



# OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Juan Luis Mendoza

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La eficacia y la seguridad de los anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF) en la enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) se ha demostrado en múltiples ensayos clínicos. Los Anti-TNF son eficaces para inducir la respuesta y la remisión clínica en situaciones de brotes moderados y graves en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y además se ha demostrado que tienen capacidad para mantener la respuesta clínica conseguida e incluso tienen capacidad para modificar la historia natural de la enfermedad, induciendo la cicatrización de la mucosa, previniendo las complicaciones y la cirugía y facilitando la suspensión de los corticoides<sup>(1)</sup>.

A pesar de los beneficios de estos tratamientos biológicos, tienen efectos secundarios por lo que se debe de balancear adecuadamente su indicación y modo de uso. Por lo tanto los clínicos que habitualmente utilizan estos tratamientos deben de estar preparados para optimizar su uso: minimizar el fallo primario a anti-TNF, manejar la pérdida de respuesta e intolerancia al tratamiento, cambiar a otros biológico, utilizar en terapia combinada con inmunomoduladores e intentar evitar la pérdida de respuesta al primer biológico.

## CUÁNDO INDICAR EL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF

La primera dificultad es como detectamos a aquellos pacientes que más se benefician de realizar un tratamiento biológico. Es razonable pensar que dado que los anti-TNF actúan a nivel de la cascada inflamatoria el fenotipo clínico inflamatorio es el que más se beneficia del este tratamiento médico, y sobre todo que debe de usarse en estadios precoces de la enfermedad para evitar la aparición de lesiones estructurales como las fístulas y las estenosis.

De hecho dos estudios clínicos han demostrado una mayor eficacia de los anti-TNF si se pautan en el momento del diagnóstico o de forma precoz en los primeros 2 años tras el diagnóstico de la enfermedad de Crohn<sup>(2,3)</sup>. Analizando las conclusiones de estos estudios podríamos pensar que los anti-TNF deberíamos de incorporar-

los de forma muy precoz al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo los datos de seguridad, la eficacia a largo plazo y el coste económico de estos tratamientos no hace posible que utilicemos esta estrategia terapéutica. De hecho actualmente los anti-TNF son segunda o tercera línea terapéutica en la EII. Por lo tanto necesitamos seleccionar solamente a aquellos pacientes que se benefician de realizar tratamiento precoz con anti-TNF.

Los factores clínicos que podrían hacer que decidiéramos iniciar tratamiento biológico de forma precoz, sería enfermedad muy extensa, aparición de la enfermedad en edades tempranas de la vida, enfermedad perianal, o patrón penetrante. Otro aspecto a considerar es que una proteína C reactiva elevada hace más probable la respuesta al anti-TNF.

Otro aspecto a tener en cuenta es que se debe de descartar trastornos de la motilidad o predominio de la fibrosis para no pautar en estos pacientes los anti-TNF

## CÓMO PREVENIR LA PÉRDIDA DE LA RESPUESTA OBTENIDA CON ANTI-TNF

Tenemos más información sobre la pérdida de respuesta con el infliximab, el primer aspecto que debemos de destacar es que el tratamiento con anti-TNF a demanda (pautarlo solo en relación con los brotes de la enfermedad) produce más anticuerpos anti-infliximab (ATI) que pautado de forma programada<sup>(4)</sup>, por lo tanto es adecuado que los anti-TNF los usemos de forma programada para evitar la formación de ATI que se relacionan con una pérdida de eficacia. Otras estrategias que debemos de unir a estos tratamientos es pretratar a los pacientes con corticoides preinfusión<sup>(5)</sup> y el uso del anti-TNF de forma combinada con inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina y metotrexate)<sup>(6)</sup>, si bien este efecto se ve de forma más evidente en los pacientes que son tratados episódicamente. El principal objetivo por el que se diseñaron anti-TNF completamente humanos fue para evitar la inmunogenicidad pero tanto el adalimumab como el certolizumab se relacionan con la aparición de anticuerpos anti-TNF.

## QUÉ DEBEMOS HACER CUANDO SE PIERDE LA EFICACIA A LOS ANTI-TNF

Existen fundamentalmente dos estrategias:

- 1.- Cambiar de anti-TNF e
- 2.- Incrementar la dosis del anti-TNF o disminuir el intervalo entre las infusiones.

Posiblemente la estrategia más racional cuando se pierde la eficacia al primer biológico sea incrementar la dosis o disminuir el tiempo entre las infusiones y una vez que nos hemos asegurado que se ha perdido la eficacia al primer biológico la siguiente opción sería cambiar a otro biológico. Para los casos de intolerancia

adquirida al primer biológico se debería cambiar directamente al segundo antiTNF.

### CUÁNDO ES POSIBLE SUSPENDER EL BIOLÓGICO

Todavía no tenemos una respuesta clara para determinar cuando debemos de suspender un biológico en un paciente en remisión clínica mantenida durante un largo periodo de tiempo. Actualmente se considera que una posible estrategia es cuando el paciente se encuentra en remisión clínica (sin síntomas), biológica (sin actividad biológica detectable, PCR y calprotectina fecal normales) y orgánicas (pruebas endoscópicas y radiológicas que no muestran actividad de la enfermedad). Mas difícil es cuando el paciente ha fracasado previamente el inmunosupresor, posiblemente sea más difícil definir el momento de la suspensión del biológico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sandborn WJ: *Current directions in IBD therapy: what goals are feasible with biological modifiers?* *Gastroenterology* 2008; 135:1442-7.
2. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al.: *Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial.* *Lancet* 2008;371:660-7.
3. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P; SONIC Study Group. *Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease.* *N Engl J Med* 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
4. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al.: *Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease.* *N Engl J Med* 2003; 348:601-8.
5. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al.: *Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial.* *Gastroenterology* 2003; 124:917-24.
6. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al.: *Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2:542-53.
7. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, Dupas JL, Pillant H, Picon L, Veyrac M, Flamant M, Savoye G, Jian R, Devos M, Porcher R, Pintaud G, Piver E, Colombel JF, Lemann M; Groupe D'etudes Thérapeutiques Des Affections Inflammatoires Digestives. *Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped.* *Gastroenterology* 2012 Jan;142(1):63-70.e5.