



# Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



## REVISIÓN

### Enfermedad inflamatoria intestinal como efecto paradójico del tratamiento con anti-TNF- $\alpha$

Ainara Iriarte<sup>a,\*</sup>, Celia Zaera<sup>b</sup>, Javier Bachiller-Corral<sup>c</sup> y Antonio López-Sanromán<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Digestivo, Hospital de Bidasoa, Hondarribia, Guipúzcoa, España

<sup>b</sup> Servicio de Digestivo, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 29 de octubre de 2015; aceptado el 27 de enero de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Efectos paradójicos;  
Anti-TNF- $\alpha$ ;  
Infliximab;  
Etanercept;  
Adalimumab

#### KEYWORDS

Inflammatory bowel disease;  
Paradoxical effects;  
Anti-TNF- $\alpha$  therapies;  
Infliximab;  
Etanercept;  
Adalimumab

**Resumen** Los anti-TNF- $\alpha$  forman parte del tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, se han descrito los efectos paradójicos, es decir, el desenmascaramiento o producción de enfermedades similares a aquellas para las que se utilizan. Concretamente, en la EII, el fármaco biológico más implicado ha sido etanercept, el cual además no ha demostrado su utilidad como tratamiento de esta enfermedad. Esta asociación, que no es casual, y que cumple el criterio temporal de causalidad, es un cuadro infrecuente que se da especialmente en pacientes con espondiloartritis. Su reintroducción puede inducir nuevos brotes. No hay diferencias clínicas, endoscópicas ni anatomopatológicas que permitan discernirla de la EII primaria, y el proceso diagnóstico es el mismo. La presentación más habitual es la de enfermedad de Crohn. La estrategia terapéutica más extendida consiste en sustituir etanercept por infliximab, con el cual no se ha descrito recidiva de la enfermedad.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

#### Inflammatory bowel disease as a paradoxical effect of anti-TNF alpha therapy

**Abstract** Anti-TNF- $\alpha$  therapies are used in the treatment of different inflammatory conditions, such as inflammatory bowel disease (IBD). However, paradoxical effects may occur during treatment. In other words, these drugs can induce or unmask diseases similar to those they were intended to treat. Etanercept is the main anti-TNF- $\alpha$  agent associated with the development of paradoxical IBD; this drug, moreover, has no proven usefulness in the treatment of the disease. This association, which is not coincidental and meets the criteria for a temporal causal association, is infrequent and is seen particularly in patients with spondyloarthritis. Restarting treatment with etanercept may induce new intestinal symptoms. There are no endoscopic, histopathologic or clinical differences between primary and secondary IBD, and both are

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [airiart@gmail.com](mailto:airiart@gmail.com) (A. Iriarte).

diagnosed in the same way. The most frequent presentation is Crohn disease. When a paradoxical event occurs, etanercept is usually replaced with infliximab, which has not been associated with disease recurrence.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

## Introducción

Los anti-TNF- $\alpha$  forman parte del tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante (EA). Los fármacos que componen el grupo de anti-TNF- $\alpha$  tienen diferencias moleculares entre sí<sup>1-3</sup>. Este hecho parece que no es relevante en las enfermedades musculoesqueléticas, donde todos tienen una eficacia similar. Sin embargo, sí parece que pueden explicar la diversidad en el efecto inmunomodulador, la desigualdad de eficacia en la EII y también en el espectro de efectos adversos.

Entre los efectos adversos se han descrito las reacciones paradójicas, es decir, el desenmascaramiento o producción de enfermedades similares a aquellas para las que se utilizan, tales como psoriasis, uveítis anterior, cuadros lupoides o EII<sup>4-10</sup>.

Concretamente el etanercept, que no ha demostrado eficacia en la EII, es el fármaco que más frecuentemente se ha asociado a la aparición de la misma<sup>6,7,11</sup>. Esta asociación, que no puede considerarse casual, se da especialmente en pacientes con espondiloartritis. El tratamiento con etanercept precede cercanamente en el tiempo al comienzo del cuadro<sup>10</sup>. Además, la reintroducción del tratamiento puede inducir la aparición de nuevos brotes<sup>12</sup>.

No hay diferencias clínicas, endoscópicas ni anatomopatológicas que permitan discernirla de la EII primaria. El proceso diagnóstico es el mismo, siendo fundamental la sospecha clínica en pacientes con enfermedades reumáticas bajo tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  que desarrollen síntomas intestinales<sup>6,7</sup>. La presentación más habitual es como un cuadro similar a la enfermedad de Crohn (EC)<sup>13</sup>. Aunque el manejo a seguir no está totalmente establecido, la estrategia terapéutica más extendida consiste en sustituir etanercept por infliximab, con el cual no se ha descrito recidiva de la enfermedad<sup>1,4,7,10,11</sup>.

Con todo, podemos decir que se trata de un fenómeno infrecuente y poco conocido, que de no conocerse difícilmente se atribuiría a fármacos. Por esto consideramos que este artículo puede ser relevante para la práctica clínica diaria.

## ¿Qué es el etanercept?

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) juega un papel importante en la respuesta inflamatoria desordenada que caracteriza a cuadros como la EC y la colitis ulcerosa (CU). Esta citocina tiene una acción muy compleja, que

fundamentalmente se traduce en una actividad proinflamatoria<sup>1,14</sup>. Los resultados de esta acción son polimorfos, induciéndose la diferenciación de monocitos en macrófagos, la activación de los macrófagos y fagosomas, el aumento de la quimiotaxis de neutrófilos y macrófagos, la formación de granulomas y el mantenimiento de su integridad celular<sup>1,2</sup>. Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  provocan una inhibición de las acciones desencadenadas por esta molécula mediante el bloqueo directo de sus porciones circulante y transmembrana. Sin embargo, también poseen efectos de citotoxicidad mediada por células, desencadenada por la fracción constante de la molécula, y de inducción de la apoptosis<sup>2,4,14</sup>.

Estos fármacos son fundamentalmente 5: de ellos, 3 son inmunoglobulinas completas (infliximab, adalimumab y golimumab), otro (certolizumab) está formado solo por la fracción variable de una inmunoglobulina anti-TNF- $\alpha$ , unida a una molécula que la estabiliza, y finalmente etanercept es una proteína de fusión, un dímero recombinante formado por la unión de una proteína (el dominio extracelular del receptor-2 p75 de TNF- $\alpha$ ) con la fracción constante de la inmunoglobulina G1 humana<sup>15</sup>. La porción fracción constante aporta la región bisagra, compuesta por CH2 y CH3, pero carece de la CH1<sup>2</sup>. Así pues, es una molécula diferente a los otros anti-TNF- $\alpha$ , con un mecanismo de acción también diferente, y esto podría explicar sus diferencias en cuanto a la eficacia y seguridad.

Como sabemos, los anti-TNF- $\alpha$  forman parte del tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias, como la EC, la CU, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la EA.

Específicamente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado el uso de etanercept como tratamiento de segunda línea en enfermedades reumáticas que no hayan respondido a las terapias clásicas (fundamentalmente metotrexato)<sup>15</sup>. Estos cuadros incluyen la artritis reumatoide, la artritis idiopática juvenil (AIJ), la artritis psoriásica, la EA, la espondiloartritis axial no radiográfica y la psoriasis en placas<sup>15</sup>.

Sin embargo, en el caso concreto de la EII se ha encontrado que etanercept es el único anti-TNF- $\alpha$  que no ha demostrado eficacia, mientras que infliximab y adalimumab son efectivos tanto para la inducción de la remisión de la EC y de la CU moderada-severa así como para su mantenimiento<sup>11,13,16</sup>. Esta cuestión fue analizada específicamente por Sandborn et al.<sup>11</sup>, quienes observaron que etanercept era seguro pero inefectivo para el tratamiento de la EC moderada-severa. Una posible explicación de este hecho fue que se emplearon dosis de 25 mg 2 veces a la semana, que es la posología habitual en la artritis

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5658031>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5658031>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)