cierto efecto terapéutico en pacientes con CUCI y se tolera bien, aunque se requieren estudios con mayor número de pacientes para confirmar su eficacia.⁶

■ Abatacept

Este fármaco modula de manera específica la señal coestimuladora de CD80/86 (CD28), la cual es necesaria para la activación de las células T. En este estudio clínico controlado multicéntrico se valoró la eficacia y seguridad del abatacept en 451 pacientes con EC activa (CDAI, 220 a 450 puntos) que se aleatorizaron para recibir abatacept por vía intravenosa a dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30/10 mg/kg o placebo. Los pacientes mostraron remisión clínica en 4.7%, 3.9%, 7.8% y 6.3%, respectivamente, para cada uno de los grupos ya mencionados al día 87. Los sucesos adversos se presentaron en 11% de los grupos con abatacept y en 19% del grupo placebo. Se concluyó que el abatacept no es efectivo para la inducción y mantenimiento de la remisión en sujetos con EC.⁷

■ MDX-1100

Éste es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IP10; es un ligando de quimiocina CXC que regula la migración de células T a través del receptor CXCR3 y parece inhibir la proliferación y migración de células epiteliales en el intestino. En un estudio clínico controlado con placebo de fase IIa se valoró la eficacia y seguridad del MDX-1100 en pacientes con CUCI con actividad moderada a grave que no respondieron o presentaron intolerancia al tratamiento convencional. Los pacientes se aleatorizaron a recibir MDX-1100 a dosis de 10

mg/kg o placebo cada dos semanas por un total de cuatro dosis. Los resultados mostraron que los individuos que recibieron MDX-1100 tuvieron respuesta clínica en 60% respecto de 37% del grupo placebo ($p = 0.02$) y la cicatrización de la mucosa se alcanzó en 42% vs. 35%, respectivamente, al día 57. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos. La conclusión es que el MDX-1100 es un agente biológico novedoso con eficacia clínica en pacientes con CUCI.⁸

■ HMPL-004 (extracto de *Andrographis paniculata*)

El extracto de *Andrographis paniculata* (HMPL-004) es una mezcla de hierbas usada para procesos inflamatorios en Asia. El HMPL-004 inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , interleucina 1 β e interleucina 6, además de inhibir también la activación del factor nuclear kappa B. En un estudio clínico controlado con placebo de fase IIb se evaluó la eficacia del HMPL-004 en sujetos con CUCI de actividad leve a moderada. Se incluyó a 223 pacientes que se aleatorizaron para recibir HMPL-004 por vía oral a dosis de 1 200 o 1 800 mg al día o placebo por ocho semanas. La respuesta clínica significativa fue de 68%, 50% y 41% y la de la cicatrización de la mucosa de 42%, 35% y 27% para cada uno de los grupos respectivos a la semana ocho. La administración de HMPL-004 fue efectiva para inducir y mantener la remisión clínica, así como en la cicatrización de

la mucosa en pacientes con CUCI de actividad leve a moderada.⁹

■ Conclusiones

Existen nuevos avances en el tratamiento biológico de las personas con EII enfocado en diversos blancos terapéuticos, los cuales parecen ser promisorios, ya que harán posible instituir un tratamiento dirigido de acuerdo con la fisiopatología predominante de cada enfermo.

Referencias

1. Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1893-6.
2. Korzenik JR, Podolsky DK. Evolving knowledge and therapy of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Drug Discovery* 2006;5:1-13.
3. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis. Sesión oral presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. 847f.
4. Elvanides HS, Burchett M, Ingram KR, et al. Natalizumab is effective in the treatment of moderate to severe Crohn's disease unresponsive to anti-TNF agents. Sesión de carteles presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. W1320.
5. Keshav S, Johnson D, Schall T, Bekker P. Chemokine receptor antagonist CCX282-B (Traficet-En) maintained remission of Crohn's disease in PROTECT-1 study. Sesión oral presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. 647.
6. Leiper K, Martin K, Ellis A, et al. Randomised placebo-controlled trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. Sesión oral presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. 648.
7. Hanauer SB, Sandborn WJ, Sands BE, et al. A randomized placebo-controlled trial of abatacept for moderately to severely active Crohn's disease. Sesión oral presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. 649.
8. Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, et al. A randomized placebo-controlled trial of MDX-1100 an anti-IP10 antibody for moderately to severely active ulcerative colitis. Sesión oral presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. 711a.
9. Sandborn WJ, Targan SR, Byers VS, et al. Double blind placebo-controlled phase IIB trial of HMPL-004 (andrographis paniculata extract) in active mild to moderate ulcerative colitis. Sesión oral presentada en DDW, 2010, mayo 1-5, Nueva Orleans. 847x.