

Terapia biológica con anticuerpos anti factor de necrosis tumoral, ¿ampliando el espectro de sus indicaciones?

M. López Rodríguez^a, M. García Arias^b y J. Gómez Cerezo^a

^aServicio de Medicina Interna. ^bServicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es un mediador fundamental en la respuesta inflamatoria de muchas enfermedades. Los anticuerpos anti-TNF α (infliximab, etanercept, adalimumab) bloquean su acción, impidiendo la respuesta inflamatoria y el daño que produce. En este trabajo revisamos el tratamiento de algunas enfermedades en las que se está experimentando con estos fármacos, como son: colitis ulcerosa, sarcoidosis, enfermedad injerto contra huésped, enfermedad de Still del adulto, algunas vasculitis sistémicas, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Behçet.

López Rodríguez M, García Arias M, Gómez Cerezo J. Terapia biológica con anticuerpos anti factor de necrosis tumoral, ¿ampliando el espectro de sus indicaciones? *Rev Clin Esp.* 2007; 207(9):448-50.

Biological therapy with anti-TNF antibodies. Extending the spectrum of its indications? **Tumor necrosis factor (TNF α) is a main mediator in the inflammatory answer of many diseases. The anti-TNF α antibodies (infliximab, etanercept, adalimumab) block their action, preventing the inflammatory answer and the damage it produces. In this paper, we review the treatment of some diseases in which these drugs are experimentally used. These are: ulcerative colitis, sarcoidosis, graft-versus-host disease, adult Still's disease, some systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus and Behçet disease.**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) es una citoquina fundamental en el establecimiento y mantenimiento de la respuesta inflamatoria en las enfermedades autoinmunes y del colágeno vascular, entre otras. Los anticuerpos anti-TNF α son fármacos que, mediante diferentes mecanismos de acción, bloquean la acción del TNF α , impidiendo así la respuesta inflamatoria y el daño derivado de la misma¹.

En el momento actual se dispone de tres anti-TNF α comercializados: infliximab (INF), etanercept (ETN) y adalimumab (ADL). El INF es un anticuerpo monoclonal quimérico que neutraliza el TNF α , al unirse con gran afinidad a las formas solubles y transmembrana de esta citoquina; se administra por vía intravenosa. El ETN es una proteína de fusión que combina dos cadenas idénticas recombinantes humanas. Se une al TNF α , inactivándolo. El ADL es un anticuerpo monoclonal humano que neutraliza al TNF α . La administración de estos dos fármacos es subcutánea. Sus indicaciones aprobadas actualmente se limitan a: artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y enfermedad de Crohn. El objetivo de este trabajo es analizar algunas enfermedades con respuesta inflamatoria en las que interviene

el TNF α , en las que se ha empleado la terapia biológica con anti-TNF α , sin tener aún su uso aprobado por las autoridades sanitarias. Para ello hemos seleccionado aquellos estudios en los que se disponga de muestras de un mínimo de 10 pacientes, ya sean ensayos clínicos, estudios abiertos o series de casos.

Además de las comentadas en esta revisión, hay otras entidades en las que se han empleado los anti-TNF α de forma esporádica, como: enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, enfermedad de Kawasaki, etc. con resultados favorables en líneas generales¹.

Colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal que afecta principalmente a la mucosa del intestino grueso y recto. Recientes estudios acerca de la patogenia de la CU muestran la importancia de la susceptibilidad genética, los factores ambientales y la alteración de la respuesta inmune individual².

En un estudio llevado a cabo por Tsukada et al queda demostrada la coincidencia entre cifras elevadas de TNF α en la mucosa colónica y los períodos de mayor actividad de la enfermedad, de lo que se deduce el posible beneficio del uso de anti-TNF α en el tratamiento de esta enfermedad².

Shen et al estudiaron en una serie de 11 pacientes con CU en tratamiento con glucocorticoides y/o inmunosupresores la respuesta al INF. Cinco casos tuvieron respuesta favorable al INF, con remisión completa y

Correspondencia: M. López Rodríguez.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario La Paz.

Paseo de la Castellana, 261.

28046 Madrid. España.

Correo electrónico: monlr2001@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 26 de marzo de 2007.

mantenida durante un año y medio³. Se trata de uno de los estudios iniciales en esta línea. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego más importantes realizados hasta ahora con INF en la CU son el ACT-1 y ACT-2⁴, con más de 350 pacientes cada uno. Los resultados de estos estudios en fase 3 apuntan que el INF puede conducir a la remisión completa de la CU en los casos en los que ésta sea refractaria al tratamiento convencional con corticoides y azatioprina. Sin embargo, las indicaciones específicas para el uso de INF en la CU aún no están del todo aclaradas; sobre todo debido al alto coste de estas terapias biológicas alternativas y al largo tratamiento de mantenimiento que requieren.

Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria no infecciosa, multiorgánica, que afecta principalmente a los pulmones y los ganglios linfáticos. A consecuencia de esta inflamación se forman granulomas en determinados órganos, que pueden alterar la estructura y normal función de los mismos. Se desconoce la causa exacta de esta enfermedad, si bien parece clara la relación con una respuesta inmune anormal, en la que se ha demostrado el papel fundamental del TNF α ⁵.

Hasta el momento la primera línea de tratamiento para la sarcoidosis la constituyen los corticoides. Sin embargo, hay casos refractarios al tratamiento con los mismos, así como pacientes que no toleran sus efectos secundarios. Es en estos casos donde el tratamiento con anti-TNF α demuestra su mayor beneficio, como se deduce de diferentes estudios. Uno de ellos fue el estudio abierto llevado a cabo en 2005 por Doty et al⁵, donde analizaban la respuesta al tratamiento con INF en 10 pacientes que habían desarrollado refractariedad a la terapia esteroidea. Observaron su eficacia en el 90% de los pacientes, sobre todo en el lupus pernio y otras manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis, así como en manifestaciones más graves de la enfermedad, como la uveítis y la afectación del sistema nervioso central⁵.

En 2006 se realizó un estudio multicéntrico aleatorizado doble ciego en 138 pacientes con sarcoidosis. Y se observó el claro beneficio obtenido con el tratamiento con anti-TNF α frente a placebo, especialmente en aquellos pacientes con las formas más graves de la enfermedad⁶.

No obstante, en ésta, como en otras enfermedades granulomatosas, se hace indispensable el exhaustivo control de estos pacientes, antes y durante el tratamiento, ante la elevada probabilidad de enfermedad tuberculosa, secundaria al uso de anti-TNF α .

Enfermedad injerto contra el huésped

La enfermedad injerto contra huésped (EICH) es la principal causa de mortalidad tras los trasplantes de médula ósea. En su fisiopatología hay una importante respuesta inflamatoria por parte del huésped, liberándose citoquinas inflamatorias, entre las que destaca el TNF α .

Actualmente el tratamiento de elección para la EICH consiste en la administración de glucocorticoides. Hasta el momento, la adición de otros fármacos inmunosupresores no sólo no aumentaba la tasa de éxito, sino que se relacionaba con una mayor morbimortalidad, por la posibilidad de producir infecciones oportunistas en el inmunodeprimido. En casi la mitad de los pacientes con EICH tratados sólo con corticoides se observa un fracaso terapéutico, con una mortalidad de más del 70%⁷.

En análisis retrospectivos en pacientes con EICH refractarios al tratamiento corticoideo se han observado respuestas completas y mantenidas en el tiempo al introducir anti-TNF α en la pauta terapéutica. Así, en un trabajo realizado en 2004 se analizó de forma retrospectiva a más de 100 pacientes que presentaron EICH refractaria al tratamiento con corticoides, y de los que 83 recibieron tratamiento con INF⁸. La respuesta a este tratamiento fue bastante favorable, encontrándose una remisión completa del cuadro en más del 60% de estos enfermos. No obstante, aun con estos prometedores resultados, se hacen necesarios estudios prospectivos aleatorizados que corroboren, con mayor evidencia científica, estos hallazgos.

Enfermedad de Still del adulto

La enfermedad de Still del adulto (ESA) se debe a una respuesta inflamatoria multisistémica, caracterizada por episodios de fiebre, *rash* cutáneo, artritis con artralgiyas y mialgias. El tratamiento de elección de esta enfermedad son los glucocorticoides⁹. No obstante, la resistencia a los mismos obliga al empleo de tratamientos alternativos. Diferentes estudios han puesto de manifiesto el papel del TNF α en la patogenia de la ESA, por lo que los anti-TNF α se presentan como buenos candidatos para el tratamiento de esta entidad. Se dispone de diversos estudios retrospectivos que apoyan estos hallazgos. El de mayor evidencia científica, con un mayor número de pacientes (25 casos), concluye que los anti-TNF α son eficaces en el tratamiento de la ESA refractaria al tratamiento con esteroides, obteniéndose la remisión completa en el 20% de los casos y la remisión parcial en el 64%⁹.

Estos resultados, aunque positivos, no alcanzan las perspectivas de éxito terapéutico que los anti-TNF α han logrado en otras enfermedades, como la artritis reumatoide o la artritis psoriásica.

Vasculitis sistémicas: enfermedad de Wegener

La enfermedad de Wegener (EW) es una enfermedad inflamatoria sistémica que afecta fundamentalmente al aparato respiratorio y sistema renal. Diferentes líneas de investigación sugieren que el TNF α es un importante mediador en la patogenia de la EW. Las células CD4 de los pacientes afectados por esta enfermedad producen niveles elevados de TNF α , lo que parece correlacionarse con los períodos de mayor actividad

de esta enfermedad¹⁰. Aunque el tratamiento con glucocorticoides y ciclofosfamida en esta enfermedad consigue la remisión clínica en la mayoría de los pacientes, hay algunos casos de refractariedad. En esta línea se diseñó en 2005 un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego, del que formaron parte 100 pacientes¹¹. Se trató de comprobar la eficacia del empleo de ETN para inducir remisiones completas y el mantenimiento de las mismas en el tiempo. Los resultados no fueron concluyentes. El tratamiento con ETN no mostró mayor beneficio que el empleo de ciclofosfamida y corticoides en la inducción de remisión y mantenimiento de la misma.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad reumática crónica, autoinmune, cuya etiología no está aún del todo aclarada, aunque sí es cierto que la respuesta inflamatoria y los fenómenos autoinmunes tienen un papel fundamental, con implicación clara del TNF α , entre otras citoquinas.

En 2007, Aringer et al llevaron a cabo un estudio abierto con 17 pacientes, de los que siete fueron tratados con INF y 10 con INF en combinación con azatioprina y metotrexate¹². Para comprobar objetivamente la eficacia del INF se midió, mediante técnicas de inmunofluorescencia, el nivel de determinados anticuerpos (anti-histona, anti-DNA y anti-cardiolipina) en sangre, antes y después de la infusión del INF. Se observó, en los tratados durante un corto período de tiempo con INF, una elevación transitoria de estos autoanticuerpos, acompañada paradójicamente de una buena respuesta clínica. Los autores señalan que esta elevación de autoanticuerpos podría deberse a una mayor presencia de antígeno liberado por las células que entrasen en apoptosis, por el bloqueo del TNF α . Tras la suspensión del tratamiento con INF se observó un descenso del nivel de autoanticuerpos, con mantenimiento de la mejoría clínica.

No obstante, y a pesar del beneficio que parece tener la terapia biológica con anti-TNF α en el LES, lo que más se ha descrito hasta el momento en la literatura es la aparición de síntomas *lupus-like* como efecto adverso del tratamiento con estos inmunomoduladores¹³.

Enfermedad de Behçet

Es una enfermedad idiopática, multisistémica, crónica y recurrente, que se caracteriza por uveítis, vasculitis no granulomatosa, úlceras orogenitales y lesiones cutáneas. Además puede tener afectación más severa pulmonar, gastrointestinal y en sistema nervioso central¹⁴. En su mecanismo de inflamación se han implicado entre otras citoquinas el TNF α , por lo que el empleo

con terapias biológicas anti-TNF α podría estar justificado. Sfrikakis et al¹⁵ analizaron de forma prospectiva la respuesta a INF en 25 pacientes con enfermedad de Behçet manifestada como uveítis, y observaron una remisión rápida de la inflamación ocular después de una primera infusión de 5 mg/kg de INF, con una remisión completa posterior en el 60% de los casos con infusiones repetidas periódicamente.

Estos resultados con INF, menos favorables con ETN, hacen necesarios estudios comparativos en cuanto a dosis óptima y duración más adecuada del tratamiento.

Conclusión

El bloqueo de la actividad del TNF α parece ser una opción muy útil en el tratamiento de aquellas enfermedades en las que media una respuesta inflamatoria sistémica.

Se hacen necesarios ensayos clínicos aleatorizados con mayor número de pacientes, que puedan confirmar estos resultados preliminares y aporten mayor evidencia científica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Iaccarino L, Capsoni F. Potential off-label use of infliximab in autoimmune and non-autoimmune diseases: a review. *Autoimm Rev*. 2005;4:144-52.
2. Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, Iizuka BE, Hayashi N. Cytokine profile in colonic mucosa in ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2820-8.
3. Shen EH, Das KM. Current therapeutic recommendations: infliximab for ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:741-4.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med*. 2005;353:2462-76.
5. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127:1064-71.
6. Baughman RP, Bradley DA, Raymond LA. Double-blind, randomized trial of a tumor necrosis factor receptor antagonist (etanercept) for treatment of chronic ocular sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:A495.
7. Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome. *Blood*. 1990;75:1024-30.
8. Couriel D, Saliba R, Hicks K, Ippoliti C, Lima M, Hosing C, et al. Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004;104:649-54.
9. Fautrel B, Sibilia J, Mariette X, Combe B. Tumor necrosis factor alpha blocking agents in refractory adult Still's disease: an observational study of 20 cases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:262-6.
10. Wegener's granulomatosis etanercept trial (WGET) research group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352:351-61.
11. Nasonov EL, Samsonov MY, Tilz GP, Beketova TV, Semenkova EN, Baranov A, et al. Serum concentrations of neopterin, soluble interleukin 2 receptor, and soluble tumor necrosis factor receptor in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 1997;24:666-70.
12. Aringer M, Steiner G, Graninger WB, Höfler E, Steiner CW, Smolen JS. Effects of short-term infliximab therapy on autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2007;56:274-9.
13. De Bandt M, Sibilia J, Le Loet X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:R545-51.
14. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv ophthalmol*. 2005;50:297-350.
15. Sfrikakis P, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilamdros N. Infliximab for recurrent sight-threatening ocular inflammation in adamantiades-Behçet disease. *Ann Intern Med*. 2004;140:404-6.