

INFLIXIMAB: UNA NUEVA ALTERNATIVA PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN

Veiga Villaverde, A. B.*, *Licenciada en Farmacia, Residente II*; **Álvarez Sánchez, M. J.***, *Licenciada en Farmacia, Residente III*; **Carvajal Sánchez, C.****, *Licenciado en Farmacia, Asistente Voluntario*; **Sánchez Lombraña, J. L.****, *Doctor en Medicina, Médico Adjunto*.

*Servicio de Farmacia. Hospital Covadonga (Hospital Central de Asturias). Oviedo.

**Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

Palabras clave:

Infliximab. Anticuerpo monoclonal. Factor de necrosis tumoral. Enfermedad de Crohn. Tratamiento. Eficacia.

Resumen:

Los tratamientos utilizados hasta la fecha en la enfermedad de Crohn han resultado ser poco efectivos. Infliximab es un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo el factor de necrosis tumoral α . La administración por vía intravenosa en infusión única o en tres dosis durante un período de seis semanas ha demostrado buenos resultados clínicos incluyendo el cierre de fístulas.

El objetivo de este estudio es comunicar la experiencia de uso de infliximab en nuestro hospital, así como las analogías y diferencias con otros trabajos publicados. Los resultados obtenidos indican una buena respuesta clínica en los pacientes con enfermedad fistulizada y que recibieron tres dosis del fármaco, así como en el grupo que recibió una única infusión. La eficacia de esta nueva molécula a largo plazo, así como la seguridad de la administración de dosis posteriores no se conoce todavía por su corto período de seguimiento, aunque los resultados obtenidos hasta el momento son esperanzadores.

INFLIXIMAB: A NEW ALTERNATIVE FOR CROHN'S DISEASE

Key words:

Infliximab. Monoclonal antibody. Tumoral necrosis factor. Crohn's disease. Treatment. Effectiveness.

Summary:

The treatment to date of Crohn's disease has not been very effective. Infliximab is a monoclonal antibody that inhibits α tumoral necrosis factor. Intravenous administration of either a single infusion or three doses of infliximab over a six-week period has shown good clinical results, including fistula closure.

The aim of this study was to report our hospital experience with infliximab in comparison with published studies. Results indicated a good clinical response in patients with fistulized disease, in response to either three doses or a single infusion of the drug. The long-term effectiveness of this new molecule and safety of administration of later doses is not yet known because the follow-up has been short, but results have been promising.

Farm Hosp 2000;24(3):118-122

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso inflamatorio intestinal crónico, de etiología desconocida, que se caracteriza por una inflamación segmentaria y transmural que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, siendo su localización más habitual el íleon y colon. Con frecuencia presenta manifestaciones extradi digestivas y suele cursar con diarrea, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso. La enfermedad aparece principalmente en pacientes jóvenes (veinte-treinta años) que suelen desarrollar un segundo brote en la sexta década de la vida. La presencia de granulomas en la biopsia intestinal es muy específica para el diagnóstico; desgraciadamente su aparición es escasa. Un tercio de los pacientes presentan complicaciones por el desarrollo de fístulas enterocutáneas, especialmente perianales y

Correspondencia: Ana Belén Veiga Villaverde. Servicio de Farmacia. Hospital Central de Asturias. Celestino Villamil, s/n. 33030 Oviedo.

Fecha de recepción: 7-1-00

Farm Hosp 2000;24(3):118-122

también enteroentéricas, enterovaginales y enterovesicales.

Infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal que bloquea la función del factor de la necrosis tumoral (TNF α) por unión al mismo. Este factor se encuentra en concentraciones elevadas en los tejidos inflamados, particularmente en el tracto gastrointestinal y articulaciones sinoviales, lo que explica la investigación de la utilización del infliximab en la enfermedad de Crohn (EC) y en la artritis reumatoide. Otra línea de investigación es su uso en combinación con la interleucina (IL-2) con la finalidad de contrarrestar los efectos adversos de la misma en pacientes con infección por VIH (1).

El objetivo de este trabajo es comunicar la experiencia en nuestro hospital del uso de infliximab en pacientes con EC activa resistente a tratamientos convencionales o fistulizada. El número de pacientes en tratamiento y los buenos resultados obtenidos a corto plazo nos han parecido dos buenas razones para esta comunicación.

ANTECEDENTES TERAPÉUTICOS DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

La terapia farmacológica para la EC (2) ha consistido en la utilización de los glucocorticoides para la fase aguda y los derivados 5-aminosalicílicos (5-ASA) para el mantenimiento de la respuesta a largo plazo. Estos últimos a dosis altas han demostrado su utilidad en el tratamiento de aquellos pacientes con brotes de actividad leve a moderada.

El uso de glucocorticoides está especialmente indicado para aquellos pacientes con enfermedad activa de intensidad de moderada a severa, no habiéndose demostrado su eficacia en el mantenimiento de la remisión. Por otra parte, sus conocidos efectos secundarios limitan su utilización a largo plazo.

La introducción del glucocorticoide con acción tópica budesonida supuso un gran avance en cuanto a una menor incidencia de efectos adversos se refiere, ya que sus características farmacocinéticas (pobre absorción y rápida metabolización) permiten que su administración oral cause menor supresión adrenal. Además la formulación de este principio activo en preparados pH-dependiente, similares a los utilizados con mesalazina, posibilita su liberación en íleon distal y colon ascendente. Su reciente aparición en la terapéutica hace que no se disponga de datos suficientes sobre su uso como terapia de mantenimiento efectivo para la EC.

Cabe resaltar ciertas modificaciones efectuadas sobre tratamientos comunes que han resultado ser de interés en esta enfermedad. Así, la introducción de inmunosupresores como azatioprina y 6-mercaptopurina supuso un avance en el manejo de la EC corticodependiente y corticorresistente. El metotrexato es otro inmunosupresor útil, puesto que permite reducir las dosis de los esteroides, pero ha de usarse con precaución debido a sus importantes efectos adversos. El tratamiento con el antibiótico ciprofloxacino, en combinación o no con metro-

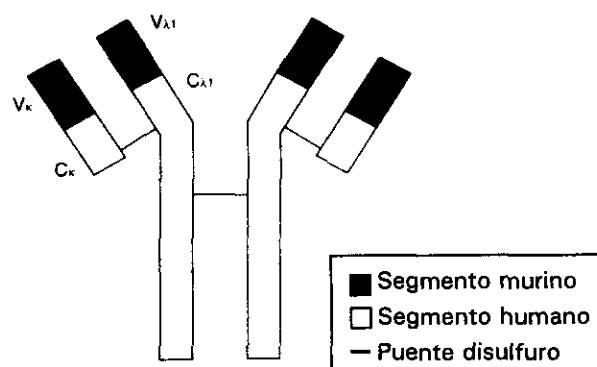


Figura 1.—Diagrama de infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico.

nidazol, otro antibiótico activo contra gérmenes anaerobios, resulta de interés para pacientes con enfermedad crónica activa como tratamiento alternativo en alérgicos al 5-ASA y su utilidad está especialmente demostrada en el manejo de pacientes con enfermedad fistulizada.

En la actualidad es el papel que juegan las células inmunes y sus citoquinas en la EC, lo que ha abierto nuevos campos de investigación en el desarrollo de nuevas moléculas que actúen específicamente sobre los mecanismos de patogenicidad y permitan así modificar el curso natural de la enfermedad.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL INFlixIMAB

La estructura química de infliximab corresponde a una inmunoglobulina G murina humana (Fig. 1) formada por dos cadenas polipeptídicas ligeras κ y dos cadenas pesadas γ unidas por puentes disulfuro (3).

Se acepta que el principal mecanismo de acción de infliximab es el bloqueo de las funciones del TNF α , fundamental en la terapéutica de la EC, ya que se encuentra en elevadas concentraciones en tejidos inflamados e induce la expresión de quimiocinas, moléculas de adhesión endotelial y otras citoquinas. Todos estos factores dan lugar a un aumento en la actividad leucocitaria y de proteínas de fase aguda en los tejidos y zonas inflamadas. El infliximab también actúa a nivel de la cascada de complemento y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos. El fármaco puede ser tóxico para células que expresan el TNF α ligado a la membrana, como linfocitos T y B, y los monocitos, las cuales se encuentran en las lesiones inflamatorias de la EC.

Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron tras una infusión única de dos horas y dosis variables. La concentración sérica máxima aumentó proporcionalmente (de 23 a 603 mg/l) con el aumento de la dosis (de 1 a 20 mg/kg); en la misma proporción el área bajo la curva se modifica cuando se modifican las dosis.

Con dosis de 5 mg/kg el volumen de distribución se situó en 3 l, alcanzando valores de 4,1 a 5 l con dosis de

10 mg/kg. Con estas nuevas dosis la vida media de eliminación fue de nueve a diez días, dato concordante con los valores de vida media comunicados para los anticuerpos monoclonales de origen murino. Tras la administración de infusiones múltiples no se observaron efectos acumulativos.

Efectos adversos. Se comunicaron reacciones agudas de hipersensibilidad en el 6 al 38% de los pacientes tratados con dos o más infusiones de infliximab, siendo éstas fiebre, escalofríos, prurito o urticaria, hipotensión, hipertensión, disnea, dolor torácico, edema con ganancia de peso, cefalea y náuseas.

ADMINISTRACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Se administra exclusivamente por vía intravenosa en infusiones de dos horas, variando las dosis eficaces entre 5 y 20 mg/kg. Se utilizan dosis de 5 mg/kg en forma de administración única cuando el paciente presenta EC activa (moderada a grave) y corticorresistente y en infusiones múltiples en las semanas 0, 2 y 6 para las formas fistulizadas de la EC. Al tratarse de pautas en investigación están aún por definir las óptimas en cada caso.

La respuesta al tratamiento comienza habitualmente a las dos semanas de la infusión. Los parámetros de respuesta utilizados en la mayor parte de los ensayos clínicos fueron la observación endoscópica por una parte y el *Crohn's disease activity index* (CDAI) por otra. En otros estudios se utilizó también un cuestionario sobre calidad de vida del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ).

En nuestro estudio para la valoración de la enfermedad se utilizó el CDAI, que es un índice que incorpora ocho variables subjetivas y objetivas relacionadas: el número de deposiciones líquidas o muy blandas al día, la intensidad del dolor abdominal, el estado general del paciente, la presencia o ausencia de manifestaciones extraintestinales de la enfermedad, la presencia o ausencia de masa abdominal, el uso o no de antidiarreicos, el hematocrito y el peso corporal. La puntuación final indica la gravedad de la enfermedad sobre una escala desde 0 a 600, así valores por encima de 450 indican enfermedad grave, mientras que valores inferiores a 150 señalan remisión.

Como indicadores de eficacia se utilizaron el porcentaje de pacientes con una respuesta clínica que conllevara una reducción en el CDAI igual o superior a 70 puntos respecto al valor de inicio y el porcentaje de pacientes en los que se obtuvo una remisión.

A efectos de resultados los pacientes fueron divididos en dos grupos según estuvieran o no a tratamiento con azatioprina, y en todos los casos se administró el infliximab por vía intravenosa en dosis única o tres dosis a las semanas 0, 2 y 6 diluidas en 250 ml de suero fisiológico y a una velocidad de perfusión de 100 ml/h.

Tabla 1. Tipo de fistulas y resultados tras el tratamiento con infliximab

Caso	N.º fistulas preinfliximab	Con débito	Tipo	N.º fistulas postinfliximab	Con bajo débito
1	5	3	Perianal	2	1
2	2	2	Perianal	0	0
3	0	0	—	0	0
4	2	1	Perianal	2	1
5	2	0	Enterovesical	1	0
6	0	0	—	0	0
7	0	0	—	0	0
8	2	0	Enterovesical	1	1
9	2	0	Enterocutánea	1	1
10	3	2	Enterocutánea	0	0
11	3	2	Perianal	0	0
12	3	2	Perianal	0	0
13	2	1	Perianal	0	0
14	0	0	—	0	0
15	0	0	—	0	0
16	2	1	Perianal	0	0
17	0	0	—	0	0
18	2	1	Perianal	0	0

RESULTADOS

El uso clínico de infliximab en el tratamiento de la EC activa en nuestro hospital ha sido evaluado en 18 pacientes, 10 de ellos mujeres y nueve hombres con edades comprendidas entre catorce y cuarenta y siete años (tabla 1). La duración media de la enfermedad en este grupo de pacientes era de 8,5 años (períodos de evolución entre uno y diecisiete años). En cuanto a la localización y extensión de la misma, las zonas afectadas comprendían colon, íleon o ambos y sólo un caso de localización ileoduodenal.

La terapia previa utilizada en estos pacientes consistían en asociaciones de 5-ASA junto con glucocorticoides u otros tratamientos inmunosupresores (azatioprina) que continuaron administrándose durante el período de estudio.

Los 18 pacientes presentaban enfermedad de Crohn con valores del CDAI comprendidas entre 167 y 337 puntos.

Seis de los casos estudiados presentaban enfermedad no fistulizada y en todos ellos se obtuvieron reducciones en el CDAI que indicaban una buena respuesta clínica (reducción en el CDAI $\geq$ 70 puntos respecto al valor basal) a las doce semanas de la infusión. En este grupo, dos pacientes recidivaron a los tres o cuatro meses de la infusión del fármaco. Targan et al (4) obtuvieron a la cuarta semana de la administración de una única dosis de infliximab el 50% de mejoría clínica. El seguimiento posterior indicaba regresiones tras un período medio de cuatro meses postinfusión.

En el segundo grupo de pacientes, con enfermedad fistulosa y que recibió tres dosis de 5 mg/kg de fármaco, la respuesta al tratamiento se valoró en función del

cierre de fístulas. La *variable principal de eficacia* se considera el cierre de más del 50%. En nuestro estudio, de los 12 pacientes con enfermedad fistulizada, el 83,3% consiguió esta variable de eficacia, y de ellos, un 58,3% obtuvo una remisión completa con el cierre de todas las fístulas.

Present et al (5, 6) valoraron la eficacia del infliximab en la obtención del cierre de fístulas y observaron una respuesta clínica del 68% en aquellos pacientes a los que se les administraron tres dosis de 5 mg/kg del fármaco. En este estudio también se define dicha respuesta como el cierre de más del 50% de las fístulas en dos o más evaluaciones consecutivas, lográndose en el 55% de los casos el cierre total de todas las fístulas.

Desde el punto de vista de la reducción en los valores del CDAI, y teniendo en cuenta la utilización del infliximab asociado o no a azatioprina, se detectó una mejor respuesta en el grupo que recibió ambos fármacos. Así, en los tratados con infliximab + azatioprina, la combinación resultó eficaz en el 70% de los pacientes, y de éstos el 60% alcanzó la inactividad. Estos valores fueron superiores a los obtenidos en el grupo al que no se le asoció el inmunosupresor, ya que en este caso la eficacia del infliximab sólo se observó en el 62,5% y tan sólo un 25% de los pacientes presentaron una remisión total (Fig. 2).

Los efectos secundarios observados durante la administración del fármaco fueron náuseas, sequedad de boca y mareos, todos ellos de carácter leve y transitorio y que afectaron al 16,6% de los pacientes tratados. Únicamente se detectó como reacción adversa grave un caso de neumonía con posible relación de causalidad a la administración de infliximab.

CONCLUSIONES

El infliximab ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la EC resistente a otros tratamientos previos, obteniéndose mejores resultados con un régimen de dosis múltiples administradas a las cero, dos y seis semanas utilizado para las formas fistulizadas de la enfermedad.

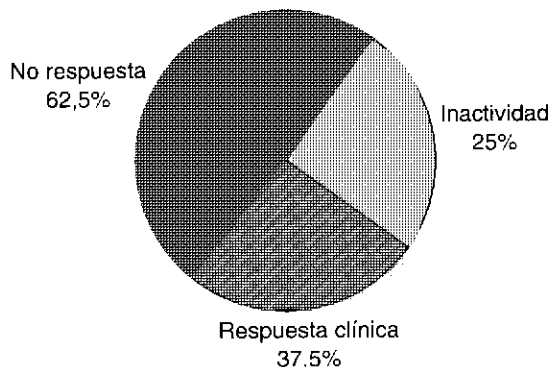
Este estudio permite concluir que la asociación del infliximab con el inmunosupresor azatioprina resulta de utilidad en el mantenimiento de la respuesta clínica de la enfermedad.

Este fármaco necesita de la monitorización del paciente (tensión arterial, temperatura y frecuencia cardíaca) durante cuatro horas desde el inicio de la infusión debido a la posible aparición de reacciones adversas. Actualmente en nuestro hospital su administración requiere el ingreso del paciente, aunque debido al corto período de observación mencionado anteriormente podría realizarse en el hospital de día, lo que supondría una importante reducción en el coste del tratamiento.

La aparición de recidivas, que resultó ser superior en el grupo de pacientes con dosis única, supone una limitación en la utilización de este nuevo fármaco.

La falta de experiencia clínica nos impide valorar su eficacia a largo plazo y las posibles reacciones adversas

Evolución del CDAI en el grupo tratado con infliximab



Evolución del CDAI en el grupo tratado con infliximab + azatioprina

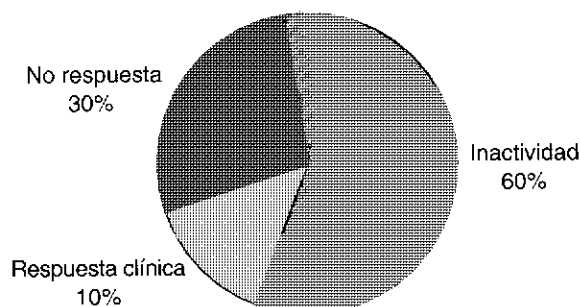


Figura 2.—Evolución del índice de actividad a las dieciséis semanas.

por reexposición al fármaco como son otras enfermedades autoinmunes, infecciones graves o linfomas. Esta limitación resulta de gran interés debido al carácter crónico de la EC. El estudio de nuevas pautas de administración como el publicado recientemente por Rutgeerts et al (7), en el que se valoró la eficacia de cuatro ciclos de infliximab a dosis de 10 mg/kg cada ocho semanas, resultan alentadores en cuanto a la utilidad de esta nueva molécula de la que se desconoce su perfil de seguridad, sólo demostrable con el tiempo.

Durante el período de estudio el fármaco se utilizó bajo las condiciones del uso compasivo, pero en la actualidad infliximab es un medicamento registrado en España desde el día 13 de diciembre de 1999 con el nombre de Remicade®, cuya presentación es en viales inyectables de 100 mg para uso hospitalario. El coste por vial es de 95.041 pesetas y el coste del tratamiento es de aproximadamente 285.123 pesetas en el caso de infusión única y de 855.369 pesetas para dosis múltiples considerando un paciente tipo entre 50-60 kg de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anónimo. *Scrip* 1995;2065:22.

2. Bickston SJ, Cominelli F. Treatment of Crohn's disease at the turn of the century. *N Engl J Med* 1998;339:401-2.
3. Onrust SV, Lamb HM. Infliximab. *BioDrugs* 1998;10:397-425.
4. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.
5. Present D, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999;340:1398-405.
6. Present D, Mayer I, Van Deventer S, et al. Anti-TNF-alpha chimeric antibody (cA2) is effective in the treatment of the fistulae of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1746.
7. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:761-9.