



GRUPO ESPAÑOL DE TRABAJO  
EN ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ÚLCEROSA

## Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

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



### REVISIÓN

# Manejo práctico de la intensificación del tratamiento biológico en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal



J.M. Paredes\* y E. Moreno-Osset

*Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Dr. Peset, Universidad de Valencia, Valencia, España*

Recibido el 8 de marzo de 2016; aceptado el 25 de abril de 2016

Disponible en Internet el 3 de junio de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Anti-TNF;  
Intensificación;  
Monitorización  
farmacológica

**Resumen** El tratamiento biológico con anticuerpos frente al factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) ha mejorado las posibilidades terapéuticas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estos fármacos han mostrado una elevada eficacia clínica, asociada fundamentalmente a la curación de la mucosa intestinal y a la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, un porcentaje considerable de pacientes no responden inicialmente al tratamiento o pierden la respuesta conseguida a lo largo del tiempo. Con vistas a resolver el fracaso del tratamiento anti-TNF, se han empleado varias estrategias en una actitud conocida como intensificación del tratamiento. Estas estrategias incluyen el aumento de la dosis del fármaco anti-TNF, el acortamiento de los intervalos de administración, la asociación del anti-TNF con un inmunomodulador, o bien, sin ser estrictamente una actitud de intensificación, el cambio a otro fármaco anti-TNF o a otro tipo de fármaco biológico (pocas alternativas en caso de la EII). Estas estrategias se han aplicado habitualmente de forma empírica, en base a la situación clínica de los pacientes. Recientemente, la introducción en la práctica clínica de la monitorización farmacológica de los anti-TNF, con la determinación de los niveles séricos del fármaco y de la presencia de anticuerpos frente al fármaco, permite efectuar una selección más precisa de estas estrategias. Aun así, hay ciertos aspectos sobre la intensificación del tratamiento anti-TNF que quedan por resolver, y los pacientes con tratamiento intensificado deben vigilarse exhaustivamente por el riesgo elevado de infecciones.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [paredes.jos@gva.es](mailto:paredes.jos@gva.es) (J.M. Paredes).

**KEYWORDS**

Anti-TNF;  
Intensification;  
Drug monitoring

**Practical management of biological treatment intensification in patients with inflammatory bowel disease**

**Abstract** Biological treatment with drugs targeting tumor necrosis factor- $\alpha$  (anti-TNF) has improved the therapeutic options for inflammatory bowel disease (IBD). These drugs have shown high clinical efficacy associated primarily with mucosal healing and improvement in the patients' quality of life. However, a high percentage of patients do not respond to initial treatment or lose the achieved response over time. To prevent or attenuate anti-TNF failure, several strategies have been employed in an attitude known as treatment intensification. These strategies include: increasing anti-TNF dosage, shortening the intervals in administration, associating anti-TNF to an immunomodulator or, although not strictly an attitude of intensification, switching to another anti-TNF or biological drug (there are few alternatives in IBD). These strategies are usually applied empirically, based on the clinical condition of patients. Recently, the introduction of anti-TNF monitoring in clinical practice through the determination of drug serum levels and presence of antibodies to the drug, allows a more accurate selection of strategies. Nevertheless, there are certain aspects of the intensification of anti-TNF treatment that remain unresolved and patients with intensified treatment must be closely and thoroughly monitored because of the high risk of infection.

© 2016 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

Las terapias biológicas han revolucionado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), donde los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) han demostrado ser capaces de inducir y mantener de forma prolongada la remisión clínica de la enfermedad e incluso de promover la curación de las lesiones de la mucosa intestinal<sup>1,2</sup>.

En la enfermedad de Crohn (EC) la respuesta inicial a los fármacos anti-TNF se produce en el 70-85% de los pacientes<sup>2</sup>. Sin embargo, se ha descrito que el tratamiento con infliximab y adalimumab fracasa en la inducción de la remisión en el 13-40% de los pacientes<sup>3</sup>, y que el tratamiento con estos 2 fármacos sufre una pérdida anual de respuesta en el 13% y en el 24% de los pacientes, respectivamente<sup>4,5</sup>. Por otra parte, en la colitis ulcerosa (CU) el fracaso del tratamiento está menos estudiado, pero la pérdida de respuesta secundaria ha sido descrita en cerca del 40%<sup>6</sup> de los pacientes, incluso algunos estudios muestran que podría ser mayor en la CU que en la EC<sup>7</sup>. Estas situaciones de fracaso terapéutico han llevado a emplear diferentes estrategias para superarlas, como aumentar la dosis de los fármacos biológicos, reducir/acortar sus tiempos de administración o asociar inmunosupresores, en caso de que hayan sido retirados, en lo que se conoce como intensificación del tratamiento.

**Definiciones y factores relacionados con el fracaso del tratamiento anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal**

El fracaso del tratamiento biológico puede producirse en la fase de inducción o durante el mantenimiento de la respuesta conseguida con la inducción. La primera situación se

conoce como no respuesta primaria, y la segunda, como pérdida de respuesta secundaria<sup>8</sup>. La definición de no respuesta primaria no es unánime en la literatura debido, fundamentalmente, a la fijación de los tiempos a partir de los cuales se debe considerar la no respuesta primaria. Los ensayos clínicos iniciales consideraban no respuesta clínica primaria la que se producía a las 2 semanas de la administración de una única dosis de infliximab<sup>9</sup>, mientras que en ensayos posteriores este tiempo se prolonga, estableciendo que el fracaso no se debería determinar antes de la semana 14 para infliximab, de la 12 para adalimumab y de la 8 para certolizumab<sup>3</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica el tratamiento se suele prolongar, dependiendo de la situación clínica, hasta 6 meses antes de considerar la no respuesta primaria<sup>3</sup>.

Tampoco existe un consenso respecto a la definición de pérdida de respuesta secundaria. Se refiere a la situación clínica cuando un paciente con respuesta inicial a un fármaco biológico presenta una disminución o una menor duración de esta respuesta en el tiempo<sup>8</sup>. Para ello, es necesario la reaparición de los síntomas y que estos sean debidos al proceso inflamatorio de la EII.

La evidencia actual sugiere que los mecanismos relacionados con el fracaso del tratamiento biológico (no respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria) son multifactoriales (tabla 1). Entre estos factores, los relacionados con el fármaco (farmacocinética, inmunogenicidad y dosis) y el consumo de tabaco son los más susceptibles de ser modificados para mejorar la respuesta o recuperarla<sup>3</sup>. Se considera fracaso farmacocinético del anti-TNF cuando los niveles séricos de fármaco son bajos o ausentes, y no se evidencian anticuerpos (Ac) frente al fármaco; este fenómeno se atribuye a un aclaramiento acelerado no inmune del fármaco en los tejidos o en la circulación sistémica. En el fracaso farmacodinámico, los niveles séricos de fármaco son normales y tampoco se detectan Ac frente al mismo; en este caso, el

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8725615>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8725615>

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