

# Tratamiento con agentes anti-TNF $\alpha$ en la enfermedad de Crohn: ¿qué fármaco debemos utilizar y cuándo?

Fernando Gomollón,<sup>1</sup> Santiago García López<sup>2</sup>

<sup>1</sup> CIBERehd. IACS. Servicio de Aparato Digestivo; Hospital Universitario Lozano Blesa. Facultad de Medicina. Zaragoza, España

<sup>2</sup> CIBERehd. IACS. Servicio de Aparato Digestivo; Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza, España

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38:133-145

## Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es, a menudo, de muy difícil tratamiento. Desde hace ya 10 años disponemos de los agentes "biológicos" para su tratamiento. Aunque hay muchos fármacos en desarrollo, sólo dos agentes anti-TNF han alcanzado el mercado (infliximab y, recientemente, adalimumab), y es posible que en 2008 se disponga de un tercero (certolizumab). Un análisis de la evidencia disponible sugiere que los tres agentes son eficaces en obtener la inducción y mantener la respuesta, y en menor grado, la remisión de la inflamación. El infliximab ha demostrado, además, ser útil en la enfermedad fistulizante, y datos preliminares sugieren que adalimumab y, posiblemente, certolizumab también lo son. El costo y la preocupación por la seguridad a largo plazo limitan la aplicabilidad de estos agentes en la práctica, y en este momento parece esencial una buena selección del paciente a tratar, con un estricto seguimiento de las Guías Clínicas para maximizar el beneficio y minimizar los riesgos. Se ha sugerido que estos fármacos deberían aplicarse en estadios más precoces de la enfermedad, pero los datos son todavía muy preliminares en este punto. El uso de los agentes "biológicos" puede cambiar en los próximos 10 años de forma espectacular el tratamiento de la EC.

**Palabras claves:** enfermedad de Crohn, infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, biológicos.

## Treatment with anti-TNF $\alpha$ agents in Crohn's disease: what drug we have to use and when?

### Summary

*Crohn's disease (CD) is often very difficult to treat. Al-*

*most ten years ago "biologic" agents were introduced in the armamentarium to control CD. Although there are many new drugs in the pipeline, only two anti-TNF agents have been released to the market (infliximab and, recently, adalimumab) and probably in 2008 certolizumab will be approved. A review of available evidence suggests that the three antibodies are effective in the induction and maintenance of response, and (to a lesser extent) remission. Infliximab has been very useful in fistulizing disease, and preliminary data do suggest that adalimumab and certolizumab will be also. Cost and long-term safety limit the use of these agents in daily practice. To maximize benefits and minimize risks, good patient selection and strict adherence to Clinical Guidelines seem the key points. It has been suggested that these drugs should be used in early disease to avoid progression, but current data are very scarce to generalize this recommendation. In anycase, we think that the use of "biologics" will provoke a dramatic change in CD treatment in the next 10 years.*

**Key words:** crohn's disease, infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, biologics.

La eficacia del tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn (EC) es limitada. Así, en el caso de brote agudo, los esteroides, considerados como el tratamiento de referencia, sólo controlan adecuadamente aproximadamente 2/3 de enfermos,<sup>1</sup> mientras que los inmunomoduladores no sirven por su lentitud de acción. En el caso del mantenimiento de la remisión, la situación no es mucho mejor de forma que los inmunomoduladores, los fármacos más eficaces, la mantienen en menos de 50 %<sup>2</sup> y los esteroides simplemente no funcionan.<sup>3</sup> Además, estos fármacos presentan importantes efectos secundarios que limitan su uso. Los esteroides siempre

**Correspondencia:** Fernando Gomollón  
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa". Avenida San Juan Bosco 15. Zaragoza 50009, España  
E-mail: fgomollon@gmail.com

producen toxicidad importante si se emplean durante períodos prolongados y la azatioprina no será tolerada ya en su inicio por un 15% a un 30% de los pacientes. Por tanto, los fármacos "clásicos" no pueden impedir en muchas ocasiones las consecuencias más graves de la EC: ingresos hospitalarios, complicaciones y cirugía (20% en los 3 años del diagnóstico,<sup>4</sup> 70% a los 15 años del diagnóstico).<sup>5</sup> Las repercusiones sociales y económicas son especialmente importantes al afectar, sobre todo, a personas jóvenes en edad fértil y productiva.

En este contexto la aparición hace casi 10 años de infliximab, el primer agente "biológico" para el tratamiento de la EC, supuso un gran cambio que ha revolucionado el tratamiento de muchos de estos pacientes.<sup>6</sup> Sin embargo, hay que tener presente también el "yan": los efectos adversos pueden ser muy graves y el costo directo es muy alto. El desarrollo de los "agentes biológicos" ha sido posible gracias a un mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad y al espectacular avance de la biotecnología que permite sintetizar verdaderos agentes de diseño con gran especificidad de acción. Las estrategias / líneas de terapia biológicas diferentes que son objeto de investigación se expresan en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Líneas y estrategias de investigación de tratamientos biológicos en la enfermedad de Crohn.

Diversas estrategias de los tratamientos biológicos en la enfermedad de Crohn	
Inhibición de citoquinas proinflamatorias	Infliximab Adalimumab Certolizumab
- Anti-TNF	
Inhibición de las moléculas de adhesión selectivas	
- Integrinas $\alpha 4$	Natalizumab
- Integrinas $\alpha 4 \beta 7$	MLN-02
Otros biológicos anti citoquinas	
- Anti-IL12	ABT-874
- Anti-interferon gamma ( )	Fontolizumab
- Anti-receptor de IL6	Tocilizumab
Activación células T	
- Anti-IL2 receptor	Basiliximab visilizumab
- Anti-CD3	
Estímulo de la respuesta innata	
- Estimulador de colonias monocito-macrófago	Sargramostin
Citoquinas anti-inflamatorias	IL-10

De todas ellas la única que es ya una realidad en la práctica clínica es la terapia biológica dirigida a bloquear el TNF $\alpha$ . Durante este año se ha sumado al infliximab un nuevo agente autorizado tanto por la FDA en EE.UU como por la EMEA en Europa, el adalimumab; y parece muy probable que en un plazo breve se autorice el uso de certolizumab, ya disponible bajo uso compasivo. En esta revisión narrativa intentaremos responder de la forma más concreta posible a dos preguntas muy relevantes en la práctica clínica sobre el empleo de estos biológicos: qué anti-TNF $\alpha$  debemos emplear y cuándo lo debemos hacer en pacientes con EC.

### Agentes anti-TNF $\alpha$ : aspectos generales

Hay varios agentes anti-TNF desarrollados, pero sólo tres son los que se han mostrado eficaces en la EC: infliximab, adalimumab y certolizumab. Su estructura molecular es diferente. El infliximab y el adalimumab son anticuerpos monoclonales completos que se diferencian porque el primero es quimérico (75% humano, 25% murino) y el segundo completamente "humano". El certolizumab es un fragmento Fab específico también contra el TNF $\alpha$ , unido a dos moléculas de polietilenglicol.

Todos ellos comparten un mecanismo de acción general que consiste en unirse al TNF $\alpha$ , tanto al soluble como al que se encuentra en la membrana plasmática, inhibiendo por ello su acción proinflamatoria directa y la mediada por la inducción de otras citocinas (fundamentalmente la IL-6).<sup>7</sup> Este mecanismo no es el único y ni siquiera sabemos realmente si es el principal responsable de su eficacia. Además de este efecto común, estos agentes ejercen otras funciones potencialmente antiinflamatorias diferenciadas. En este sentido, infliximab y adalimumab son capaces de inducir apoptosis en diferentes tipos celulares. El mecanismo por el que producen apoptosis puede ser doble, por una parte dependientes de caspasas y por otra mediante citotoxicidad por complemento y anticuerpos.<sup>8</sup> Certolizumab, aunque aparentemente es más potente en cuanto a su bloqueo del TNF $\alpha$ , no induce apoptosis dependiente de anticuerpos o complemento, al menos en un modelo en monocitos, posiblemente porque carece de la fracción cristalizable (Fc) necesaria para fijar el complemento.<sup>9</sup>

## ¿Qué anti-TNF $\alpha$ debemos utilizar en la EC?

Indudablemente la eficacia y seguridad son factores esenciales a la hora de tomar una decisión, pero también debemos considerar otros aspectos relevantes, como son la posible inmunogenicidad, vía de administración (preferencias del paciente), costo-beneficio, rapidez de acción e incluso nuestra experiencia con el uso del agente. A continuación revisaremos los aspectos más importantes.

### Eficacia

En la Tabla 2 se exponen los ensayos clínicos más importantes. Teniendo en cuenta los resultados de estos ensayos analizaremos la eficacia de cada uno de estos agentes en los diferentes escenarios clínicos prácticos. Hay que señalar que además de estos datos hay otros no controlados, especialmente abundantes con infliximab, pero también empiezan a aparecer con adalimumab, que confirman la eficacia de estos agentes.

**Tabla 2.** Ensayos clínicos más importantes de los diferentes agentes anti-TNF $\alpha$  en la enfermedad de Crohn.

Agente		Inducción	Mantenimiento
Infliximab	Luminal	Targan et al. NEJM 1997	ACCENT I (Hanauer et al. Lancet 2002)
	Fistulosa	Present et al. NEJM 1999 Rutgeerts et al. Gastroenterology 1999	ACCENT II (Sands et al. NEJM 2004)
Adalimumab	Luminal	CLASSIC I (Hanauer et al. Gastroenterology 2006)	CHARM (Colombel et al. Gastro 2007)
		GAIN (Sandborn Ann Intern Med 2007)	CLASSIC II (Sandborn et al. Gut, on line)
	Fistulosa	No estudios específicos (si sub-análisis del estudio CHARM y series abiertas)	
Certolizumab	Luminal	PRECISE 1 (Sandborn et al. NEJ Med 2007)	PRECISE 1 (Sandborn et al. NEJ Med 2007)
		Schreiber et al. Gastro 2005	PRECISE 2 Schreiber et al. NEJ Med 2007
	Fistulosa	No estudios específicos	

### a) Enfermedad luminal

#### a.1) Inducción de la remisión:

##### a.1.1) Infliximab

En la inducción de la remisión uno de los estudios más importantes es el de Targan.<sup>10</sup> Se trata de un ensayo doble ciego, randomizado y controlado con placebo en el que 108 pacientes con EC moderada a grave (CDAI >220), muchos de ellos refractarios a tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores, son tratados con infliximab 5, 10 ó 20 mgr/kg o placebo, una única dosis. Se evalúa la respuesta a las 4 semanas, analizando remisión (CDAI < 150) y respuesta clínica (descenso del CDAI de al menos 70 puntos). La tasa de respuesta clínica a las 4 semanas fue del 65% en los pacientes tratados con infliximab (81%, 50% y 64% en los grupos 5, 10 y 20 mgr/kg) frente a un 17% en los tratados con placebo. Sin embargo, las tasas de remisión clínica son inferiores, concretamente al 33% en el grupo infliximab y 4% en el grupo placebo. Trabajos posteriores vuelven a demostrar de forma firme la eficacia del fármaco en la inducción de la remisión de la EC inflamatoria, entre ellos la fase abierta del estudio ACCENT I<sup>11</sup> (véase descripción detallada más adelante). Si bien este estudio está diseñado para la valoración de la eficacia del infliximab en el mantenimiento de la respuesta inducida por este agente, incluye una fase previa no controlada de inducción de respuesta. En esa fase 580 pacientes con EC activa de moderada a grave son tratados con una única dosis de infliximab 5 mgr/kg. Aquellos enfermos que responden al tratamiento en la semana 2 (se definió respuesta como el descenso del CDAI de al menos 70 puntos y remisión como un CDAI <150) entran en el estudio propiamente dicho, siendo aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento con infliximab o placebo en las semanas 2, 6 y cada 8 semanas posteriormente. El 58% (335/573) de pacientes tratados en la fase abierta (una única infusión de infliximab, 5 mgr/Kgr) respondieron. El diseño del estudio permite además comparar la eficacia de la inducción de una dosis única frente a 3 dosis (semanas 0, 2 y 6), siendo ésta superior: en la semana 10 el 52% de pacientes que había recibido una dosis respondieron frente al 65% de los que habían recibido 3 dosis ( $p < 0,035$ ). Actualmente esta es la pauta de inducción recomendada.

Además de estos datos controlados o de fase previa a ensayo controlado, disponemos de muchos otros datos abiertos que muestran tasas de eficacia

similar. La amplia experiencia del fármaco confirma los resultados de los ensayos clínicos.

#### a.1.2) Adalimumab

Dos son los ensayos que evalúan su eficacia en la inducción de la remisión. El primero de ellos, el estudio CLASSIC I,<sup>12</sup> analiza la respuesta a adalimumab en pacientes con EC activa luminal, todos ellos sin tratamiento previo con fármacos anti-TNF. Se incluyen 299 pacientes que son aleatorizados y reciben dos dosis (semanas 0 y 2), bien de placebo o bien de adalimumab, en una de las siguientes pautas (semana 0/semana 2, en mgr): 160/80, 80/40 ó 40/20. Se evalúa la respuesta al tratamiento en la semana 4, analizando la tasa de remisión (CDAI < 150) y respuesta clínica, definida en este caso como el descenso de CDAI de 70 ó 100 puntos. La tasa de remisión obtenida en la semana 4 es la siguiente: placebo 12%, grupo 160/80 36%, y grupo 80/40 24% ( $p < 0,004$  en las comparaciones con placebo).

Además, aunque no son datos controlados, la fase abierta del estudio CHARM<sup>13</sup> confirma la eficacia en la inducción de la remisión con adalimumab (véase más adelante). En este ensayo la tasa de respuesta clínica (descenso del CDAI de 70 puntos) que se obtuvo en la fase abierta fue del 58%.

Existen además algunos datos más procedentes de series abiertas que confirman la eficacia del fármaco.

#### a.1.3) Certolizumab

Es el tercer agente anti-TNF que se ha mostrado eficaz en ensayos clínicos en fase III en la EC, y por los datos obtenidos es previsible su aprobación por las autoridades reguladoras en los próximos años. Prácticamente todos los datos son en patrón inflamatorio y no disponemos apenas de información sobre su eficacia en la enfermedad fistulosa.

El primer estudio fase 2 fue publicado por Schreiber.<sup>14</sup> Incluyó 292 pacientes con EC moderada a grave que fueron randomizados a recibir placebo o 100, 200 ó 400 mgr de certolizumab a las semanas 0, 4 y 8. La eficacia se evaluó a la semana 12, analizando la remisión completa (CDAI < 150) y la respuesta clínica (definida como descenso del CDAI al menos de 100 puntos). Aunque en la semana 12 la dosis de 400 mgr fue superior a todas las demás dosis y a placebo, no alcanzó la significación estadística. Un análisis posterior demostró que la significación sí se alcanzaba en el grupo de enfermos con PCR elevada. Posteriormente se han publicado dos estudios muy relevantes, uno de los

cuales evalúa la inducción y el mantenimiento. Se trata del estudio PRECiSE 1,<sup>15</sup> en el que 662 pacientes con EC moderada a grave, estratificados según la PCR son aleatorizados a recibir 400 mgr de certolizumab o placebo en las semanas 0, 2 y 4, y cada 4 semanas posteriormente. Se evalúa la eficacia a las 6 y 26 semanas. El estudio incluye tanto pacientes que habían recibido infliximab (28%) como otros que no, aunque no eran no respondedores primarios a este fármaco. Las variables principales de respuesta son la remisión (CDAI < 150) y la respuesta clínica (descenso del CDAI de al menos 100 puntos) en la semana 6 y en ambas 6 y 26 semanas. El tratamiento con certolizumab se mostró modestamente más eficaz que placebo tanto en inducir respuesta (semana 6) como en mantenerla (semana 6 y 26). Así, en la semana 6 la tasa de respuesta con certolizumab fue del 35% mientras que con placebo fue del 27% ( $p=0,02$ ). La eficacia mostrada por certolizumab en este ensayo es modesta, algo muy difícil de interpretar, aunque desde luego llama poderosamente la atención la gran respuesta al placebo. Cabe destacar que la respuesta clínica obtenida por certolizumab era rápida (ya se observaba en la semana 2) e independiente del nivel de PCR o del uso concomitante de inmunomoduladores. Certolizumab se mostró también eficaz (aunque en menor grado) en los pacientes que había recibido previamente infliximab. En este trabajo es que certolizumab fue modestamente más eficaz que placebo en obtener la respuesta en semanas 6 y 26, aunque no en obtener la remisión.

#### a.2) Mantenimiento de la remisión:

##### a.2.1) Infliximab

El trabajo inicial que demuestra la eficacia de infliximab en el mantenimiento es un estudio de Rutgeers,<sup>16</sup> continuación del estudio previo de Targan. Los pacientes que habían respondido en ese trabajo previo ( $n=73$ ) fueron randomizados a recibir placebo o infliximab 10 mgr/kg, 4 dosis más (semana 12 y cada 8 semanas) hasta la semana 36, siendo evaluada la respuesta en la semana 44. Mientras el tratamiento con las infusiones periódicas de infliximab era capaz de mantener la respuesta en el 62% de los pacientes (23/37), los pacientes tratados con placebo la perdían de forma gradual de forma que en la semana 44 sólo el 36% (13/36) mantenían la remisión ( $p < 0,001$ ). Después de este trabajo se llevó a cabo el estudio ACCENT I, trabajo mucho más amplio y que confirmó de forma clara la eficacia de

infliximab en el mantenimiento de la remisión en la EC luminal.<sup>11</sup> En este trabajo, como hemos reseñado más arriba, 580 pacientes con EC activa de moderada a grave son tratados de forma abierta con una única dosis de infliximab 5 mgr/kg. 335 pacientes responden en la semana 2 (descenso del CDAI de al menos 70 puntos) y entran en el estudio. Son esos pacientes los que entran en el estudio y en los que se analiza la eficacia. Se completan las 3 dosis de inducción (con placebo o infliximab) y posteriormente reciben infliximab (5 ó 10 mg/kg) o placebo cada 8 semanas. La tasa de mantenimiento de la remisión en los tres grupos fue del 17% (placebo), 43% (grupo 5 mgr/kg) y 53% (grupo 10 mgr/kg). Así, tanto en la semana 30 como en la semana 54, casi el doble de pacientes tratados con infliximab mantienen la remisión con respecto a los tratados con placebo. También se demostró un claro efecto ahorrador de esteroides. Aquellos pacientes respondedores a la fase abierta asignados al grupo placebo como mantenimiento que presentaron recidiva se les ofreció la posibilidad de recibir tratamiento episódico con infliximab. El análisis de estos subgrupos demostró que el tratamiento programado cada 8 semanas es superior al tratamiento a demanda, episódico.

#### a.2.2) Adalimumab

Dos ensayos han evaluado la eficacia de adalimumab para el mantenimiento de la remisión de la EC. Este es el estudio CLASSIC II,<sup>17</sup> que es una continuación del CLASSIC I. Incluye a aquellos pacientes que obtienen la remisión en dicho estudio y la mantienen tras dos nuevas dosis de 40 mgr a intervalos de dos semanas. En ese momento los 55 pacientes en remisión entran en el estudio CLASSIC II. Son aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con placebo o adalimumab 40 mgr cada dos semanas o adalimumab 40 mgr semanales. Se analiza la eficacia en la semana 56. En esos momentos se mantenía la remisión en el 44% del grupo placebo, en el 79% de adalimumab cada 2 semanas y en el 83% de adalimumab semanal ( $p < 0,05$  de grupos de adalimumab frente a placebo). Más importante, sobre todo por el gran número de enfermos incluidos, es el estudio CHARM.<sup>13</sup> Es un trabajo fase III que engloba 854 pacientes, algunos de los cuales habían recibido infliximab, aunque excluye a respondedores primarios a este agente. Los 854 pacientes son tratados con adalimumab 80/40 (semanas 0 y 2) y se analiza la respuesta en la semana 4, definiéndola como el descenso del CDAI respecto al ba-

sal de al menos 70 puntos. El 58% de los pacientes respondieron (499) y son randomizados a recibir placebo, adalimumab 40 mgr/semanales o cada dos semanas durante un año. Se evalúa la respuesta a la semana 56. En ese momento las tasas de mantenimiento de la remisión son: placebo 12%, adalimumab semanal 41% y adalimumab cada dos semanas 36%. Estas tasas de respuesta eran ligeramente superiores entre los pacientes que no habían recibido previamente infliximab (48%) frente a los que lo habían recibido (34% de remisión). Se evidencia además el efecto ahorrador de esteroides, de tal manera que en la semana 56 se encuentran en remisión sin esteroides el 6% del grupo placebo, el 23% de adalimumab semanal y el 29% de adalimumab cada dos semanas.

#### a.2.3) Certolizumab

El estudio de mantenimiento más importante es el PRECiSE 2.<sup>18</sup> Este trabajo evalúa la eficacia del certolizumab en el mantenimiento una vez obtenida la remisión con este fármaco. Consta así, como los estudios de mantenimiento con los otros agentes, de una fase de inducción abierta en la que los pacientes reciben el fármaco y aquellos que responden son posteriormente randomizados a tratamiento de mantenimiento con certolizumab o placebo. Así, 668 pacientes reciben en las semanas 0, 2 y 4, 400 mgr de certolizumab. Los pacientes que responden (descenso del CDAI en al menos 100 puntos) en la semana 6 (428, es decir el 64%) son aleatorizados a recibir placebo ( $n = 212$ ) o certolizumab ( $n = 216$ ) 400 mgr cada 4 semanas. Se evalúa la respuesta a la semana 26. Se estratificaba a los pacientes según la PCR y el estudio incluía pacientes que habían recibido infliximab (no a no respondedores primarios). Las tasas de remisión en la semana 26 fueron del 47,9% en el grupo certolizumab y del 28,6% en el grupo placebo. No se evalúa de forma específica el ahorro de esteroides. Además del estudio PRECiSE 2, el estudio PRECiSE 1 también da datos sobre el mantenimiento. En la semana 6 y 26 el grupo tratado con certolizumab mantenía la respuesta en el 23% y el grupo tratado con placebo en el 16% ( $p = 0,02$ ). Sin embargo, las tasas de remisión no eran superiores significativamente en los grupos certolizumab y placebo. A la hora de interpretar sus datos hay que tener presente que los pertenecientes a la semana 26 son diferentes a los de otros ensayos de mantenimiento, dado que no se selecciona previamente a los pacientes respondedores por fase abierta previa.

**b) Enfermedad fistulizante**

El primer trabajo que evalúa la eficacia de infliximab en la EC fistulosa es el estudio de *Present*.<sup>19</sup> Se trata además del primer estudio controlado que demostró la eficacia de un fármaco en el tratamiento de las fistulas de la EC. El estudio incluye 94 pacientes con EC y fistulas enterocutáneas (la mayoría perianales) que son randomizados a recibir tratamiento con placebo o infliximab 5 ó 10 mgr, 3 dosis (0, 2 y 6). Se considera respuesta al tratamiento como la ausencia de drenaje en al menos el 50% de las fistulas activas en el momento previo al tratamiento y respuesta completa a la ausencia de drenaje de todas ellas en dos visitas consecutivas. Se obtiene respuesta parcial en el 26% del grupo placebo frente al 68% y 56% en los grupos tratados con infliximab 5 y 10 mgr/kg, y completa en el 13%, 55% y 38% respectivamente ( $p < 0,005$  en las comparaciones con placebo). En aquellas fistulas en las que se obtuvo el cierre completo de las mismas el tiempo medio que duraron cerradas (sin tratamiento de mantenimiento con infliximab) fue de 3 meses. El estudio que confirmó la eficacia de infliximab en el mantenimiento de la respuesta obtenida por este mismo agente en la EC fistulosa es el ACCENT II.<sup>20</sup> Se trata de un estudio amplio que también incluye una fase previa abierta en la que 306 pacientes con EC fistulosa son tratados con 3 dosis de infliximab 5 mgr/kg en semanas 0, 2 y 6. Aquellos pacientes que habían respondido de forma completa o parcial en la semana 14 (68%) inician la fase controlada del ensayo y son randomizados a recibir mantenimiento con o infliximab cada 8 semanas. La variable principal de respuesta fue el mantenimiento de la remisión en la semana 54. En esa semana el 36% de los pacientes tratados con infliximab cada 8 semanas se mantenía en remisión frente al 19% del grupo tratado con placebo. En ese momento y en esos grupos la tasa de respuesta (CDAI descenso de al menos 70 puntos) era del 46 y 23% respectivamente. El tiempo medio de pérdida de la respuesta inicial obtenida con infliximab fue de 40 semanas en el grupo tratado con infliximab y de 14 en el grupo placebo.

Merece la pena hacer un comentario específico sobre otros tipos de fistulas diferentes a las perianales. Los datos disponibles son menores y casi todos con infliximab. En un análisis *post-hoc* del estudio ACCENT II se analiza la eficacia de infliximab en las fistulas rectovaginales.<sup>21</sup> De las 138 mujeres randomizadas en el estudio, 25 de ellas tenían fistulas rec-

tovaginales drenando (18,1%) en ese momento. Tras la inducción con 3 dosis (semanas 0, 2 y 6, infusiones de 5 mgr/kg) se obtiene el cierre completo de las fistulas (semana 14) en el 64,8% de los casos. En caso de respuesta son tratadas con placebo o infliximab cada 8 semanas. Aquellas que son tratadas con infliximab duran más cicatrizadas (media de pérdida de respuesta semanas 46) que si lo son con placebo (media 33 semanas). Infliximab es eficaz en cierre y mantenimiento de las fistulas rectovaginales. Otro estudio, de pequeño tamaño y observacional, analiza la eficacia de infliximab en el cierre de fistulas diferentes a la perianales. Incluye a 60 pacientes y evidencia la eficacia de infliximab en otros tipos de fistulas, aunque inferior a la descrita en las perianales.<sup>22</sup>

Respecto a adalimumab, no disponemos de estudios controlados diseñados específicamente para analizar su eficacia en la patología fistulosa de la EC. Los datos que disponemos proceden básicamente de subanálisis de los resultados del estudio CHARM, donde las cifras de eficacia son superponibles a las obtenidas con infliximab. Concretamente, de los 499 pacientes que son randomizados en el momento basal 64 de ellos tenían fistulas que drenaban, sobre todo perianales. De estos pacientes en la semana 56 habían cicatrizado completamente todas las fistulas en el 13% de los pacientes tratados con placebo y el 33% de los pacientes tratados con adalimumab.

Sobre certolizumab no hay datos suficientes. Específicamente en el PRECiSE 2 sólo el 14% de los pacientes incluidos tenían fistulas. Además, el trabajo no está diseñado para ello, por lo que no es posible extraer conclusiones firmes.

**c) Pérdida de respuesta o desarrollo de intolerancia a infliximab**

Disponemos de bastante evidencia que demuestra que adalimumab es eficaz en esta situación. Así, hay un ensayo clínico de inducción de respuesta (estudio GAIN)<sup>23</sup> que evalúa específicamente a este grupo de enfermos. Incluye 325 pacientes con EC moderada a grave, respondedores previos a infliximab que han perdido la respuesta o que han presentado intolerancia al fármaco. Los pacientes son distribuidos al azar en grupos para recibir placebo o adalimumab 160/80 (semanas 0 y 2). Se analiza la eficacia a las 4 semanas, siendo la variable principal de respuesta la remisión clínica (CDAI < 150) y secundaria la respuesta clínica (descenso del CDAI en al menos 70 ó 100 puntos). Adalimumab se mostró eficaz en estos pacientes, de forma que en la semana 4

aquellos tratados con adalimumab obtuvieron la remisión 3 veces más que los tratados con placebo (21% (34/159) frente a 7% (12/166)). La respuesta clínica (CDAI descenso de al menos 70 puntos) fue del 52% frente al 33%. La toma de inmunomoduladores no afectó a la respuesta obtenida con adalimumab. Las tasas de respuesta no son comparables a las obtenidas en los estudios de inducción de infliximab en pacientes *naïve* para anti-TNF $\alpha$ . La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad luminal y no es posible extraer datos en el subgrupo de enfermos fistulizantes con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab. Además de este estudio hay otros datos abiertos y no controlados en este subgrupo de pacientes que muestran datos similares.<sup>24-27</sup> En algunos de estos trabajos el seguimiento es mayor e incluyen enfermos con fístulas. El estudio que incluye mayor número de pacientes es un trabajo español del grupo GETECCU (36 pacientes con enfermedad luminal y 22 con enfermedad fistulizante).<sup>24</sup> Los datos de eficacia en la inducción muestran que la pauta 160/80 obtiene la remisión a las 4 semanas en el 42% de los pacientes con enfermedad luminal (CDAI < 150). En el caso de la patología fistulizante se obtiene respuesta parcial o completa en el 23% y 41% respectivamente. Otros trabajos, aunque de menor número de pacientes, reportan un seguimiento a más largo plazo y sugieren que adalimumab también será útil en el mantenimiento de la remisión en estos enfermos.

#### **Análisis / comparación de la eficacia entre agentes Anti-TNF $\alpha$**

No hay ningún estudio que compare estos fármacos entre sí. Por ello, la eficacia relativa de estos agentes se basa en la comparación de los resultados de cada agente por separado en los trabajos previamente presentados. Esto implica que la comparación de la eficacia entre estos agentes tenga importantes limitaciones. Aunque todos estos estudios son ciegos, randomizados y controlados con placebo, varían algunos aspectos relevantes. En primer lugar, los pacientes incluidos son diferentes, esencialmente en cuanto a haber recibido o no terapia anti-TNF previa, estratificación por PCR o por toma de inmunomoduladores. Además, la forma de evaluar la eficacia varía, en el momento y en la forma, aunque todos incluyen la remisión clínica como un punto fundamental.

Comparando los datos en enfermedad luminal

podemos decir que la eficacia de los tres agentes es muy similar, tanto en la inducción como en el mantenimiento. En la inducción infliximab consigue respuesta clínica (descenso de CDAI de al menos 70 puntos) a las 4 semanas, en el 65% de pacientes tratados con infliximab y remisión (CDAI < 150) en el 33%.<sup>10</sup> La fase abierta de ACCENT I obtiene respuesta clínica (descenso del CDAI de al menos 70 puntos) en la semana 2 en el 58% (335/573) de pacientes que reciben una dosis del fármaco. Adalimumab obtiene en el estudio CLASSIC I una tasa de remisión a las 4 semanas del 36% (respuesta clínica, definida como descenso de CDAI de al menos 100 puntos, 50%). En la fase abierta del estudio CHARM la tasa de respuesta clínica (descenso del CDAI de al menos 70 puntos) en la semana 4 es del 58%. Los datos de certolizumab en el estudio PRECiSE 1 son algo inferiores a los obtenidos con los otros dos agentes: remisión clínica a las 6 semanas 22%, respuesta clínica (descenso de CDAI de 100 puntos al menos) 35,2%. Sin embargo, estos datos podrían ser debido en parte a algunos defectos del diseño del trabajo. Así, la fase abierta del estudio PRECiSE 2, objetiva una tasa de respuesta del 68%, muy similar o incluso ligeramente superior a la obtenida en las fases abiertas de ACCENT I y CHARM. En el caso del mantenimiento los datos son también muy similares. Con infliximab (ACCENT I) en la semana 54, la tasa de remisión es de 14%, 28% y 38% en los grupos placebo, infliximab 5 y 10 mgr/kg respectivamente. Con adalimumab (estudio CHARM I), la tasa de remisión en la semana 56 es del 12%, 36% y 41% en los grupos placebo, 40 mgr/ 2 semanas y adalimumab 40 mgr/ semana. Sobre certolizumab, los datos del estudio PRECiSE 2 son, por su diseño, más comparables a los obtenidos en los estudios de mantenimiento de infliximab y adalimumab. En este estudio el seguimiento publicado actualmente es de 26 semanas. La tasa de remisión era de 28,6% y 47,9% en los grupos placebo y certolizumab respectivamente.

En cuanto a la enfermedad fistulizante, aunque posiblemente adalimumab será igual de eficaz que infliximab, en todo momento a la vista de la evidencia disponible, debería reservarse para los pacientes que han perdido respuesta o resultado intolerantes a infliximab. En el caso de certolizumab los datos son demasiados escasos como para extraer conclusiones y mucho menos para poder compararlo con infliximab.

## Seguridad

En primer lugar, hay que tener presente que la seguridad de un tratamiento es siempre difícil de evaluar por muchos motivos. Así, en ocasiones es necesario que el fármaco lleve años empleándose en abierto para objetivar algunos de los efectos adversos, sobre todo los más infrecuentes y los derivados de su uso a largo plazo.

Las fuentes para detectar los efectos secundarios de los fármacos son, por una parte, los ensayos clínicos, y por otra, tras la comercialización del producto, los registros y bases de efectos adversos (los hay de diversas naturalezas), las series de centros con amplia experiencia y los casos publicados. También es útil, en este caso concreto, aquellos datos que provengan del uso de estos agentes en patología reumática. En el caso de los agentes anti-TNF disponemos de amplios datos sobre seguridad en los ensayos clínicos sobre los tres agentes. Sin embargo, sobre infliximab disponemos de muchos más datos post-comercialización, tanto en EC como en patología reumática, de forma que podríamos decir que es el agente con perfil de seguridad mejor conocido. No obstante, acerca de adalimumab también disponemos de abundantes datos post-comercialización, aunque esencialmente en artritis reumatoide. Sobre certolizumab sólo disponemos de los datos en ensayos clínicos.

Centrándonos ya sobre los efectos adversos evidenciados en los ensayos querríamos mencionar en primer lugar que son un escenario muy especial en el que se controlan la mayoría de las variables y permiten conocer la incidencia de los efectos adversos pero en condiciones "ideales" e "irreales". En general los tres agentes anti-TNF han sido bien tolerados en los ensayos clínicos publicados hasta ahora, con tasas de efectos adversos similares a placebo y un perfil de seguridad muy similar entre ellos. En cuanto a las fuentes post-comercialización tienen el inconveniente de que recogen los datos de forma no sistemática (por lo tanto, no permiten saber la incidencia real de un efecto adverso) y no controlan muchas variables de confusión, pero tienen la ventaja de incluir gran número de enfermos, lo que hace posible poner de manifiesto efectos adversos raros y el uso de fármaco en el escenario clínico práctico. En el caso de la EC es especialmente importante el registro TREAT (*Crohn's Therapy Resource Evaluation and Assessment Tool*), por el gran volumen de pacientes que incluye. Otra fuente de este tipo son los resultados de las series que reflejan la experiencia

de autores con amplia trayectoria en el tratamiento con estos fármacos; especialmente cuando las series recogen observaciones de varios años de duración, como la del grupo de Leuven, que se ha dado a conocer en varios congresos internacionales durante el año 2007.

Los efectos adversos más importantes detectados en todas estas fuentes son las infecciones, tanto por patógenos intracelulares en los que el TNF está especialmente implicado (la tuberculosis es quizá el más relevante, pero también hay otros), como por otros gérmenes oportunistas y no oportunistas. Otros efectos adversos menos frecuentes pero importantes son los neurológicos, el desarrollo de neoplasias, los cardiológicos, el desarrollo de autoanticuerpos, erupciones cutáneas psorasiformes y las reacciones a la administración/infusión. La realidad clínica quedó reflejada en un primer gran estudio de la Clínica Mayo: se trata de una revisión retrospectiva de 500 pacientes tratados con infliximab.<sup>28</sup> En esa cohorte de pacientes el 6% experimentaron un efecto adverso relevante posiblemente relacionado con infliximab, incluyendo 15 infecciones serias, dos reacciones infusionales graves, 5 enfermedades del suero, 3 casos de lupus inducidos por el fármaco, 2 tumores sólidos, 1 linfoma no Hodgkin y un síndrome desmielinizante. Cinco pacientes fallecieron por problemas atribuibles a infliximab (4 por infecciones y otro por cáncer de pulmón).

- TBC (tuberculosis): es una de las infecciones más relacionadas con el tratamiento con estos agentes. Tras la descripción de los casos iniciales de reactivación TBC en pacientes con EC o artritis reumatoide en tratamiento con infliximab o adalimumab, la puesta en marcha sistemática de las medidas de profilaxis, ha conseguido disminuir mucho su incidencia. Su incidencia en los ensayos clínicos parece similar entre los tres agentes. En el amplio registro TREAT (no incluye pacientes tratados con adalimumab) no se han detectado casos de TBC.<sup>29</sup> Es esencial tener presente que lo más importante para minimizar el riesgo es una adecuada evaluación previa del paciente.
- Otras infecciones: las complicaciones infecciosas son relativamente frecuentes con estos tratamientos, y aunque son habitualmente banales, pueden ser graves. En efecto, se han publicado muy diversas infecciones, tanto por gérmenes oportunistas como por otros patógenos, en los pacientes tratados con agentes anti-TNF. Las tasas de infec-

ción grave es similar en los ensayos clínicos principales de los tres fármacos. Concretamente en los estudios ACCENT I y II (infiximab) esta tasa es del 4%, en el estudio CHARM (adalimumab) del 3,6% y en el PRECiSE 2 (certolizumab) del 2,8%. Sorprende el hecho de que estas tasas en estos ensayos apenas difieren de las observadas en los grupos tratados con placebo. No obstante, hay que recordar que tanto en los ensayos como post-comercialización se ha descrito la infección bacteriana o micótica de prácticamente cualquier órgano. En una revisión sistemática de 9 ensayos clínicos incluyendo 3.493 pacientes con artritis reumatoide o EC tratados con infiximab o adalimumab, el riesgo de infección se multiplicaba por dos con la toma de estos agentes.<sup>30</sup> No obstante, parece que el factor determinante asociado en el desarrollo de infecciones graves es el uso concomitante de esteroides, tal y como sugieren los datos del registro TREAT [el factor independiente asociado al riesgo de infecciones fue la toma conjunta de esteroides (RR=2,33; CI 95%= 1,50-3,62)]. Los datos con adalimumab en artritis reumatoide, incluyendo tanto los ensayos clínicos como los datos post-comercialización, ofrecen datos muy similares.<sup>31</sup>

- Neoplasias: en los ensayos clínicos con estos agentes en la EC se han detectado aislados casos de neoplasias. Sin embargo, en el registro TREAT no se objetiva un incremento de neoplasias o linfomas entre los pacientes tratados con infiximab. Concretamente en el caso de linfomas, el riesgo relativo, aunque incrementado ligeramente, era de 1,3, no significativo. No obstante, conviene recordar dos hechos. En primer lugar se han publicado varios casos de linfomas de células T hepatoesplénicas, una forma infrecuente de linfoma no Hodgkin, la mayoría en mujeres y todos jóvenes (entre 12 y 31 años) y en tratamiento con tiopurinas e infiximab, post-comercialización.<sup>32</sup> Todos ellos, como la mayoría de los otros casos de este tipo de linfoma reportados (sólo unos 120), se dan en asociación con azatioprina. No se han detectado en la artritis reumatoide, que por otra parte no recibe azatioprina. En segundo lugar, los datos en la artritis reumatoide ofrecen algunas dudas. Mientras que algunos ensayos clínicos y su revisión sistemática<sup>30</sup> sugieren cierto incremento en el riesgo de linfomas, otros estudios no lo confirman.<sup>33</sup> Con los datos disponibles creemos que no es posible excluir que estos fármacos realmen-

te estén implicados en el desarrollo de neoplasias. Otros efectos adversos: se han publicado de forma muy infrecuente complicaciones neurológicas con el uso de los agentes anti-TNF, como la neuritis óptica, convulsiones y el desarrollo o exacerbación de enfermedades desmielinizantes. También se han producido algunos casos de empeoramiento de insuficiencia cardiaca preexistente incluso con un incremento de riesgo de fallecimiento, por lo que el uso de estos agentes está contraindicado en casos de insuficiencia cardiaca III-IV. Finalmente, otro efecto adverso descrito es la positivización de anticuerpos, básicamente antinucleares (ANA) y anti-ADN bicatenario (anti-ADN-bc) e incluso otros en menor medida. El mecanismo por el que se producen lo desconocemos. Parece que la aparición de estos autoanticuerpos es mayor con infiximab que con el resto de agentes. En cualquier caso la significación clínica de estos autoanticuerpos parece escasa, de forma que no han demostrado disminuir su eficacia y su impacto clínico no parece relevante. Así, menos del 1% de los pacientes que desarrollen ANA (+) presentarán un síndrome *lupus-like*, con artralgias y eritema en mariposa y que revierte tras las retirada del tratamiento. No se ha descrito afectación de los órganos importantes (riñón o sistema nervioso). No obstante, el diagnóstico previo de *lupus* sigue siendo una contraindicación para el tratamiento. La positividad previa al tratamiento de los anti-DNA-bc, se ha sugerido como otra contraindicación al uso de anti-TNF, aunque las pruebas disponibles son muy escasas. En caso de administrarlos finalmente, debería ser con precaución.

- Las reacciones infusionales son relativamente frecuentes con infiximab, pero habitualmente no son graves y sólo obligan a suspender el tratamiento en menos del 1% de los pacientes. Las reacciones locales en el sitio de punción con adalimumab y certolizumab son frecuentes, pero casi nunca son graves.

### Otros aspectos relevantes

Hay varios aspectos más importantes. Mencionamos los más relevantes a continuación.

- **Immunogenicidad:**

Nos referimos con este término a la formación de anticuerpos contra el agente anti-TNF. Aunque no

conocemos perfectamente por qué se forman, sí sabemos qué resulta de la interacción del anticuerpo (como antígeno extraño que es) con el sistema inmunológico que generará bien una reacción de tolerancia o de respuesta inmune. Pueden aparecer contra cualquiera de los tres agentes, aunque parecen más frecuentes contra infliximab. No obstante, estas comparaciones entre agentes están limitadas en parte por la diferente metodología en su medición en los diversos ensayos entre otras cosas. Los factores que condicionan su aparición no son del todo conocidos. Uno de los más importantes parece la forma de administración del agente (episódica o mantenida), además del uso concomitante o no de inmunomoduladores, la dosis empleada, e incluso factores dependientes del paciente (estatus inmune y genética). La supuesta "humanización" del agente es un factor poco importante, dado que refleja más como se ha desarrollado el agente que su analogía con las proteínas humanas y por tanto su capacidad antigénica.

En cualquier caso, son importantes porque pueden interferir con la eficacia del agente e incrementar la tasa de reacciones infusionales y parece un aspecto relevante a la hora de decidir uno u otro agente. No obstante, no nos sirve en un caso concreto para predecir una pérdida de respuesta o reacción infusional dado que la correlación no es precisa. Para prevenir su formación tampoco conocemos bien qué hacer. Sí sabemos que la dosis de inducción con dosis múltiples (más de una, factor esencial al menos en el caso de infliximab), el mantenimiento (no a demanda) y el empleo de inmunomoduladores concomitantes disminuye su aparición.

• *Vía de administración y preferencias del paciente.*

La administración subcutánea sin duda es un avance terapéutico importante porque las infusiones intravenosas obligan al paciente a desplazamientos periódicos al hospital, con el consiguiente efecto en su vida cotidiana. Indudablemente la comodidad de la vía subcutánea resulta un importante avance, sobre todo desde la perspectiva del paciente.

**Cuándo indicar un tratamiento biológico en la enfermedad de Crohn**

Actualmente las indicaciones de los agentes anti-TNF están perfectamente establecidas de acuerdo a las recomendaciones de varias sociedades importantes.<sup>34-36-6</sup> Hasta ahora el tratamiento de la enferme-

dad inflamatoria intestinal ha seguido un esquema secuencial de acuerdo a la gravedad de la enfermedad y dirigido a controlar los síntomas. De hecho como veremos en las indicaciones a continuación, la fundamental es la refractariedad a terapias previas. No obstante, datos recientes sugieren que en el futuro podría replantearse este esquema y llevar a una introducción más precoz de la terapia biológica con anti-TNF.

**Resumimos a continuación las indicaciones actuales del uso de un agente anti-TNF en la EC**

• Enfermedad luminal:

- *Enfermedad de Crohn luminal activa*, de moderada a grave que no ha respondido al tratamiento adecuado con esteroides asociados o no a inmunomoduladores, a dosis y tiempo adecuados, o en aquellos pacientes intolerantes a esteroides. Se intenta inducir la remisión, y cuando ello no es posible, al menos una respuesta terapéutica. Se discute si evaluar la cicatrización de la mucosa puede ser el objetivo del futuro en este grupo de pacientes.

- *Enfermedad de Crohn corticodependiente*, con fracaso o contraindicación a inmunomoduladores. En estos casos un objetivo muy importante es el ahorro de dosis de esteroides. En ocasiones no se consigue una respuesta completa, pero sí evitar que el paciente siga expuesto a una dosis alta y continuada de corticoides.

- *Brote grave refractario a esteroides* (pacientes en ámbito hospitalario), frente a la cirugía. Aunque en la mayoría de los pacientes se consigue la remisión utilizando corticoides, no siempre es así. Como no disponemos de buenas herramientas predictivas, es difícil indicar cuándo utilizar infliximab en estos pacientes, pero parece que si en 14 días los corticoides no han conseguido la remisión, hay que valorar seriamente otras alternativas, y en muchas ocasiones los anti-TNF son la más válida.

- *Mantenimiento de la remisión inducida con agentes anti-TNF*, generalmente asociado a inmunomoduladores. En la mayor parte de los pacientes en los que se ha inducido la remisión con anti-TNF, es necesario continuar el tratamiento, habitualmente al menos durante un año. Por supuesto, no siempre es así. En algunos pacientes, particularmente corticorrefractarios pero *naive* para los inmunomoduladores, los anti-TNF se utilizan para inducir una remisión, y ésta puede ser mantenida más tarde sólo con inmunomoduladores. Por el momento la evidencia

científica es limitada en estos escenarios y la experiencia clínica desempeña un gran papel en la toma de decisiones.

- Enfermedad fistulizante:

- *Enfermedad de Crohn con fistulas perianales, enterocutáneas y rectovaginales* que drenan y que afectan a la calidad de vida del paciente en la que ha fallado el tratamiento médico convencional (antibióticos e inmunomoduladores), valorado el tratamiento quirúrgico. En algunos casos se considerará el uso precoz de agentes anti-TNF.

- *Mantenimiento de la cicatrización / respuesta inducida por agentes anti-TNF*

- *Manifestaciones extraintestinales*: en este caso son indicaciones no aprobadas, pero la evidencia sugiere su eficacia (series cortas, casos "sorprendentes") y su justificación especialmente si hay fracaso al tratamiento convencional. Las principales en las que hay evidencia que permite su uso son la espondiloartropatía, artritis periférica, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, manifestaciones oculares (salvo neuritis óptica, que lo contraindica).

Estas indicaciones actuales podrían cambiar en el futuro, a la vista de los datos recientes publicados. La justificación podría basarse en la mayor eficacia de los anti-TNF frente a la terapia convencional (muy evidente en algunas situaciones concretas), su mayor eficacia en fases precoces de la enfermedad y ciertos datos recientes que sugieren que pueden modificar el curso natural de la enfermedad. Todo esto podría hacer atractivo el uso precoz de estos fármacos, en lo que se ha denominado estrategia *top down*. De esta forma un estudio publicado de momento sólo en forma de resumen aleatoriza a un grupo de enfermos de diagnóstico reciente y con enfermedad activa moderada, a recibir una de las dos estrategias. Uno de los grupos (*step-up*) recibe terapia secuencial clásica de forma que empieza por esteroides, nuevo curso de estos en caso de recaídas, seguido por inmunomoduladores y finalmente infliximab si hay nuevas recaídas. El otro grupo (*top-down*) recibe tratamiento con infliximab en tratamiento de inducción y azatioprina posteriormente, nuevo tratamiento con infliximab esporádico si es preciso, y si lo fuera, esteroides. Las comparaciones entre ambos grupos en tasas de recaída, consumo de esteroides y cicatrización de las lesiones es muy favorable al grupo *top-down*. No obstante, este estudio tiene una limitación muy importante: el grupo *top-down* ha recibido al final del análisis más azatiopri-

na y durante más tiempo que el grupo *step-up*; por lo que es difícil separar el efecto del anti-TNF inicial del que tiene la tiopurina. Idealmente, un nuevo ensayo debería plantearse entre dos grupos de pacientes: ambos recibirían azatioprina (o mercaptopurina) desde el principio; y en el grupo de estudio se administraría un biológico como agente de inducción de la respuesta y en el grupo de control se utilizarían inicialmente esteroides, con los anti-TNF como rescate. Es un estudio de muy difícil realización porque la eficacia previsible de la azatioprina haría que el número de pacientes necesario en cada grupo para encontrar diferencias fuera de varios cientos: sólo un gran esfuerzo cooperativo podría llevar a este estudio.

Además, no hemos de olvidar que son fármacos con efectos adversos secundarios potencialmente importantes y de elevado coste. Más aún, con esta aproximación muy posiblemente un elevado porcentaje de pacientes que recibiría biológicos hubiera sido controlado con terapias clásicas. Para aclarar: cuando debemos emplear un tratamiento biológico será esencial conocer mejor la historia natural de la enfermedad de Crohn, la eficacia y efectos secundarios relativos de los agentes biológicos y terapias convencionales, así como los costes y la probabilidad de respuesta de cada grupo de pacientes a estos tratamientos. Muchos de los aspectos de esta ecuación no son bien conocidos, pero parece claro que si los anti-TNF se aplican a todos los pacientes, los riesgos no son despreciables.<sup>38</sup>

En conclusión, los datos disponibles no permiten a nuestro juicio de momento invertir el esquema de tratamiento de la enfermedad de Crohn y situar a los biológicos como terapia de primera línea, aunque hay que considerar las particularidades de cada caso. Muchos pacientes con enfermedad luminal responderán a tratamientos convencionales, de eficacia establecida en la inducción de la remisión (corticoides) y su mantenimiento (inmunomoduladores). Además, es factible que el uso precoz de inmunomoduladores podría modificar la evolución de los pacientes. No obstante, algún subgrupo de pacientes, como aquellos con enfermedad extensa, curso agresivo, podría beneficiarse del empleo precoz de terapia anti-TNF incluso con el propósito de modificar la historia natural de la enfermedad. Por el contrario, en la enfermedad fistulosa la situación es diferente; en los pacientes con fístulas complejas la eficacia de los biológicos, tanto en la inducción de la remisión como en su mantenimiento, es muy supe-

rior a la de los fármacos convencionales, por lo que su uso precoz parece más justificado. Recomendamos la lectura de un reciente artículo de Severin Vermeire que sitúa el problema magistralmente.<sup>39</sup>

Es razonable pensar que mejoraría la evolución con un tratamiento precoz con biológicos en pacientes seleccionados. Es necesario conocer mejor en que pacientes será así, en base a parámetros clínicos, sexológicos o genéticos.

### Resumen y conclusiones

La eficacia de infliximab, adalimumab y certolizumab es muy similar en los ensayos clínicos en la enfermedad de Crohn luminal. Los datos de su uso en abierto son mayores con infliximab, aunque cada vez hay más datos con adalimumab que también confirman eficacia similar. En la enfermedad fistulizante infliximab ha demostrado perfectamente su eficacia. Adalimumab también parece tener eficacia similar, si bien los datos disponibles no proceden de ensayos controlados específicamente diseñados para evaluarlo. No disponemos de datos con certolizumab en enfermedad fistulosa.

La seguridad entre los tres agentes es muy similar en los ensayos clínicos y entre infliximab y adalimumab en su uso en abierto.

Ante la similar eficacia y seguridad, otros aspectos como la inmunogenicidad (no bien conocida, pero parece mayor con infliximab, aunque se reduce en gran medida si se usa de forma continuada), la forma de administración (infliximab intravenoso, adalimumab y certolizumab subcutáneo) o mejor dicho las preferencias del paciente, la experiencia del médico y el coste también son aspectos muy relevantes y deben ser tenidos en cuenta a la hora de elegir el agente anti-TNF.

Finalmente, en cuanto a las indicaciones y la estrategia de tratamiento, debemos seguir las recomendaciones establecidas por las sociedades científicas internacionales. De momento no está justificado un cambio de estrategia, aunque debemos individualizar cada caso. En algunos escenarios clínicos el empleo precoz de un biológico puede ser el tratamiento de elección.

### Referencias

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.

2. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
3. Travis SPL, Stange EF, Lemann M, et al. For the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55 (Suppl. 1): S16-35.
4. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, Bensen S, Bousvaros A, Cave D, Cooley JS, Cooper HL, Edwards ST, Farrell RJ, Griffin MJ, Hay DW, John A, Lidofsky S, Olans LB, Peppercorn MA, Rothstein RI, Roy MA, Saletta MJ, Shah SA, Warner AS, Wolf JL, Vecchio J, Winter HS, Zawacki JK. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2712-2718.
5. Wolters FL, Russel MG, Stockbrugger RW. Systematic review: has disease outcome in Crohn's disease changed during the last four decades? *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:483-496.
6. American Gastroenterological Association Consensus Development Conference on the Use of Biologics in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007;133:312-339.
7. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D, et al. Tumour necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999;116: 22-28.
8. Fossati G, Nesbitt AM. In vitro complement-dependent cytotoxicity and antibody-dependent cellular cytotoxicity by the anti TNF agents adalimumab, etanercept, infliximab and certolizumab pegol (CDP 870). *Am J Gastroenterol* 2005;100 (Suppl 9): S 299 (abstract 807).
9. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, Brown D, Robinson M, Bourne T. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1323-1332.
10. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, 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;337:1029-1035.
11. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-1549.
12. 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; 130:323-333.
13. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Remo P, et al. Adalimumab induces and maintains clinical response and remission in patients with active Crohn's disease: results of the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
14. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak R, et al. A randomized, placebo controlled trial of Certolizumab pegol (CDP870)

- for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 129:807-818.
15. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228-238.
  16. Rutgeers P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-769.
  17. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeers PJ, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-1239.
  18. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance I, Hanauer S, McColm J, Bloomfield R, Sandborn W. Maintenance therapy with Certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-250.
  19. Present DH, Rutgeers 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.
  20. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeers P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350:876-885.
  21. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ; ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:912-920.
  22. Parsi MA, Lashner BA, Achkar JP, Connor JT, Brzezinski A. Type of fistula determines response to infliximab in patients with fistulous Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:445-449.
  23. Sandborn WJ, Rutgeers P, Enns RA, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab induction therapy for Crohn's disease patients previously treated with infliximab therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-838.
  24. Hinojosa J, Gomollón F, García S, et al. Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:409-418.
  25. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, 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 in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-1999.
  26. Papadakis KA, Shaye OA, Vasilias EA, et al. Safety and efficacy of adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol* 2005;100:75-79.
  27. Anwar M, O'Sullivan M, Ryan B, et al. An open label study of adalimumab in Crohn's disease patients with a loss of response to infliximab. *Gastroenterology* 2006;130 (Suppl 4):S62.
  28. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
  29. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-630.
  30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-2285.
  31. Burmester G, Mease PJ, Dijkmans BA, et al. Adalimumab clinical trial safety in multiple indications and reductions in mortality in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 59 (Suppl 9):S232.
  32. Rosh JR, Gross T, Mamula P, Griffiths A, Hyams J. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1024-1030.
  33. Geborek P, Bladstrom A, Turesson C, Gulfe A, Petersson IF, Saxne T, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis, but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann Rheum Dis* 2005;64:699-703.
  34. Domènech E, Esteve M, Gomollón F, Hinojosa J, Panés J, Obrador A, Gassull MA; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa. [GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease] *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28:126-134.
  35. Panés J, Gomollón F, Taxonera C, Hinojosa J, Clofent J, and Nos P. Crohn's Disease; a Review of Current Treatment with a Focus on Biologics. *Drugs* 2007;67:2511-2537.
  36. American Gastroenterological Association institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-987.
  37. Hommes D, Baert F, van Assche G, et al. Management of recent onset Crohn's disease: a controlled, randomized trial comparing step-up and top-down therapy (abstr). *Gastroenterology* 2005;129:370.
  38. Johnson FR, Ozdemir S, Mansfield C, Hass S, Miller DW, Siegel CA, Sands BE. Crohn's disease patient's risk-benefit preferences: serious adverse event risks versus treatment efficacy. *Gastroenterology* 2007;133:769-779.
  39. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeers P. Review article: altering the natural history of evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:3-12.