

TRABAJOS ORIGINALES

# Eficacia de Adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y fracaso previo a la terapia con Infliximab: resultados de una serie clínica

Patricia Cordero-Ruiz, C Castro-Márquez, V. Méndez-Rufián, L. Castro-Laria, A. Caunedo-Álvarez, J. Romero-Vázquez y J. M. Herrerías-Gutiérrez

Unidad de Enfermedades Inflamatorias Intestinales. Departamento of Gastroenterología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

## RESUMEN

**Introducción:** adalimumab, un anti-TNF humano, ha demostrado ser efectivo en la inducción y tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn moderada-grave. Existe menos experiencia, pero este fármaco parece también eficaz en los pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia al infliximab.

**Objetivo:** evaluar la eficacia de adalimumab durante un año, en nuestra serie de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y fracaso en el tratamiento previo con infliximab.

**Métodos:** se incluyen 25 pacientes con enfermedad de Crohn y fracaso previo a la terapia con infliximab, que son tratados con adalimumab. Se utilizaron dosis de inducción de 160/80 mg en 24 pacientes y dosis de 80/40 en un paciente. Analizamos la respuesta clínica al tratamiento con adalimumab mediante el Índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) y las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva (PCR), el cese de la corticoterapia y el cierre completo de las fistulas en la semana 48.

**Resultados:** dieciocho de veinticinco pacientes (72%) alcanzan la remisión clínica (CDAI < 150) en la semana 24 y 15/25 pacientes (60%) en la semana 48. Esto se acompañó de un descenso de los niveles de PCR de 21 a 8 mg/l en la semana 48. En nueve de quince pacientes (60%) que tomaban corticoides, se consiguió su retirada. Tres de once pacientes (27%) con enfermedad fistulosa, presentaron un cierre completo de las fistulas tras el tratamiento con adalimumab. Un 72% de los pacientes (18/25) necesitaron, a lo largo del seguimiento, acortar el intervalo de tratamiento a una semana para mantener la respuesta.

Cinco de veinticinco pacientes (20%) presentan efectos secundarios y en 2 de ellos (8%) fue preciso la retirada del fármaco (meningitis tuberculosa y absceso abdominal).

**Conclusiones:** el tratamiento con adalimumab proporciona una mejoría clínica y analítica en un número significativo de pacientes con EC y fracaso previo a la terapia con infliximab.

**Palabras clave:** Adalimumab. Enfermedad de Crohn. Infliximab. Pérdida de respuesta. Intolerancia.

## ABSTRACT

**Background:** adalimumab, a human anti-TNF, is an effective induction and maintenance therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease. It seems to be effective in patients with resistance to Infliximab, too, though the experience is more limited.

**Aim:** to evaluate the efficacy of adalimumab, in patients with Crohn's disease (CD) and failure to previous treatment with infliximab.

**Methods:** twenty-five patients with CD and failure to previous treatment with infliximab were enrolled; they were treated with 160/80 (24 patients) and 80/40 (1 patient) induction doses. We analyze clinical response to treatment with adalimumab by the Crohn's disease Activity Index (CDAI) and plasma concentration of C-reactive protein (CRP), steroid sparing and complete fistula closure at week 48.

**Results:** eighteen out of twenty-five patients (72%) achieved clinical remission (CDAI score < 150) at week 24 y 15/25 (60%) patients at week 48. There was a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ) in CRP serum levels from 21 to 8 mg/dl at week 48. Nine out of fifteen patients (60%) treated with corticosteroids were able to discontinue steroids. Three out of eleven patients (27%) with fistulizing Crohn's disease had complete fistula closure after the treatment. Seventy two percent of the patients (18/25) needed to increase adalimumab to weekly dose, in order to maintain clinical response. Five out of twenty-five patients (20%) had adverse events; two of them (8%) with serious adverse events (tuberculous meningitis and abdominal abscess) that forced the withdrawal of treatment.

**Conclusions:** according to these data, adalimumab provides a clinical and analytical improvement in patients with CD and failure to previous therapy with infliximab.

**Key words:** Adalimumab. Crohn's disease. Infliximab. Loss of response. Intolerance.

Recibido: 22-02-10.  
Aceptado: 04-02-11.

Correspondencia: Patricia Cordero Ruiz. Secretaría Servicio Digestivo (8.ª planta). Hospital Universitario Virgen Macarena. Avda. Dr. Fedriani, s/n. 41009 Sevilla.  
e-mail: rioga\_patri@hotmail.com

Cordero Ruiz Patricia, Castro-Márquez C, Méndez-Rufián V, Castro-Laria L, Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J, Herrerías-Gutiérrez J M. Eficacia de Adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y fracaso previo a la terapia con Infliximab: resultados de una serie clínica. Rev Esp Enferm Dig 2011; 103: 294-298.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio crónico del tracto digestivo, con periodos de exacerbaciones y remisiones. No existe una única causa establecida, pero parece que determinados factores ambientales pueden actuar sobre un huésped genéticamente susceptible, desencadenando una respuesta inmunológica exagerada y el daño tisular intestinal. En este contexto se liberan una gran cantidad de citoquinas proinflamatorias, interferón- $\alpha$ , diversas interleukinas y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ). El TNF $\alpha$  juega un papel importante en la patogénesis de la EC, siendo actualmente la principal diana terapéutica.

Infliximab (IFX) fue el primer anticuerpo monoclonal (IgG1) quimérico, dirigido contra el TNF $\alpha$ , usado en la práctica clínica, que ha demostrado ser eficaz en la inducción de la remisión y mantenimiento de la misma en pacientes con EC moderada a grave y en la enfermedad fistulizante. IFX está compuesto en un 75% por secuencias humanas y en un 25% por secuencias murinas y posee potencial inmunogénico que puede ocasionar la pérdida de eficacia y reacciones de hipersensibilidad sistémicas o en el punto de infusión (1,2). Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad y especificidad frente al TNF, puede por tanto ser una opción terapéutica para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que no toleren o no respondan al tratamiento con IFX. Tanto el infliximab, como el adalimumab pertenecen a la misma línea terapéutica y comparten indicaciones similares, aunque adalimumab es un anticuerpo humanizado. Esta molécula ha demostrado efectos clínicos positivos en pacientes con enfermedades reumatológicas (2) y estudios recientes muestran que puede ser efectivo en la EC intolerante o con pérdida de respuesta a IFX (3,4). El estudio CLASSIC I demostró que una dosis de 160 mg de ADA subcutáneo, seguido de 80 mg a las dos semanas, fue significativamente más efectiva que el placebo en la inducción de la remisión en 299 pacientes con EC moderada-grave (5). Más recientemente, el estudio CLASSIC II demostró que 40 mg subcutáneos de ADA cada dos semanas o semanalmente, fue superior al placebo en el mantenimiento de la remisión a las 56 semanas en 55 pacientes con EC moderada-grave que habían obtenido remisión en la terapia de inducción con ADA (6).

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la eficacia y seguridad del uso de ADA en pacientes con fracaso previo a la terapia con IFX en el manejo de la EC.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Veinticinco pacientes con EC diagnosticada según criterios endoscópicos, radiológicos e histopatológicos en el periodo comprendido entre 2006 y 2009 forman parte del estudio. Todos los pacientes presentaban fracaso a la tera-

pia previa con IFX, bien por pérdida de respuesta al fármaco (definido como la presencia de síntomas o evidencia de actividad de la enfermedad a pesar del incremento en la dosis de IFX a 10 mg/kg y el acortamiento del intervalo entre dosis a 4 semanas), intolerancia (definido como la presencia de reacciones de hipersensibilidad o reacciones adversas) y falta de respuesta inicial al fármaco. Antes de iniciar el tratamiento con ADA se les había realizado a todos los pacientes una prueba de la tuberculina y una radiografía de tórax.

A 24 de los 25 pacientes incluidos (24/25) se les administró una dosis de inducción con ADA de 160/80/40 mg y a uno (1/25) con 80/40/40 por desnutrición y bajo peso. Se utilizó una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas, que podía aumentarse a 40 mg semanales si no se alcanzaba remisión clínica, cierre completo de las fístulas, o retirada de corticoides. El tiempo de seguimiento fue de 12 meses.

El objetivo era valorar la eficacia de ADA en este grupo de pacientes con fracaso previo al tratamiento con IFX y se evaluó retrospectivamente, mediante el valor del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI), el valor de la proteína C reactiva (PCR), el cierre de fístulas con confirmación clínica de ausencia de drenaje y la retirada de corticoides a los 0-6-12 meses tras iniciar el tratamiento con ADA.

Los pacientes firmaron un consentimiento informado para recibir tratamiento con ADA como uso compasivo.

Los datos obtenidos se procesaron con el paquete estadístico SPSS 15.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan como recuento y porcentajes de la cohorte. Se consideró que había diferencia significativa cuando la *p* fue de 0,05, o menor, mediante la *t*-Student para variables cuantitativas.

## RESULTADOS

De los 25 pacientes incluidos 15 eran (60%) mujeres y 10 (40%) eran hombres, con edad media  $38,32 \pm 12,39$  años y con una duración media de la EC de  $10,64 \pm 5,46$  años. Según la clasificación de Montreal un 12% (3/25) de los pacientes presentaban una localización L1-ileal, un 32% (8/25) una localización L2-colónica y un 56% (14/25) una localización L3-ileocolónica. Además 11 de los 25 pacientes (44%) asociaban enfermedad fistulosa, 10 perianales y uno enterocutánea, incluido entre los perforantes (Tabla I).

El 100% de los pacientes había recibido tratamiento previo con IFX, durante un tiempo medio de  $30 \pm 20,81$  meses. De estos 20 (80%) habían perdido la respuesta, 2 (8%) no tuvieron respuesta inicial, en 2 (8%) casos reacciones adversas y en 1 paciente (4%) hubo problemas para la canalización de la vía venosa periférica. De los dos pacientes en los que se retiró el fármaco por reacciones adversas, uno de ellos presentó una reacción anafilác-

Tabla I.

Características basales	Pacientes tratados con adalimumab (n = 25)
Sexo	
Masculino	10 (40%)
Femenino	15 (60%)
Edad (años)	38,3 ± 12,4
Duración de la enfermedad (años)	10,6 ± 5,4
Hábito tabáquico	3 (12%)
CDAI basal (DS)	208,1 ± 78,5
Proteína C reactiva (mg/l)	21,9 ± 26,9
Localización de la enfermedad	
L1 = Íleon	3 (12%)
L2 = Colon	8 (32%)
L3 = Íleo-colónica	14 (56%)
Comportamiento de la enfermedad	
B1 = no estenosante, no penetrante	16 (64%)
B2 = estenosante	1 (4%)
B3 = perforante	8 (32%)
P = enfermedad perianal	10 (40%)
Cirugía intestinal previa	8 (32%)
Tratamiento concomitante	
Corticoides	15 (60%)
Azatioprina	11 (44%)
Metotrexate	2 (8%)
Indicación de adalimumab	
Pérdida eficacia a infliximab	21 (84%)
Intolerancia a infliximab	2 (8%)
No respuesta a infliximab	1 (4%)
Dificultades técnicas	1 (4%)

tica durante la infusión del fármaco, que se resolvió con corticoides iv. El otro cursó con un cuadro de dolor abdominal agudo; se trataba de un paciente con estenosis localizada en íleon terminal, diagnosticada mediante tránsito intestinal.

Durante el tratamiento con IFX el 100% de los pacientes recibían prednisona, que se había suspendido en un 40% de los pacientes. Todos los pacientes habían recibido azatioprina (23 pacientes) o metotrexate (2 pacientes). En tres casos se retiró la azatioprina por molestias gastrointestinales y en dos casos por pancreatitis aguda. Al inicio del tratamiento con ADA, el 60% de los pacientes recibían prednisona, un 36% seguían tomando azatioprina y un 12% recibían metotrexate.

El tratamiento con ADA consiguió una mejoría de los índices y parámetros de actividad global de la enfermedad. De este modo los valores medios de CDAI disminuyeron significativamente (Fig. 1) desde 208 al inicio del tratamiento a 115 a las 24 semanas y se mantuvieron bajos hasta el final del estudio. La concentración media de la PCR mostró una variación significativa similar (Fig. 1).

Antes de iniciar el tratamiento con ADA 5 de los 25 pacientes (20%) tenían un CDAI normal, pero cuatro de

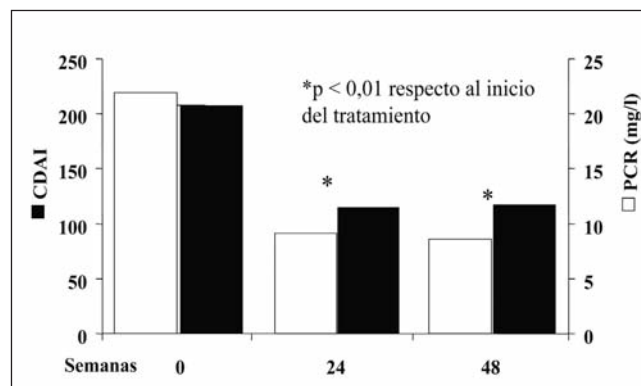


Fig. 1.

ellos tenían fístulas perianales y enterocutáneas, con débito importante y el quinto caso tenía marcada corticodependencia a pesar del tratamiento con IFX. En la semana 24, 18 de 25 pacientes (72%) y en la semana 48, 15 de 25 pacientes (60%) tenían remisión clínica, pero 18 de 25 pacientes (72%) necesitaron, a lo largo del seguimiento, acortar el intervalo de tratamiento a una semana para mantener la respuesta.

En 5 (20%) pacientes hubo efectos adversos, que obligaron a la retirada del fármaco en 2 casos (8%), mientras que el 12% restante los efectos adversos fueron leves, dolor en punto infusión, cefalea y febrícula en la horas siguientes a la administración de ADA.

A cuatro de los 25 (16%) pacientes se les retiró el ADA antes de finalizar el periodo de seguimiento, dos de ellos 6 meses después del inicio, debido falta de respuesta de su enfermedad fistulizante y el otro presentó pérdida de respuesta y posteriormente se sometió a tratamiento quirúrgico con resección de una estenosis ileocecal, con buen control posterior de la enfermedad. A dos pacientes se les retiró el fármaco debido a la presencia de efectos adversos graves: un paciente tuvo un absceso abdominal, que fue resuelto mediante cirugía, con buen control posterior de la enfermedad de Crohn con inmunosupresores. Otro paciente desarrolló una meningitis tuberculosa, que respondió al tratamiento tuberculostático; sin embargo en este caso no hubo buen control de la enfermedad intestinal, falleciendo al año. Todos los pacientes toleraron la administración de ADA.

Ninguno de los 3 pacientes que tuvieron falta de respuesta inicial a IFX, o reacciones adversas a este fármaco, alcanzaron la remisión clínica en la semana 48. Mientras que 14 de los 20 (70%) con pérdida de eficacia a IFX estaban en fase quiescente de la enfermedad en la semana 48. Quince de veinticinco pacientes (60%) eran corticodependientes antes de iniciar el tratamiento con ADA. El cese de corticosteroides fue posible en 9 de 15 pacientes (60%). Tres de 11 pacientes (27%) consiguieron un cierre clínico de la fístula durante el periodo de tratamiento con ADA.

## DISCUSIÓN

El desarrollo de una respuesta incompleta en el tiempo o la intolerancia al tratamiento con IFX es un problema importante en los pacientes con EC y tratamiento con IFX (3). Sin embargo, el reciente advenimiento de otros fármacos anti-TNF como el certolizumab y ADA están permitiendo investigar su eficacia en el tratamiento de rescate de pacientes con EC que han fracasado en algún momento del tratamiento con IFX (4,7).

ADA es un anticuerpo monoclonal humano IgG1, que ha demostrado su utilidad en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con EC moderada-grave. En nuestra serie utilizamos la dosis de inducción 160/80 basándonos en los datos del estudio CLASSIC I (5), salvo en un paciente en el que se utilizó la dosis 80/40 por la marcada desnutrición y bajo peso del mismo. El 72% a las 24 semanas y el 60% a las 48 semanas alcanzaron la remisión clínica en nuestra serie. Nuestro trabajo, a pesar de las limitaciones derivadas del tamaño muestral, de ser un estudio abierto, e incluir un grupo heterogéneo de pacientes, confirma los resultados de una serie similar publicada recientemente en España (8). Igualmente apoyan los datos publicados sobre la eficacia de ADA como tratamiento de mantenimiento frente a placebo en estudios controlados como el CLASSIC II (6) y en el estudio CHARM, donde se incluyeron pacientes no tratados y pacientes tratados previamente con IFX. En estas series se obtienen, en las semanas 26 y 54, cifras de remisión del 47 y 41% respectivamente, sin hallar diferencias significativas entre la dosis de mantenimiento: 40 mg cada dos semanas y semanales, ni entre los que recibieron previamente IFX y los que no lo había recibido (9). Sin embargo, nuestros pacientes necesitaron intensificar el tratamiento en un 72% de los casos. No sabemos la causa de este fenómeno ya que, hasta ahora, los estudios preliminares (10) no han encontrado que ningún polimorfismo de los genes involucrados en la regulación de las citoquinas tenga relación con la respuesta al ADA. Es posible que el subgrupo de pacientes que han tenido un fracaso terapéutico con IFX pueda ser más resistente a otros anti-TNF. No obstante un 77% (14/18) de estos casos pueden alcanzar una remisión en la semana 48. Estos resultados sugieren también que en pacientes con respuesta parcial al tratamiento estándar con ADA, las inyecciones semanales podrían ser una opción eficaz, como ya se ha observado en otros estudios (11,12). Otros trabajos han encontrado cifras de remisión aceptables incluso en pacientes no respondedores primarios a IFX en distintas publicaciones entre ellas el estudio GAIN (13-15).

Respecto a la enfermedad fistulizante, en el 27% se consiguió el cierre completo de las fístulas en la semana 48, datos concordantes con los obtenidos en el estudio CHARM, donde en la semana 56, el 30% de los pacientes que recibieron ADA tenían un cierre completo de las fístulas frente al 13% del grupo placebo. Tanto en el estudio CLASSIC, como en el de Hinojosa y cols. (estudio no controlado), se

alcanzaron unas cifras de remisión fistulosa tras 4 semanas de tratamiento del 20 y 23%, respectivamente (16).

En nuestra serie se consiguió la retirada del tratamiento esteroideo en el 60% de los sujetos corticodependientes en la semana 48, cifra superior a la conseguida en el estudio CHARM (29%), mientras que en el estudio CLASSIC II, la retirada de esteroides fue posible en la mayor parte de los tratados con ADA; desconocemos las razones de estas discrepancias. Durante el tratamiento con ADA, el 20% de nuestros pacientes presentaron efectos adversos, la mayoría leves y bien tolerados. Pero dos pacientes (8%), necesitaron la retirada del fármaco por la presencia de complicaciones infecciosas graves, un absceso abdominal y una meningitis tuberculosa, a pesar del despistaje previo al inicio de ADA (y previamente de IFX) de tuberculosis. No hubo reacciones de hipersensibilidad al fármaco.

Concluimos que adalimumab es un tratamiento eficaz en pacientes con EC y fracaso al tratamiento previo con IFX en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, aunque, en este subgrupo de pacientes, con frecuencia hay que intensificar el régimen terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1593-610.
- Mease PJ. Adalimumab in the treatment of arthritis. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(1):133-48.
- Peyrin-biroulet L, Laclotte C, Bigard MA. Adalimumab maintenance therapy for Crohn's disease with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:675-80.
- Seiderer J, Brand S, Dambacher J, Pfenning S, Jürgens M, Göke B, et al. Adalimumab in patients with Crohn's disease—safety and efficacy in an open-label single centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:787-96.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, McIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130:323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56:1232-9.
- Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. Efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;26.
- López Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C, Lana R, Fuentes Ferrer M, Díaz-Rubio M. Adalimumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. An open-label study. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:676-81.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab form maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: The CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65.
- Barreiro-de Acosta M, Ouburg S, Morré SA, Crusius JB, Lorenzo A, Potel J, et al. NOD2, CD14 and TLR4 mutations do not influence response to adalimumab in patients with Crohn's disease: a preliminary report. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102:591-5.
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:889-94.

12. Trinder MW, Lawrance IC. Efficacy of adalimumab for the management of inflammatory bowel disease in the clinical setting. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1252-7.
13. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:829-38.
14. Ho GT, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;27:308-15.
15. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus Ev Jr, Tremaine WJ, Kane S, Cohen R, 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 for Crohn s disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1984-9.
16. Hinojosa J, Gomollón F, Garcia S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C, 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;25:409-18.