

Enfermedad de Crohn

Miquel Sans

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS. Barcelona. CIBER Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Madrid. España.

RESUMEN

Un año más, la DDW ha sido el foro en el que se han presentado numerosos estudios relacionados con el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Entre ellos destacan numerosos estudios que contribuirán a conocer mejor la eficacia y el perfil de seguridad de los tres anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral alfa eficaces en tratamiento de la EC: infliximab, adalimumab y certolizumab. Además, se han presentado resultados obtenidos con otras estrategias de tratamiento, como los anticuerpos anti-CD3 o el trasplante de células hematopoyéticas. Si bien no es propiamente un tratamiento, también resultan de gran interés los resultados comunicados por un grupo francés, que demuestran que el consumo de tabaco, incluso en pequeña cantidad, tiene un claro impacto negativo en el curso de la EC. Considerando en general todos los resultados presentados, es inevitable concluir que son necesarios más estudios que permitan la incorporación de nuevos fármacos, contribuyan a definir cómo deben combinarse los fármacos disponibles e investiguen cómo puede lograrse un tratamiento individualizado, basado en factores pronósticos, para mejorar el rendimiento que, en la actualidad, ofrece la terapéutica actual a los pacientes afectados de EC.

Palabras clave: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Tratamiento. Enfermedad de Crohn. Terapia biológica. Infliximab. Adalimumab. Certolizumab.*

ABSTRACT

One more year, Digestive Disease Week 2008 has provided a forum in which multiple studies of Crohn's disease (CD) have been presented. Notable among these were numerous studies that will help to better define the efficacy and safety profile of the three anti-tumor necrosis factor (TNF)- α antibodies effective in the treatment of CD: infliximab, adalimumab and certolizumab. Moreover, the results obtained with other treat-

ment strategies, such as anti-CD3 antibodies and hematopoietic stem cell transplantation, were presented. Although not a treatment as such, the results presented by a French group, demonstrating that even very mild smoking has a negative impact on the course of CD, were of great interest. Overall, all the results presented indicate that further studies are required. Such studies should allow new drugs to be used, help to define how the available drugs should be combined, and investigate how individually-tailored treatment, based on prognostic factors, can be achieved to improve the results currently obtained in the treatment of CD.

Key words: *Inflammatory bowel disease, treatment, Crohn's disease, biological therapy, infliximab, adalimumab, certolizumab.*

INTRODUCCIÓN

En la presente edición de la DDW, celebrada en San Diego, se presentaron numerosos estudios relacionados con el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Considerados de forma individual, probablemente ninguno de ellos alcance la entidad y la repercusión de los estudios, ya clásicos, presentados en otras ediciones de la DDW (ACCENT, CLASSIC, ACT, etc.). No obstante, un buen número de los estudios presentados en esta edición de la DDW están bien diseñados, aportan resultados novedosos y, en definitiva, van a suponer un avance significativo por lo que se refiere al conocimiento de la eficacia y el perfil de seguridad de diversos fármacos utilizados en la EC. A continuación se comentan los estudios que hemos considerado más relevantes, agrupados según el fármaco estudiado.

FÁRMACOS CONTRA EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA

Infliximab

En los últimos años hemos aprendido que la cicatrización de la mucosa es un factor de buen pronóstico para el curso

Correspondencia: Dr. M. Sans.
Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic i Provincial. IDIBAPS.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: msans@clinic.ub.es

de la enfermedad, tanto en pacientes con EC como colitis ulcerosa (CU)¹. En el estudio presentado por el Dr. Schnitzler, se estudió de forma retrospectiva a una cohorte de 614 pacientes de EC consecutivos, tratados con infliximab. Estos pacientes, con una mediana de seguimiento de cerca de 5 años, habían recibido en total más de 8.000 infusiones. Los autores demostraron que los pacientes que recibieron infliximab de forma programada cada 8 semanas lograron una mayor tasa de cicatrización de la mucosa que aquellos que recibieron infliximab de forma esporádica². Este trabajo supone una prueba más de la mayor eficacia del tratamiento sistemático con infliximab cada 8 semanas respecto al uso esporádico de este fármaco.

No se ha demostrado del todo que la aparición en las últimas décadas de nuevas opciones terapéuticas para la EC (inmunosupresores y anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral [anti-TNF]) haya tenido un impacto en la historia natural de la EC reduciendo la necesidad de cirugía. En ese sentido, un trabajo demostró que el incremento exponencial en el uso de inmunosupresores no se había acompañado de una menor tasa de cirugía de la EC en las últimas décadas (si bien muy posiblemente eso se deba a un uso excesivamente tardío de los inmunosupresores)³. En el estudio realizado por el grupo de Leuven, se demuestra que el uso de infliximab resulta en una menor necesidad de cirugía, especialmente cuando se aplica de forma pautada cada 8 semanas. Además, los autores de ese estudio comprobaron que la pérdida de respuesta a infliximab no resulta en un mayor número de cirugías⁴.

Si bien disponemos de estudios que indican que el tratamiento con infliximab durante el embarazo es seguro, la descripción reciente de significativas concentraciones plasmáticas de infliximab en recién nacidos de madres tratadas con él motivó alarma y ha propiciado la recomendación de evitar el tratamiento con infliximab a partir de la semana 30 de gestación. El objetivo del estudio presentado por la Mahadevan et al fue investigar el efecto que tiene la administración de infliximab durante la gestación en la respuesta inmunitaria de los recién nacidos, valorada en 8 casos, mediante la cuantificación de IgA, IgG e IgM y el título de anticuerpos tras vacunación contra el tétanos y *Haemophilus influenzae*. La conclusión de este estudio fue que la mayoría de los recién nacidos expuestos a infliximab desarrollan una adecuada respuesta inmunitaria a las vacunas. Tan sólo se objetivó una leve reducción en la concentración plasmática de IgM, de significado incierto⁵.

El riesgo de que infliximab incremente el número de infecciones graves ha sido siempre motivo de preocupación, aunque en el registro prospectivo americano TREAT el uso de infliximab o de inmunosupresores no se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves ni mayor mortalidad, cosa que sí sucedió con los esteroides⁶. En esta edición de la DDW se presentaron los resultados de un estudio retrospectivo americano que incluyó a cerca de 11.500 pacientes que habían contraído 104 infecciones bacterianas graves. De forma parecida al registro TREAT, el uso de glucocorticoides, solos o junto con infliximab, se relacionó con mayor riesgo de infección bacteriana grave. En cambio, ningún paciente tratado únicamente con infliximab tuvo dicha

complicación. Esos resultados, junto con los previamente disponibles, confirman que es el uso de esteroides, y no el de infliximab, lo que incrementa el riesgo de infecciones graves⁷.

Otro aspecto fundamental, dentro del perfil de seguridad de infliximab y otros fármacos anti-TNF, es la posibilidad de que se incremente el riesgo de neoplasias, en especial linfomas. El Dr. Siegel presentó los resultados de un metaanálisis cuyo objetivo era definir el efecto de los fármacos anti-TNF en el riesgo de linfoma no hodgkiniano. Ese metaanálisis reunió 26 estudios publicados, que incluían a 8.843 pacientes con EC (más de 18.000 pacientes/año). Se identificaron 10 casos de linfoma no hodgkiniano, lo que supuso una tasa de 5,5/10.000 pacientes/año para los pacientes tratados con fármacos anti-TNF. Comparado con la frecuencia esperada de linfoma no hodgkiniano, proporcionaba una tasa de 2,88 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,19-6,50). Los autores concluyen que esta mayor incidencia en los pacientes expuestos a tratamiento anti-TNF puede deberse a una mayor gravedad de la EC, el propio tratamiento anti-TNF u otras causas⁸.

Adalimumab

Adalimumab es un fármaco aprobado por la EMEA y la FDA para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con EC activa. La eficacia y la seguridad del tratamiento con adalimumab se demostraron, fundamentalmente, mediante los estudios CLASSIC I, CHARM y GAIN^{9,10}. En la última edición de la DDW se presentó el seguimiento a largo plazo de dos de estos estudios. El trabajo realizado por Pannaccione et al¹¹ analiza la evolución seguida por los 310 pacientes con EC incluidos en la extensión abierta del estudio GAIN, dirigido a pacientes en que infliximab había fracasado. La tasa de remisión en los pacientes que habían respondido inicialmente a adalimumab fue del 57% a los 6 meses y del 40% a los 12 meses.

De forma parecida, se han presentado también los resultados correspondientes al seguimiento abierto de 467 pacientes, una vez finalizado el estudio CHARM, estudio de inducción y mantenimiento de la remisión de la EC con adalimumab¹⁰. Cabe destacar que el 77% de los pacientes que al finalizar el estudio CHARM se encontraban en remisión se mantenían en remisión completa a los 12 meses de seguimiento abierto¹².

Los resultados de esos dos estudios claramente indican que adalimumab es un fármaco eficaz en el tratamiento a largo plazo de los pacientes con EC.

Certolizumab

El estudio Wellcome probablemente sea el trabajo más relevante de la DDW 2008 en lo que al tratamiento de la EC se refiere. El objetivo de ese estudio fue evaluar la utilidad del certolizumab en el tratamiento de pacientes con EC que no habían tolerado el infliximab o éste había fracasado. Un

total de 539 pacientes fueron incluidos en el estudio. En una primera fase abierta, de inducción de la remisión, los pacientes recibían 3 dosis de certolizumab (400 mg) a las semanas 0, 2 y 4. Después, en la semana 6, se los aleatorizó para recibir certolizumab cada 2 semanas o placebo y se los siguió hasta la semana 26. Se dispone únicamente de los resultados de inducción de la remisión. Se obtuvo respuesta en el 62% y remisión en el 39% de los pacientes en la semana 6. Estas cifras, muy parecidas a las obtenidas en el estudio Precise 1, indican que la exposición previa a infliximab o la ausencia de respuesta a dicho fármaco no influyen en la eficacia de certolizumab en la EC¹³.

En otro estudio, Lichtenstein et al estudiaron la seguridad de certolizumab. Para ello recogieron a todos los pacientes expuestos a certolizumab en los 6 ensayos clínicos realizados con este fármaco. En un total de 1.313 pacientes, que suponían más de 1.000 pacientes/año de tratamiento, no hubo relación entre la aparición de efectos adversos y la duración del tratamiento con certolizumab. La tasa de efectos secundarios fue ligeramente superior en los pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitante, pero no hubo diferencias en la frecuencia de neoplasias (incluido linfoma), tuberculosis, insuficiencia cardíaca o hepática y muerte entre los pacientes que recibían tratamiento inmunosupresor concomitantemente y los que no¹⁴.

OTRAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

Anticuerpos anti-CD3

NI-0410 es un anticuerpo 100% humano dirigido contra el antígeno de superficie linfocitario CD3. En un estudio piloto¹⁵, se aleatorizó a un total de 40 pacientes con EC activa demostrada por CDAI > 220, PCR elevada y actividad endoscópica de la EC, para que recibieran diferentes dosis de NI-0401 o placebo. En cuanto a la seguridad del fármaco, todos los pacientes tratados con NI-0401 presentaron al menos un síntoma de «reacción relacionada con la infusión» (cefalea, náuseas, vómitos, escalofríos, diarrea, etc.), cosa que sólo sucedió en el 57% de los pacientes tratados con placebo. No hubo efectos secundarios graves. Tampoco se detectó anticuerpos anti-NI-0401 en los meses siguientes. Por lo que respecta a la eficacia, los pacientes tratados con NI-0401 presentaron tasas superiores de respuesta y mejoría endoscópica. Los datos del estudio piloto indican que este nuevo anticuerpo anti-CD3 es un fármaco seguro y potencialmente útil para el tratamiento de la EC, si bien produce de forma constante síntomas leves relacionados con la infusión.

OTROS TRATAMIENTOS

Trasplante de médula ósea

El trasplante de células hematopoyéticas del propio paciente se ha utilizado para tratar a pacientes con EC excepcionalmente grave, en los que han fracasado todas las estrate-

gias de tratamiento convencional y en los casos con dificultades para realizar un tratamiento quirúrgico (p. ej., EC muy extensa). En esta edición de la DDW se presentó la que hasta la actualidad es la serie más numerosa de pacientes con EC sometidos a trasplante. Este estudio abierto incluyó a 21 pacientes con EC de difícil manejo. Se pudo practicar el procedimiento a todos ellos. La mortalidad fue nula y no hubo infecciones graves relacionadas con el procedimiento. La mejoría fue rápida tras el trasplante, de forma que en la mayoría de los casos el dolor abdominal y la diarrea mejoraron antes del alta hospitalaria. De los 21 pacientes, 9 han presentado una recidiva tras el trasplante, de los que 5 han requerido cirugía por no responder al tratamiento médico. Otros 3 pacientes requirieron cirugía por estenosis o fístula colovesical. En el momento del análisis, 18 de los 21 pacientes se hallaban en remisión, con un CDAI > 150, y no precisaban esteroides. El estudio confirma que el trasplante de células hematopoyéticas del propio paciente es una alternativa para tratar a los afectados de EC de difícil manejo. El tratamiento es seguro y logra una rápida mejoría en la mayoría de los pacientes. No obstante, algunos presentan recidivas¹⁶.

Tabaco

Si el posible efecto nocivo del tabaco en el curso de la EC actualmente es motivo de controversia, todavía lo es más en el caso de pacientes que fuman pocos cigarrillos al día. Por este motivo, el grupo de Jacques Cosnes llevó a cabo un estudio retrospectivo, que incluyó a 3.100 pacientes con EC, sobre la relación entre la magnitud del hábito tabáquico y el curso clínico de la EC.

Ese trabajo demuestra que fumar poco, aunque sólo sea entre 1 y 10 cigarrillos/día, se acompaña de un peor curso de la EC. Así, los pacientes que tienen un hábito tabáquico «leve» (1-10 cigarrillos/día) tuvieron más brotes y requirieron con mayor frecuencia cirugía que los pacientes que nunca habían fumado. En segundo lugar, el estudio demostró que hay una relación directa entre la dosis de tabaco y el número de brotes y la necesidad de cirugía en la EC¹⁷.

CONCLUSIONES

Los resultados de los estudios presentados en esta edición de la DDW demuestran que estamos todavía muy lejos de disponer de un tratamiento óptimo para la EC. La terapia biológica y, de ésta, los anticuerpos anti-TNF han supuesto una verdadera revolución en el tratamiento y el manejo de la EC. No obstante, debe de tenerse en cuenta que los pacientes que logran inducir y mantener la remisión de su enfermedad 1 año después de haber iniciado el tratamiento con infliximab, adalimumab o certolizumab no superan el 30%. ¿Qué podemos ofrecer al 70% restante? Queda mucho camino por recorrer, de forma que serán precisos nuevos estudios sobre la posible utilidad de la combinación de fármacos biológicos (utilizando simultáneamente, por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF y un fármaco dirigido

contra una molécula de adhesión), para definir qué nuevos fármacos pueden incorporarse al arsenal contra la EC y averiguar si es posible realizar un tratamiento individualizado utilizando factores predictivos de la respuesta a cada uno de los fármacos disponibles.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, Vatn MH; IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. *Gastroenterology*. 2007;133:412-22.
2. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, et al. Maintenance Q8 therapy of Crohn's disease with infliximab is associated with endoscopic mucosal healing in the long-term. *Gastroenterology*. 2008;134:A133.
3. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*. 2005;54:237-41.
4. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Noman M, Van Assche G, Hoffman I, et al. Infliximab therapy for refractory Crohn's disease decreases the long-term need for bowel surgery. *Gastroenterology*. 2008;134:A134.
5. Mahadevan U, Kane SV, Church JA, Vasiliauskas EA, Sandborn WJ, Dubinsky MC. The effect of maternal peripartum infliximab use on neonatal immune response. *Gastroenterology*. 2008;134:A69.
6. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;5:621-30.
7. Bressler B, Korzenik JR, Canning C, Solomon D, Schneeweiss S. Infliximab use in patients with inflammatory bowel disease and the risk of serious bacterial infections. *Gastroenterology*. 2008;134:A144.
8. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE. Risk of lymphoma associated with anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134:A144.
9. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130:323-33.
10. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, 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. Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens G, Enns RA, Wolf DC, Lomax K, et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active Crohn's disease after infliximab failure: 1-year follow-up of Gain trial. *Gastroenterology*. 2008;134:A133.
12. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens G, Lomax KG, et al. Adalimumab maintains long-term remission in moderately to severely active Crohn's disease patients through 2 years. *Gastroenterology*. 2008;134:A134.
13. Vermeire S, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Mitchev K, Fedorak R, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease who previously lost response or were intolerant to infliximab: open-label induction preliminary results of the Wellcome study. *Gastroenterology*. 2008;134:A67.
14. Lichtenstein GR, Colombel JF, Bloomfield R, Sandborn WJ. Long-term safety of an anti-TNF drug by duration of exposure compared to non-anti-TNF exposed patients with Crohn's disease: Novel data from the certolizumab pegol development program. *Gastroenterology*. 2008;134:A68.
15. Van der Woude CJ, Stokkers PC, Van Bodegraven AA, Van Assche G, Hebdza Z, Paradowski L, et al. Safety profile and signal of efficacy of a non-Fc γ -binding, fully human anti-CD3 monoclonal antibody in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of a phase I/IIa, double blind, placebo-controlled, randomized, dose escalation study. *Gastroenterology*. 2008;134:A67.