

Original

---

## Terapéutica biológica en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa

C. Dolz

---

### Concepto

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son las dos enfermedades que se agrupan, por sus similitudes, bajo el término genérico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

La preocupación social por ambas enfermedades se ha acrecentado en los últimos años dado que, no conociéndose sus causas, afectan a individuos jóvenes a los que incapacitan desde el punto de vista social y deterioran gravemente su calidad de vida.

Ambas enfermedades son la consecuencia de una inflamación crónica del tubo digestivo de causa desconocida, aunque se sospecha que, bajo la influencia de ciertos factores genéticos y algunos factores ambientales, se desencadena una respuesta autoinmunitaria de carácter crónico y progresivo en la totalidad del organismo, aunque de modo predominante en el tubo digestivo.

Aunque ambas enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) pueden aparecer a cualquier edad, el 30% de los casos se inician entre los 10 y los 19 años y la mayoría entre los 15 y los 35 años. La edad media en la cual se establece el diagnóstico es de unos 27 años, por lo que debe considerarse como una enfermedad de personas jóvenes.

En cuanto a la presencia de la enfermedad en relación al sexo, no hay diferencia significativa entre el femenino y el masculino. En los europeos descendientes de judíos la posibilidad de padecer una enfermedad inflamatoria intestinal es unas cinco veces mayor que en el resto de la población, así como también en los que tienen un antecedente familiar cercano: entre aquellos individuos en los que tanto el padre como la madre padecen o padecieron la enfermedad, la posibilidad de sufrirla es del 50%. Para los que viven en áreas urbanas o en un país industrializado, se incrementa la probabilidad de sufrir una enfermedad inflamatoria intestinal.

A pesar de las similitudes patológicas entre ambos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal, existen algunas diferencias. Mientras que en la enfermedad de Crohn la inflamación de la mucosa puede aparecer en cualquier lugar del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, y extenderse desde la mucosa hasta las capas más profundas de la pared, en la colitis ulcerosa la inflamación se limita estrictamente a la capa mucosa de la pared del colon y del recto.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa comparten los siguientes síntomas y signos:

- Diarrea crónica, causada por la inflamación de la mucosa en las áreas afectadas.
- Dolor abdominal cólico, debido a las dificultades que presenta el paso de su contenido a través de segmentos en los que la pared intestinal se encuentra engrosada o a alteraciones en el peristaltismo intestinal.
- Sangre en las heces.
- Astenia relacionada con la anemia por la pérdida de sangre en las heces.
- Fiebre en los casos graves con intensa reacción general del organismo ante la autoagresión inmunitaria. Además, en la enfermedad de Crohn, la inflamación de la pared del intestino delgado dificulta la absorción a su través de los alimentos convertidos en nutrientes, lo que contribuye a la pérdida de peso.

A pesar de estas similitudes sintomáticas existen claras diferencias entre enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa:

- En la enfermedad de Crohn, aunque las lesiones predominan en la porción más distal del intestinal delgado (el íleon) e incluso en la más proximal del colon, no obstante pueden aparecer en cualquier lugar del tubo digestivo, desde la boca al ano. Las zonas de la pared intestinal afectadas por la inflamación, en las que se desarrollan úlceras, se extienden discontinuamente por la mucosa digestiva, a modo de segmentos separados por áreas sanas.

---

- Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Llatzer. Palma

- En la colitis ulcerosa, por el contrario, la inflamación, en la que pueden desarrollarse úlceras pequeñas que sangran, sólo afecta al colon y al recto, se limita a la mucosa y se extiende de modo continuo, y no en forma de islotes por lo general.

### Bases terapéuticas

El tratamiento de la enfermedad lo constituyen una serie de fármacos que de forma secuencial se introducen en función de la gravedad de la enfermedad. En el primer nivel de tratamiento se incluyen el ácido 5-aminosalicílico, algunos antibióticos como el metronidazol, el ciprofloxacino y esteroides de liberación tópica o ileal como la budesonida. En el segundo nivel de tratamiento se incluyen los corticosteroides, la azatioprina, la 6-mercaptopurina y el methotrexate. Hasta hace sólo una década el tercer nivel lo constituía el tratamiento quirúrgico resectivo. En la actualidad el tercer nivel lo ocupan un conjunto de fármacos denominados “biológicos” constituidos los inhibidores de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y los inhibidores de las moléculas de adhesión de leucocitos. (Figura 1 y Figura 2)

### Tratamiento de mantenimiento de la remisión

Una vez se consigue la remisión del brote de actividad en la EII, el objetivo terapéutico debe orientarse hacia un mantenimiento de la remisión. En este sentido, no se ha demostrado que ninguno de los fár-

macos utilizados en el primer nivel terapéutico sea eficaz en la Enfermedad de Crohn, aunque el ácido 5-aminosalicílico podría ser útil a dosis de 4 gr / día en determinados casos. Por el contrario, el ácido 5-aminosalicílico es eficaz definitivamente en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa.

En el segundo nivel terapéutico, el único grupo de fármacos que se ha demostrado eficaz para mantener en remisión la actividad, tanto de la Enfermedad de Crohn como de la colitis ulcerosa, son los inmunomoduladores.

La práctica tradicional de tratamiento de la EII, consiste en tratar con los fármacos con menor eficacia pero con mejor perfil de seguridad. Es decir, ir de menos a más. Utilizando los corticoides para conseguir la remisión de los brotes de actividad que no se consiguen controlar con los fármacos de primer nivel terapéutico.

### Actuación sobre la historia natural

Los objetivos tradicionales del tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han sido la inducción y el mantenimiento de la remisión de la actividad inflamatoria. La introducción del tratamiento biológico ha suscitado la posibilidad de modificar la historia natural de ambas enfermedades, modificando de forma significativa parámetros tales como la dependencia a los corticoides, la duración de la enfermedad en la mucosa intestinal, la reducción



Figura 1. Pirámide terapéutica clásica



Figura 2. Pirámide terapéutica actual.

en la hospitalización y la necesidad de tratamiento quirúrgico.

### Tratamiento biológico

Los agentes biológicos son anticuerpos creados para atacar componentes específicos de la cascada inflamatoria que aparece en la Enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. Los estudios pilotos randomizados y controlados han demostrado que cuatro fármacos pueden ser eficaces en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, unos ya se han comercializado, otros pueden serlo próximamente. Estos fármacos son tres inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF): (infiximab, adalimumab y certolizumab) y una  $\alpha$ -4 integrina inhibidor de la molécula de adhesión de leucocitos (natalizumab). En la colitis ulcerosa, el infiximab es el único fármaco que ha mostrado efectividad en el mantenimiento y remisión de la colitis ulcerosa leve o moderada.

La literatura médica más relevante que refrenda estas indicaciones es la siguiente:

#### Infiximab en la Enfermedad de Crohn. Lancet. 2002

Infiximab	1 año	significación
5 m g /kg (0,2,6 semanas + mantenimiento)	<b>29%</b>	<b>P &lt; 0,007</b>
Placebo	<b>9%</b>	

#### Infiximab en la colitis ulcerosa. N Engl J Med. 2005

Infiximab	1 año	significación
5 m g /kg (0,2,6 semanas + mantenimiento)	<b>45%</b>	<b>P &lt; 0,001</b>
Placebo	<b>20%</b>	

#### Adalimumab en la Enfermedad de Crohn moderada o grave. Gastroenterology. 2007

Adalimumab	1 año	significación
40 mg sc. / semana	<b>36%</b>	<b>P &lt; 0,001</b>
Placebo	<b>12%</b>	

#### Cetrolizumab en la Enfermedad de Crohn. N Engl J Med. 2007

Cetrolizumab	6 meses	significación
400 mg / 4 semanas	<b>48%</b>	<b>P &lt; 0,001</b>
Placebo	<b>29%</b>	

#### Natalizumab en la Enfermedad de Crohn. N Engl J Med. 2005

Infiximab	1 año	significación
5 m g /kg (0,2,6 semanas + mantenimiento)	<b>29%</b>	<b>P &lt; 0,007</b>
Placebo	<b>9%</b>	

Es decir, en la Enfermedad de Crohn se ha demostrado que el infiximab, el adalimumab son eficaces tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. Mientras que el cetrolizumab y el natalizumab pueden ser eficaces en el mantenimiento de la remisión en brotes de actividad de intensidad moderada o grave. Sin embargo, la bibliografía que sustenta todo ello es más consistente y amplia con infiximab y con adalimumab.

En la colitis ulcerosa el único agente biológico efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión, es el infiximab en brotes de actividad moderada o grave.

A día de hoy, en España, los únicos fármacos comercializados son infiximab y adalimumab. Los resultados de eficacia, entre ambos fármacos, en la Enfermedad de Crohn en -"naive patients"- son equiparables a corto plazo, a largo plazo, probablemente en la enfermedad fistulizante y en su perfil de seguridad. La principal diferencia residiría en la vía de administración, intravenosa en infusión de 2 horas cada 8 semanas para el infiximab, y subcutánea cada 2 semanas para el adalimumab.

#### Infiximad y Adalimumab. Dosis y vía de administración

	Dosis inducción	de	Dosis mantenimiento	de	Vía de administración
<b>Infiximab</b>	5/mg/Kg (0,2,6 semanas)		5 mg/kg/cada 8 semanas	8	intravenosa
<b>Adalimumab</b>	160,80 mg (0,4 semanas)		40 m g/ cada 2 semanas	2	Subcutánea

#### Inmugenicidad creada por el tratamiento biológico

Los anticuerpos anti-TNF crean inmugenicidad, dada su condición de proteínas exógenas. Ello se traduce en la formación de autoanticuerpos dirigidos contra los anti-TNF. Con el paso del tiempo, estos los anti-TNF ven reducida su eficacia y se aumenta la probabilidad de reacciones post infusionales al infiximab. Para evitar estos dos efectos colaterales se ha recomendado la administración, de forma concomitante, de azatioprina o 6-mercaptopurina. Sin embargo, recientemente se han descrito algunos casos de linfoma hepato esplénico en pacientes afectos de Enfermedad de Crohn en edad pediátrica, que recibían tratamiento concomitante con infiximab e inmunosupresores. Una alternativa a la utilización simultánea de inmunosupresores puede ser el mantener un programa estable de infusión de anti-TNF, que se

establecería en 8 semanas para infliximab y 2 semanas para el adalimumab.

La inmunogenidad puede conllevar la pérdida de eficacia del infliximab. Antes de considerar este hecho como verdadero, debe descartarse una serie de circunstancias como: la ausencia de actividad inflamatoria de forma cierta, las formas de enfermedad estenóticas, síntomas relacionados con síndrome del intestino corto, o inclusive el síndrome del intestino irritable. Para los casos de verdadera disminución, pérdida o acortamiento del periodo de eficacia a la terapéutica biológica, la estrategia recomendada es el aumento de la dosis a 10 mg/Kg o bien disminuir el periodo de infusión a 4 o 6 semanas. Otra opción en estos casos, al igual que para los pacientes que presentan reacciones postinfusionales al infliximab, es la introducción de un anticuerpo anti-TNF diferente, el adalimumab a dosis e intervalos estándar. En aquellos pacientes que no responden, de entrada al tratamiento con infliximab, es probable que tampoco lo hagan con adalimumab.

### **Bases para situar en el tercer nivel terapéutico a los agentes biológicos**

Existen tres factores que favorecen que los agentes biológicos se sitúen en el tercer nivel terapéutico en la EII. El primer factor es perfil de seguridad en su utilización a largo plazo. El segundo es el coste económico. El tercero es el que ni mucho menos todos los pacientes van a necesitar el tratamiento con fármacos biológicos, a lo largo de su vida, para tener un control satisfactorio de su EII.

El tratamiento con inhibidores del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  se asocia a un riesgo superior de infecciones oportunistas, entre las que destacan la tuberculosis y la infección por pneumocystis. También existe un riesgo pequeño, pero superior al riesgo normal de desarrollar linfoma. De forma ocasional, se han comunicado casos de linfoma de células T con infliximab y leucoencefalopatía multifocal progresiva con natalizumab.

### **Bases para situar en un nivel terapéutico precoz a los agentes biológicos**

La hipótesis que sustentaría esta estrategia se cimentaría en que los agentes biológicos serían capaces de modificar en sentido positivo la historia natural de la enfermedad, produciendo una mejoría de la dependencia a los corticosteroides, reduciendo la

necesidad de intervenciones quirúrgicas y promoviendo una curación de la enfermedad en la mucosa intestinal. En la artritis reumatoide, la estrategia de introducir la terapia biológica de forma precoz, ha demostrado una mejoría clínica funcional de los pacientes y una disminución de las lesiones radiológicas al cabo de 1 y 2 años de tratamiento. En niños afectos de Enfermedad de Crohn, está emergiendo información que indicaría que el tratamiento precoz con agentes biológicos en fases iniciales de la enfermedad, podría mejorar la historia natural. También en adultos afectos de enfermedad de Crohn y tratados con fármacos biológicos, los resultados podrían ser mejores si se tratan a pacientes con enfermedad inferior a 2-3 años de evolución, que si se tratan pacientes con una mayor duración de la enfermedad. Esta línea argumental se sustenta en pocos estudios y los datos no tienen un periodo evolutivo suficiente para soportar de forma concluyente la tesis que tratar a los pacientes de enfermedad de Crohn de forma precoz con terapia biológica presenta ventajas sobre la historia natural de la enfermedad.

### **Enfoque racional del tratamiento biológico**

Se puede opinar que la estrategia de iniciar el tratamiento biológico de forma precoz puede ofrecer un beneficio en aquellos pacientes que un riesgo elevado de presentar una evolución desfavorable de forma rápida. La predicción de un curso desfavorable ante un paciente que presenta debut de su enfermedad, equivale a adivinar la historia personal de la enfermedad en un paciente dado. A nadie se escapa que esta tarea de predicción no está resuelta hoy en día, pues permanece sujeta a múltiples factores endógenos y exógenos. Se podría apuntar como posibles factores de evolución desfavorable la necesidad de corticosteroides a dosis elevadas o la pancolitis grave en el debut de la enfermedad, más de dos episodios de ingreso hospitalario por crisis de actividad durante un periodo de un año, la corticodependencia permanente a los 12 meses de diagnosticarse la enfermedad, la ausencia de control clínico a pesar de tratamiento intensivo durante los primeros 12 meses de la enfermedad. En consecuencia, aquellos pacientes en los que concurren algunos de estos factores, podrían ser candidatos a iniciar tratamiento con fármacos biológicos precozmente, soslayando niveles intermedios de tratamiento

Por el contrario, aquellos pacientes que puedan controlarse con los fármacos del primer nivel de trata-

miento, aquellos que se controlarían con inmunosupresores o aquellos que puedan precisar de forma muy ocasional y esporádica corticoesteroides no serían candidatos a recibir tratamiento biológico de forma precoz.

El refinamiento estratégico terapéutico consistiría en adivinar, con alta precisión, aquellos pacientes que fueran a sufrir una EII grave y proceder a administrarles el tratamiento biológico de forma precoz, puesto que podrían modificar la historia natural de la enfermedad. Esta predicción clínica constituye un reto candente, que nos plantea la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa a los gastroenterólogos.

**Bibliografía**

1. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Rutgeerts P; ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.

2. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, Schreiber S, Li J, Kent JD, Pollack PF. Adalimumab for maintenance of clinical res-

ponse and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65.

3. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P; International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005 Nov 3;353(18):1912-25.

4. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn WJ; PRECISE 2 Study Investigators. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):239-50.

5. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, Travers S, Rachmilewitz D, Hanauer SB, Lichtenstein GR, de Villiers WJ, Present D, Sands BE, Colombel JF. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.

