

Revisión Clínica: **Adalimumab en Gastroenterología**

Dr. Juan Luis Mendoza Hernández
Servicio de Aparato Digestivo
Hosp. Clínico San Carlos (Madrid)

INTRODUCCIÓN

El término “**Enfermedad Inflamatoria Intestinal crónica**” (EII) incluye una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones. Actualmente, el concepto de EII engloba tres entidades: la **Enfermedad de Crohn (EC)**, la **Colitis Ulcerosa (CU)** y la **Colitis Indeterminada (CI)**. La cronicidad en el curso clínico de la EII consiste en alternar períodos de inactividad o quiescencia, que se identifican con las fases de remisión, con períodos de actividad clínica de diferente intensidad que se denominan brotes o recidivas. La EC puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo desde la boca al ano, de forma segmentaria y transmural y presentar de forma característica granulomas no caseificantes. En cambio, la CU afecta exclusivamente a la mucosa del colon de forma difusa y continua. Cuando las características clínicas, anatomopatológicas y endoscópicas de la EII no permiten clasificarla como una CU ni una EC y tras excluir otras causas de colitis, fundamentalmente infecciosas estamos ante una CI.

En Europa, la incidencia y la prevalencia de la EII presenta un gradiente norte-sur. Mientras que el Reino Unido tiene la mayor prevalencia, Croacia es el país que presenta una menor prevalencia. La incidencia de la EII parece que se está estabilizando en lugares que previamente presentaban una alta incidencia, sin embargo, en los países en los que existía una incidencia menor se está incrementando hasta igualarse con los anteriores. Este fenómeno se está produciendo fundamentalmente en el sur de Europa y en países como España¹.

La EII es una enfermedad crónica y no curable actualmente, que obliga en muchas ocasiones a modificar el estilo de vida de los pacientes y, por lo tanto, afecta de forma muy importante a la percepción de la salud y a la calidad de vida de estas personas.

La etiopatogenia de la EII es desconocida. La teoría más aceptada indica que la disregulación de la respuesta inmune del huésped frente a la flora bacteriana residente y a otros antígenos intraluminales en sujetos susceptibles genéticamente juega un papel clave en la patogenia del daño tisular en la EII. La inmunopatogénesis de la EC y de la CU es diferente en relación a la respuesta y niveles de activación de los linfocitos T. En ambas enfermedades, la activación de los linfocitos T es fundamental, pero mientras que en la EC predomina la producción de interferon- γ , del factor de necrosis tumoral

alfa (TNF- α) y de interleucina (IL)-23, en la CU predomina la producción de IL-5 e IL-13².

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria con un papel clave en la fisiopatología de la EII, fundamentalmente de la EC, y en otros procesos inflamatorios crónicos entre los que destacan la artritis reumatoide, las espondiloartropatías y la psoriasis. El TNF se produce principalmente por macrófagos y linfocitos activados. El TNF induce la producción de otras citoquinas proinflamatorias entre las que se incluyen la IL-1 y la IL-6, que favorecen la migración de los leucocitos mediante la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales de la microvasculatura intestinal. Además, el TNF activa a los linfocitos, induce reactantes de fase aguda e inhibe la apoptosis de las células inflamatorias activadas³. En la EC existe una gran cantidad de células productoras de TNF en la lámina propia del intestino enfermo, también existe un aumento de TNF en las heces de pacientes con EII⁴ y se han encontrado grandes cantidades de esta sustancia en la mucosa de enfermos con CU en fase activa³.

Múltiples estudios, procedentes tanto de los ensayos clínicos como de la experiencia adquirida en la práctica clínica habitual, han demostrado que bloquear el TNF es una estrategia eficaz y segura para el control de los síntomas de la EII en brote; además, permite mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el número de cirugías.

PUNTOS CLAVE:

Bajo el epígrafe Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se incluye a la Enfermedad de Crohn (EC), la Colitis Ulcerosa (CU) y la Colitis Indeterminada (CI).

La EII es un proceso crónico, no curable y que altera la calidad de vida de los pacientes.

La incidencia de la EII, fundamentalmente de la EC, está aumentando durante los últimos años.

La etiopatogenia de la EII es desconocida si bien existe una disregulación del sistema inmune fundamentalmente mediada por Linfocitos T.

El TNF- α tiene un papel clave y determinante en la EII.

Las terapias anti-TNF- α han demostrado su eficacia en el control de los síntomas de la EII.

ADALIMUMAB

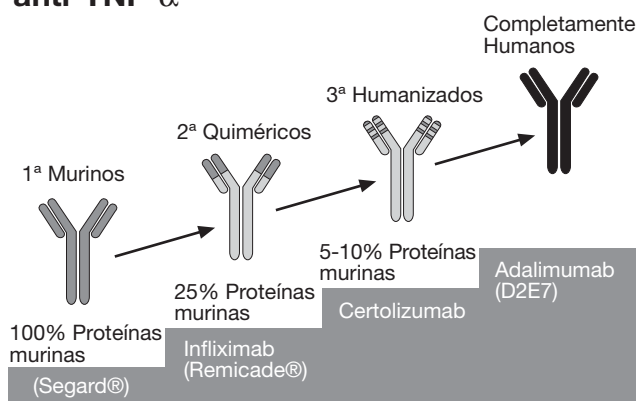
El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano de clase IgG1 que bloquea específicamente el TNF- α humano⁵.

El Adalimumab es el anticuerpo frente al TNF- α humano más desarrollado en relación a su parecido con las proteínas humanas, lo que le confiere menor inmunogenicidad y posiblemente mejor tolerancia. La evolución de las terapias anti-TNF ha pasado de los primeros anticuerpos que eran completamente murinos (Segard), a los quiméricos xi (25% murino), posteriormente a los humanizados zu (5-10% murino) y finalmente a los totalmente humanos mu (100% humano).

PUNTOS CLAVE:

El Adalimumab es el único Anticuerpo (Ac) monoclonal anti-TNF- α completamente humano.

Gráfica 1- Generaciones de anticuerpos anti-TNF- α



MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACO-DINÁMICA

El Adalimumab se une con gran afinidad al TNF- α soluble, e inhibe su unión con los receptores de superficie de membrana del TNF, CD120a/p55 y CD120b/p75. Además, se une al TNF de membrana lo que le confiere capacidad para destruir células en presencia del complemento⁶.

El mecanismo de acción más importante del Adalimumab en la EC podría ser la capacidad de bloquear al TNF- α soluble y al TNF de membrana, lo que induce la apoptosis de linfocitos T y monocitos activados⁷. El adalimumab también inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas (IL) IL-1 e IL-6. Y, finalmente, se cree que actúa disminuyendo la producción de IL-10 e IL-12 por los monocitos⁸.

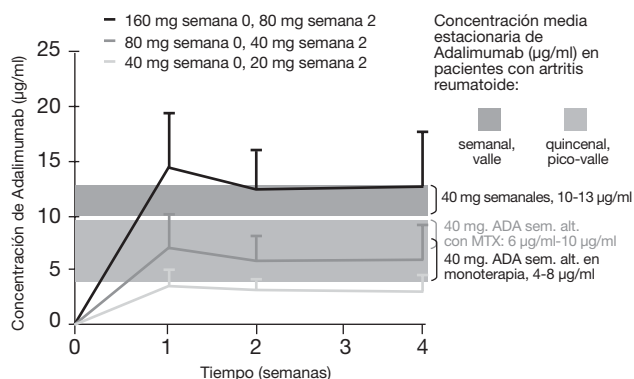
PUNTOS CLAVE:

El Adalimumab bloquea tanto al TNF soluble como al unido a la membrana, posibilitando la apoptosis de los linfocitos y monocitos activados, además de disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias.

FARMACOCINÉTICA DEL ADALIMUMAB

La farmacocinética del Adalimumab se ha estudiado en el ensayo clínico CLASSIC⁹⁻¹¹, donde se ha observado que las concentraciones de Adalimumab séricas son proporcionales a las dosis iniciales recibidas y que en el tratamiento de inducción se mantienen estables durante 2 semanas.

Gráfica 2- Estudio CLASSIC I



Por este motivo se ha decidido que el intervalo entre las inyecciones subcutáneas sea de dos semanas^{10,13}. Cabe reseñar que aunque no hay diferencias significativas entre las dos dosis (40 mg semanal vs. 40 mg cada dos semanas), el efecto es discretamente superior con la dosis de 40 mg semanal que con 40 mg cada 2 semanas, si bien conviene recordar que el 54% de los pacientes que completaron el seguimiento de 56 semanas en el estudio CLASSIC II mantuvieron la dosis de 40 mg cada 2 semanas¹⁰. Por lo tanto, la dosis de 40 mg semanal debemos reservarla para aquellos enfermos en los que no es suficiente el tratamiento con 40 mg cada dos semanas.

Respecto a la dosis de inducción, la dosis óptima para inducir la remisión en pacientes con EC activa moderada-grave es de 160 mg seguidos a los 14 días de 80 mg o la pauta de 80 mg seguidos de 40 mg a los 14 días. Se debe de destacar que el tratamiento de inducción con 160 mg y 80 mg a las dos semanas es la pauta que consigue con una mayor rapidez una respuesta clínica

significativa (descenso del CDAI más de 100 puntos) y la remisión clínica de la enfermedad, cuando se compara con el placebo y con la dosis de 80/40. En el CLASSIC I⁹, los pacientes que recibieron la dosis de 160/80mg de Adalimumab presentaron una probabilidad 3 veces superior de conseguir la remisión clínica y aproximadamente 2 veces más la probabilidad de conseguir una respuesta clínica significativa respecto a los pacientes tratados con placebo y fue superior a la obtenida con 80/40 mg. Dado que los mejores resultados se obtienen con dosis de **160 mg y 80 mg** a las dos semanas^{9,10,13-15}, esta pauta de inducción es la recomendada fundamentalmente en pacientes en los que se necesita una respuesta clínica rápida. El tratamiento concomitante con inmunosupresores (azatioprina o 6 mercaptopurina) no produjo ningún cambio significativo en la concentración sérica del Adalimumab⁹.

PUNTOS CLAVE:

La dosis de inducción más eficaz con Adalimumab es de 160 mg seguido de 80 mg a las 2 semanas.

La dosis de mantenimiento más recomendable es la de 40 mg cada dos semanas, si bien se puede utilizar en caso de pérdida de eficacia la dosis de 40 mg semanal.

INDICACIONES

Actualmente el Adalimumab está indicado en las siguientes patologías (tabla 1):

TABLA 1- Indicaciones del Adalimumab en las enfermedades mediadas por mecanismos autoinmunes¹⁶

Enfermedad	Situaciones	Dosis
Artritis reumatoide (AR)	AR activa moderada-severa que no responde a tratamiento convencional habiendo sido tratados previamente con o sin metotrexato.	40 mg cada 14 días
Artritis psoriásica (AP)	AP activa y progresiva con fracaso previo a antirreumáticos modificadores de la enfermedad.	40 mg cada 14 días
Espondilitis anquilosante (EA)	EA activa grave con fracaso previo de la terapia convencional.	40 mg cada 14 días
Enfermedad de Crohn (EC)	EC activa grave severa que ha fallado a la terapia convencional.	80 mg seguidos de 40 mg a los 14 días, y si se precisa rapidez de acción: 160 mg seguido de 80 mg a los 14 días

El Adalimumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave en pacientes que no hayan respondido una terapia, completa y adecuada, con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapia. Actualmente se está estudiando la posibilidad de utilizar el Adalimumab como una opción terapéutica en otras enfermedades de base inmune como la artritis reumatoide juvenil¹⁷, el asma¹⁸, la psoriasis¹⁹, la uveítis²⁰ y en el manejo de las manifestaciones extraintestinales de la EII de difícil manejo²¹.

PUNTOS CLAVE:

El Adalimumab está indicado en la enfermedad de Crohn, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante.

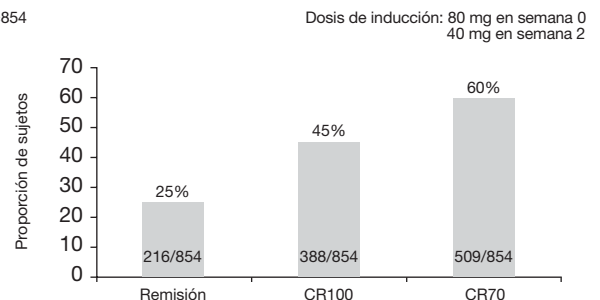
EFICACIA CLÍNICA DEL ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN INFLAMATORIA

Actualmente el Adalimumab ha demostrado ser eficaz en el **control del brote agudo** y en el **mantenimiento** de la respuesta conseguida en la **EC inflamatoria** con brote moderado-severo y en la **EC fistulosa**. El Adalimumab ha sido eficaz tanto en el grupo de pacientes que **nunca** han recibido anti-TNF como en el grupo de pacientes que **han sido previamente tratados con infliximab** y que han perdido la respuesta o son intolerantes a este fármaco^{22,23}.

Gráfica 3- Estudio CHARM

Inducción a la remisión/respuesta clínica en pacientes con EC moderada-grave (220-450) semana 4*.

*No randomizado
n=854

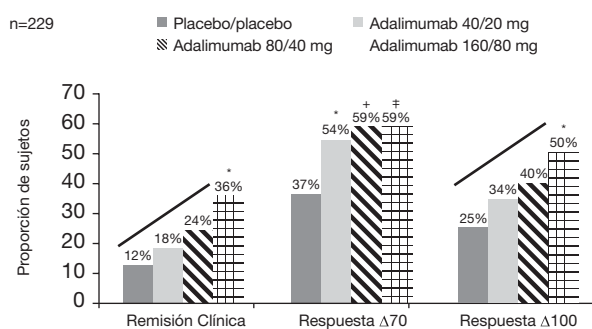


El estudio CLASSIC I⁹ es un ensayo clínico, multicéntrico, doble ciego controlado con placebo, que evalúa la eficacia y seguridad del Adalimumab en pacientes que no han recibido previamente tratamiento con anti-TNF.

Se incluyeron 229 pacientes con EC en brote moderado-severo (CDAI > 220) y se randomizaron para recibir placebo a las semanas 0 y 2, 40 mg a la semana 0 y 20 mg a las 2 semanas (40/20), 80 mg a la semana 0 y 40 mg a las 2 semanas (80/40), 160 mg a la semana 0 y 80 mg a las 2 semanas (160/80). La respuesta se evaluó según el CDAI a las 4 semanas. El Adalimumab fue superior al placebo tanto en inducir la remisión como en conseguir la respuesta clínica, definida por un descenso de 100 puntos en el CDAI.

Gráfica 4- Estudio CLASSIC I

Eficacia de Adalimumab vs placebo en la inducción de respuesta/remisión clínica en pacientes con EC moderada-grave (CDAI 220-450) en semana 4.



* p<0,05; + p=0,001; † p=0,007

Además se observó una respuesta lineal que se correlaciona con la dosis empleada en el tratamiento de inducción. El grupo de pacientes con la pauta 160/80 presentaron 3 veces más frecuencia de inducción a la remisión (p=0,001) y 2 veces más de respuesta (disminución del CDAI más 100 puntos) (p=0,002) que el grupo que recibió placebo.

El estudio CHARM¹³ fue diseñado para determinar la eficacia en el mantenimiento de la respuesta clínica conseguida con el Adalimumab. Inicialmente se incluyeron 854 pacientes en un estudio abierto con EC en brote moderado-severo, a todos los sujetos incluidos se les realizó tratamiento de inducción con 80/40 mg de Adalimumab, independientemente de las terapias previas recibidas, incluyendo tratamientos con anti-TNF. Se obtuvo respuesta con un descenso en el CDAI de más de 100 puntos en el 45% de los pacientes, en el 25% de estos enfermos se consiguió la remisión clínica de la enfermedad (CDAI <150) a las 4 semanas (gráfica 3)²³.

Los primeros trabajos que han evaluado la eficacia del Adalimumab para controlar el brote agudo moderado-severo de EC se han realizado en pacientes que habían perdido la respuesta o eran intolerantes al tratamiento con infliximab^{14, 22-27}. El trabajo de Youdim²², demostró que el Adalimumab es útil para inducir la remisión clínica

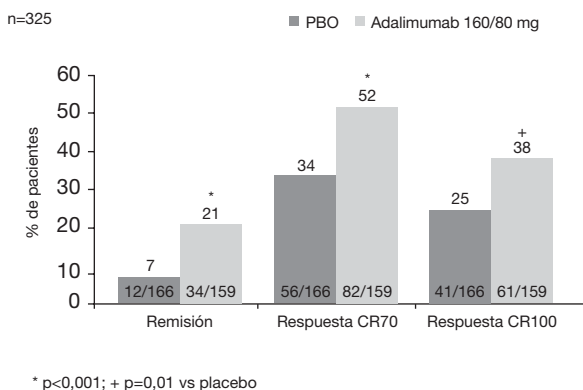
en pacientes que han presentado reacciones de hipersensibilidad tanto inmediatas como tardías al infliximab, e incluso en un paciente que había presentado un síndrome de lupus-like con anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-dsDNAs (ADN de doble cadena) positivos inducido por el infliximab. En este estudio, el 83,3% (5 de 6 individuos) estaban en remisión clínica (CDAI < 150) a las 8 semanas. Estos datos se han visto reforzados por otros dos estudios abiertos^{24,26}. El primero es un ensayo clínico fase IIa realizado en dos centros de los EE.UU.²¹, en el que se incluyeron 24 pacientes con pérdida de respuesta al infliximab o que habían presentado reacciones de hipersensibilidad al mismo. 17 pacientes presentaban un CDAI mayor de 220 en el momento en el que se les incluyó en el estudio; 15 de ellos [15/17 (88,2%)] respondieron al Adalimumab a las 12 semanas; la remisión clínica se consiguió en 5 de los 17 (29%) a las 12 semanas y la respuesta definida considerada como un descenso mayor de 100 puntos en el CDAI se produjo en 10 de los 17 pacientes (59%). En la misma línea está el trabajo de Papadakis et al²⁶, un estudio abierto retrospectivo realizado en un único centro en el que se incluyeron 15 pacientes que habían perdido la respuesta al infliximab. De los 13 pacientes finalmente analizados se consiguió la remisión clínica en 7 (53%) y respuesta parcial, definida por un descenso de al menos el 50% en el índice de Harvey-Bradshaw, en 4 (31%) pacientes. En los tres trabajos^{22,24,26}, los pacientes fueron tratados con 80 mg subcutáneos de Adalimumab seguidos por 40 mg cada dos semanas, en todos se permitió aumentar la dosis y/o disminuir el intervalo entre las inyecciones subcutáneas a una semana de Adalimumab.

Los otros dos estudios^{15,25} que demuestran la eficacia del Adalimumab en sujetos que han perdido la eficacia o presentan intolerancia al infliximab, se diseñaron para determinar su eficacia a largo plazo. En el primero, realizado por Peyrin-Biroulet²⁵, se utilizaron dosis de 80/40 mg, se consiguieron una tasa de remisión clínica a las 4 semanas del 67% (16 de 24 pacientes), si bien al inicio del tratamiento con Adalimumab el 35% (8 de los 24 pacientes) estaban en remisión. El otro estudio, realizado por Hinojosa et al¹⁵, es un estudio abierto con una dosis de inducción mayor (160/80 mg) en el que se obtiene un porcentaje de respuesta (disminución de 100 puntos en el CDAI) a las 4 semanas del 75% (en 27 de 36 pacientes) y de remisión clínica del 42% (en 15 de 36 pacientes). Todos estos datos obtenidos en estudios abiertos^{15,24-26} se han visto confirmados por el ensayo clínico GAIN¹⁴. Es un estudio doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo en el que se incluyeron 325 pacientes con EC en brote moderado-severo (CDAI > 220), que habían perdido la respuesta o presentaban hipersensibilidad al

infiximab, y se randomizaron 166 pacientes que recibieron placebo a la semana 0 y 2 frente a 159 pacientes que recibieron 160 mg de Adalimumab a las semana 0 y 80 mg a las 2 semanas (160/80). El porcentaje de pacientes que presentaron remisión clínica y/o respuesta clínica determinada como una disminución de 100 puntos en el CDAI fue superior en el grupo de tratamiento con Adalimumab frente al placebo (21% vs. 7%, 25 vs. 38%, respectivamente).

Gráfica 5- Estudio GAIN

Inducción de la remisión/respuesta clínica en pacientes con EC moderada-grave (CDAI 220-450) en la semana 4.



Además en este grupo de pacientes la respuesta al Adalimumab fue precoz, observando diferencias clínicas estadísticamente significativas con el placebo desde el cuarto día postratamiento que se mantuvieron a lo largo de todo el estudio²⁶.

Tabla 2. Estudios que evalúan la respuesta al tratamiento de inducción con Adalimumab en la Enfermedad de Crohn inflamatoria

Estudio	Número de pacientes	Dosis Adalimumab	Tiempo evaluación respuesta	Tasas de remisión y respuesta al tratamiento
Youdim et al. ²² Estudio piloto, abierto, un único centro	6 pacientes con reacciones de hipersensibilidad al infiximab	80/40 inducción, se permitía escalar dosis de Adalimumab	8 sem.	Remisión: 5/6 (83%)
Sandborn et al. ²⁴ Estudio fase IIa, no controlado, en dos centros	24 pacientes con pérdida de eficacia o hipersensibilidad al infiximab	80/40 inducción, se permitía escalar dosis de Adalimumab	12 sem.	Remisión: 5/17 (29%) Descenso del CDAI 100 puntos: 10/17 (59%)
Papadakis et al. ²⁶ Estudio no controlado, abierto, retrospectivo, un único centro	15 pacientes pérdida de eficacia	80/40 inducción, se permitía escalar dosis de Adalimumab	6 meses	Remisión: 7/13 (54%) Descenso del Harvey-Bradshaw al 50%: 4/13 (31%)

CLASSIC ⁹ Fase III, doble ciego controlado con placebo, multicéntrico	299 pacientes no habían recibido anti-TNF	Placebo=74 40/20 =74 80/40=75 160/80=76	4 sem.	Remisión: 12%, 18%, 24%, 36%, respectivamente Descenso del CDAI 100 puntos: 25%, 34%, 40%, 50%, respectivamente
CHARM ¹³ Fase inicial de inducción abierto	854 pacientes podían haber recibido tratamiento con anti-TNF previamente	80/40	4 sem.	Remisión: 25% Descenso del CDAI 100 puntos: 45%
Hinojosa et al. ¹⁵ Abierto, prospectivo, multicéntrico	36 pacientes con pérdida de eficacia o hipersensibilidad al infiximab	160/40	4 sem.	Remisión: 15/36 (42%) Descenso del CDAI 100 puntos: 27/36 (75%)
Peyrin-Biroulet et al. ²⁵ Abierto, prospectivo, un único centro	24 pacientes con pérdida de eficacia o hipersensibilidad al infiximab	80/40	4 sem.	Remisión: 16/24 (67%). 8 de 24 pacientes se encontraban en remisión (33%)
GAIN ¹⁴ Doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	324 pacientes con pérdida de eficacia o hipersensibilidad al infiximab	Placebo=166 160/80=159	4 sem.	Remisión: 7%, 21%, respectivamente Descenso del CDAI 100 puntos: 25%, 38%, respectivamente

PUNTOS CLAVE:

Ensayos clínicos controlados y aleatorizados demuestran que el Adalimumab es más eficaz que el placebo en inducir la respuesta clínica en el brote moderado-severo de EC en pacientes que no han recibido previamente anti-TNF.

El Adalimumab presenta un efecto terapéutico rápido y significativo desde la primera semana de tratamiento.

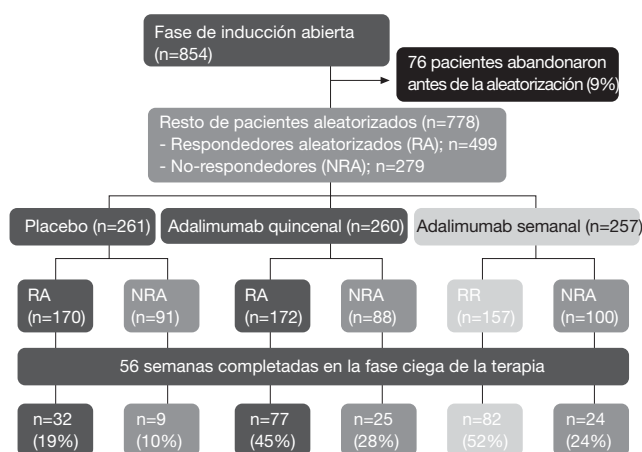
Estudios controlados, aleatorizados y abiertos demuestran que el Adalimumab es una alternativa válida para inducir la respuesta clínica en los pacientes que han respondido al infiximab y que presentan intolerancia o reacciones de hipersensibilidad a este fármaco.

Mantenimiento de la respuesta:

El Adalimumab también ha demostrado su eficacia en mantener la respuesta en aquellos pacientes que han respondido inicialmente a su administración. En relación con esto existen tres ensayos clínicos^{10,13,25}. El CHARM¹³, es un estudio multicéntrico controlado con placebo

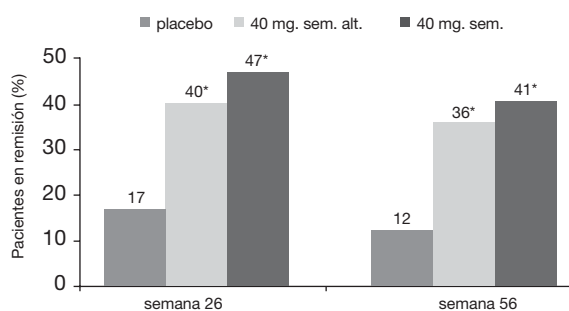
diseñado específicamente para demostrar la eficacia y seguridad del Adalimumab en el mantenimiento de la respuesta. Después de realizar tratamiento de inducción en todos los pacientes con las dosis de 80/40 mg (semana 0 y 2) de Adalimumab, independientemente de si responden o no responden al tratamiento, se aleatorizan en tres grupos: un primer grupo con 261 pacientes a los que se les asigna placebo, otro con 260 pacientes a los que se les realiza tratamiento de mantenimiento cada 2 semanas con 40 mg de Adalimumab y el último con 257 pacientes, a los que se les asigna 40 mg semanales.

Gráfica 6- Estudio CHARM: Distribución de pacientes



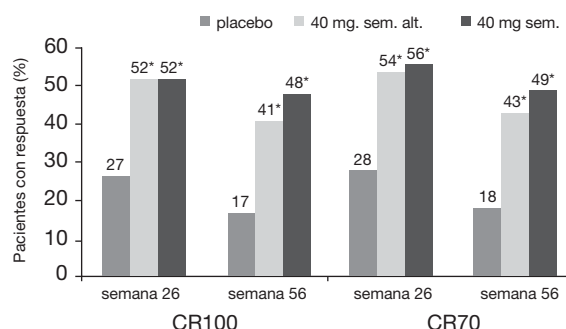
Cuando los pacientes no respondían o presentaban un nuevo brote a partir de la semana 12, definido como un incremento de 70 puntos en el CDAI respecto del que tenían en la semana 4, se incluían en el estudio abierto con 40 mg cada dos semanas o se escalaban a la dosis de 40 mg semanal. A la semana 26 y 56, el Adalimumab 40 mg cada dos semanas o 40 mg semanal demostró ser más eficaz que el placebo en mantener la remisión clínica (gráfica 7) y en la respuesta clínica, definida como una disminución mayor de 100 puntos en el CDAI (gráfica 8), tanto en el grupo de respondedores a las 4 semanas al Adalimumab como en el grupo de no respondedores a las 4 semanas (gráfica 9).

Gráfica 7- Estudio CHARM: Respondedores aleatorizados. Remisión clínica semanas 26 y 56

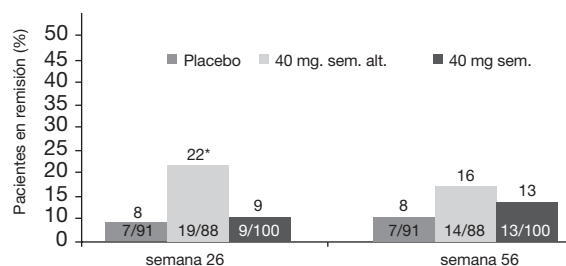


Sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con dosis de 40 mg quincenales y de 40 mg semanales

Gráfica 8- Estudio CHARM: Respondedores aleatorizados. Respuesta clínica semanas 26 y 56



Gráfica 9- Estudio CHARM: No-respondedores aleatorizados. Remisión clínica semanas 26 y 56



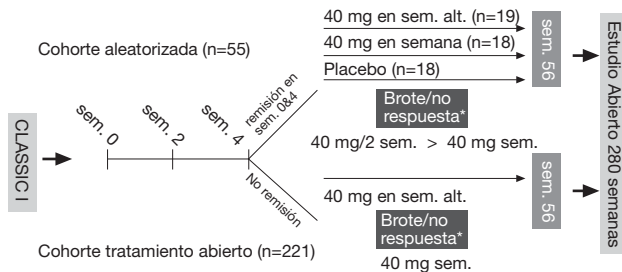
*p<0.01 vs placebo

El grupo de pacientes que habían respondido previamente al Adalimumab presentó mayores porcentajes de remisión clínica y de respuesta clínica cuando se comparaba con el grupo de pacientes no respondedores. Recientemente, se ha publicado en forma de *abstract*^{28,29} un subanálisis del estudio CHARM en el que se analizan los factores predictivos de remisión clínica en la EC. Los resultados de este trabajo indican que existe una mayor probabilidad de inducir la remisión clínica cuando el Adalimumab se usa en pacientes con una duración de la enfermedad menor de 2 años desde el diagnóstico. Las conclusiones de este trabajo nos hacen pensar que la utilización de forma precoz del Adalimumab, cuando este tratamiento esté indicado, mejoraría nuestros resultados frente al retraso del momento de utilización de las terapias anti-TNF.

El estudio CLASSIC II¹⁰ es un ensayo clínico multicéntrico que se realizó con el grupo de pacientes que habían respondido en el CLASSIC I⁹ (en total se incluyeron 276 pacientes) y que se divide en dos cohortes de seguimiento. 55 pacientes que se encontraban en remisión entre la 0 y la 4 semana tras el tratamiento de inducción fueron aleatorizados para recibir placebo, 40 mg de Adalimumab cada 2 semanas

o 40 mg semanal de Adalimumab. Los otros 221 pacientes que habían presentado respuesta al Adalimumab en el CLASSIC I se incluyeron en un seguimiento abierto con una dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas y en caso de falta de respuesta o nuevo brote se escalonaba el tratamiento a 40 mg semanal.

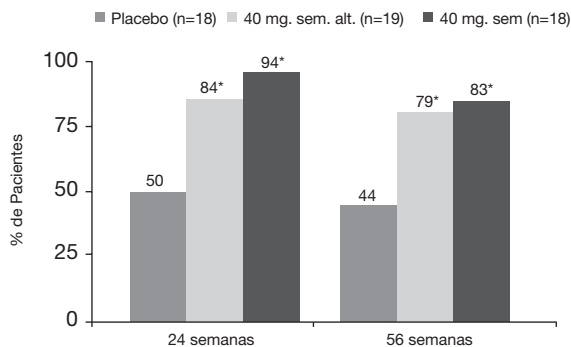
Gráfica 10- Estudio CLASSIC II: Resumen del estudio



* Brote: CDAI > 220 o aumento > 70 puntos en CDAI basal en CLASSIC I
No respuesta: disminución en CDAI < 70 puntos en cada visita vs. CDAI basal en CLASSIC I

En el grupo de los 55 pacientes en remisión clínica, el mantenimiento con Adalimumab 40 mg cada dos semanas o 40 mg semanal fue superior al placebo a las 24 y 56 semanas con diferencias estadísticamente significativas, lo que indica que el Adalimumab es eficaz en mantener la remisión clínica que se había conseguido previamente.

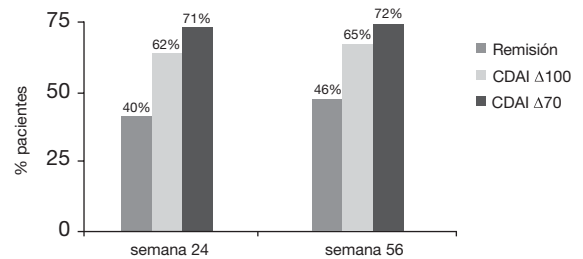
Gráfica 11- Estudio CLASSIC II : Cohorte aleatorizada. Remisión clínica (CDAI < 150)



LOCF; ITT, N=55
*p < 0,05 versus placebo
Δ100 = disminución > 100 puntos en semana 24 y/o 56

En el grupo de pacientes que habían respondido al Adalimumab pero en los que no se había alcanzado la remisión clínica, se pudo observar cómo el realizar un tratamiento de mantenimiento permitía inducir la remisión clínica a las 56 semanas hasta en el 46% de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada-severa.

Gráfica 12- Estudio CLASSIC II: Cohorte tratamiento abierto 40 mg cada 2 semanas. Remisión (CDAI < 150) y respuesta clínica (70 y 100)



LOCF (n=204)
Se podía rescatar con 40 mg semanal en caso de empeoramiento o falta de respuesta

El estudio realizado por Peyrin-Biroulet²⁵, es un estudio abierto, prospectivo, en un único centro, en el que se incluyeron 24 pacientes con EC en brote moderado-severo que habían perdido la respuesta o presentaban intolerancia al infliximab. El tratamiento de mantenimiento se realizó con 40 mg de Adalimumab cada dos semanas y en caso de no conseguir la remisión, o nuevo brote, se disminuyó el intervalo a 40 mg semanal de Adalimumab. A las 52 semanas, mantienen un porcentaje de remisión clínica el 58% (en 14 de 24) de los pacientes, este aspecto demuestra cómo la práctica clínica habitual confirma los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

PUNTOS CLAVE:

Estudios abiertos, aleatorizados y controlados demuestran que el Adalimumab es eficaz en mantener la respuesta clínica en los pacientes con EC leve-moderada.

El Adalimumab es eficaz en mantener la remisión clínica en los pacientes que entraron en remisión tras un tratamiento de inducción con Adalimumab.

El tratamiento de mantenimiento con Adalimumab es más eficaz que el placebo para mantener la respuesta a largo plazo, tanto en el grupo de pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento de inducción 80/40 mg, como en el grupo que no respondió a dicho tratamiento.

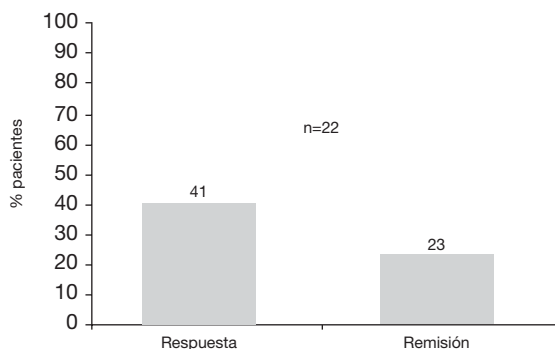
El Adalimumab es más eficaz en el grupo de pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento de inducción con Adalimumab, que el grupo que no ha respondido a este tratamiento.

La práctica clínica habitual confirma los resultados obtenidos por el Adalimumab en los ensayos clínicos diseñados para demostrar su eficacia en el mantenimiento de la respuesta al tratamiento.

EFICACIA CLÍNICA DEL ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL

En estos momentos disponemos de dos trabajos que demuestran la eficacia del Adalimumab en la EC fistulosa^{13,15}. Tiene un especial interés el trabajo de Hinojosa et al¹⁵, es un estudio abierto, prospectivo y multicéntrico en el que incluyeron 22 pacientes con enfermedad fistulosa perianal activa que habían perdido la respuesta o presentaban intolerancia al infliximab. Se mide la respuesta completa como el cierre de todas las fistulas perianales y el cese completo del drenaje a su través en dos visitas consecutivas y la respuesta parcial como la disminución al 50% del número de las fistulas y/o el drenaje de las mismas en dos visitas consecutivas. Además, en todas las visitas clínicas se midió el índice de actividad clínica perianal (PDAI). Se realizó tratamiento de inducción con 160/80 mg de Adalimumab. A la 4ª semana, el porcentaje de remisión de la enfermedad perianal fue del 23% (5 de 22 pacientes) y el porcentaje de respuesta parcial del 41% (9 de 22 pacientes).

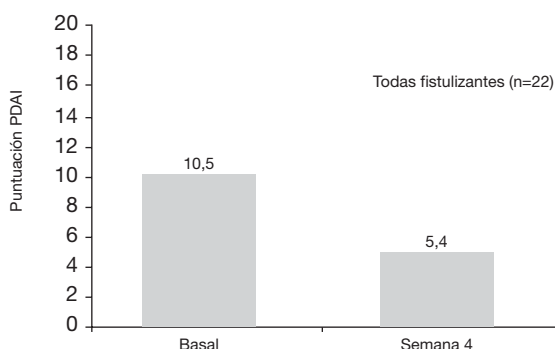
Gráfica 13- Respuesta de fístula perianal y remisión en la semana 4



Respuesta: cierre >50% fístula drenante
Remisión: cierre completo 100% fístula drenante

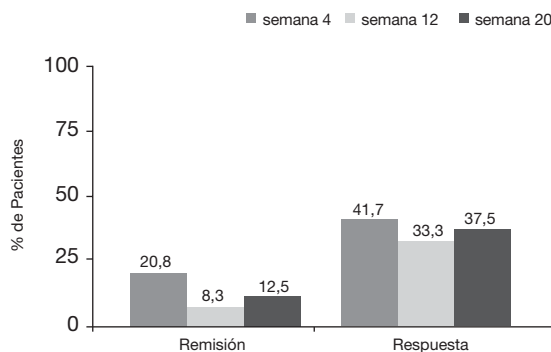
También se observó un marcado descenso del PDAI medido a las 4 semanas en los pacientes con enfermedad perianal tratados con Adalimumab.

Gráfica 14- Evolución de la puntuación PDAI en la semana 4



En datos presentados en forma de abstract (AEG)²⁷, este estudio también ha demostrado que el Adalimumab es eficaz en mantener la respuesta clínica durante al menos 20 semanas en los pacientes con enfermedad perianal²⁷.

Gráfica 15- Remisión/respuesta de fístula perianal por semana²⁷

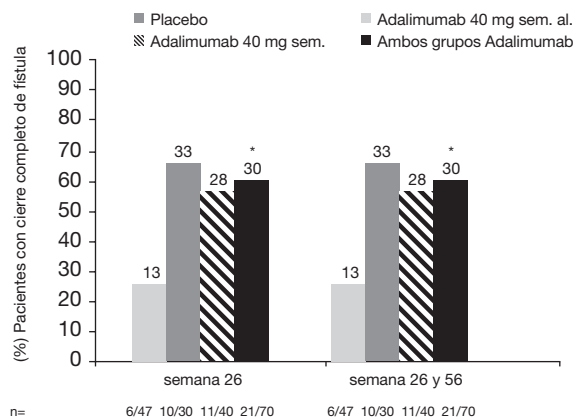


Respuesta: cierre > 50% fístulas drenante
Remisión: cierre completo 100% fístulas drenante

ITT LOCF

En el estudio CHARM¹³, el 15,2% (130 pacientes) presentaban fístulas enterocutáneas o perianales. En este ensayo clínico, el grupo de pacientes que realizó tratamiento de mantenimiento con Adalimumab presentó un porcentaje más alto (30%) de cierre completo de las fístulas a las 56 semanas que el grupo que realizó tratamiento con placebo (13%), con diferencias estadísticamente significativas (p=0,043). Lo que demuestra que el tratamiento con

Gráfica 16- CHARM: cierre de fístulas a la semana 26 y 56



n= 6/47 10/30 11/40 21/70 6/47 10/30 11/40 21/70

Adalimumab es eficaz en mantener las fístulas cerradas cuando se compara con el placebo.

PUNTOS CLAVE:

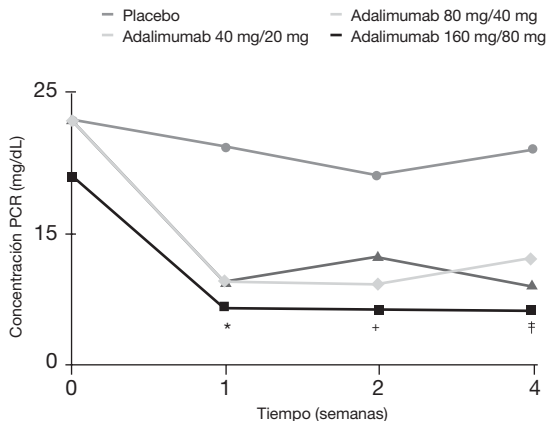
El tratamiento con Adalimumab es eficaz en inducir y en mantener cerradas las fístulas perianales y enterocutáneas en la Enfermedad de Crohn fistulosa.

RELACIÓN ENTRE LA PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) Y LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ADALIMUMAB

La PCR es un marcador biológico de actividad inflamatoria muy útil para monitorizar de forma objetiva la respuesta terapéutica en la EC.

El tratamiento de inducción con Adalimumab a la semana 0 y 2 disminuye la concentración en el suero de la PCR de forma significativa y lo hace desde la primera semana, cuando se compara con el placebo. Esto sucede independientemente de la pauta de tratamiento empleada (40/20, 80/40 o 160/80), como demuestra el seguimiento durante 4 semanas de las medianas de concentración de PCR en el estudio CLASSIC¹⁹.

Gráfica 17- CLASSIC I: Niveles de PCR a lo largo del estudio



Concentración sérica media de PCR en las semanas 1, 2, y 4; significación evaluada mediante análisis del modelo de covarianza comparado con el log PCR control del basal (*p=0,0001 para todos los grupos de dosis de Adalimumab; † p=0,0004 [dosis: 40 mg/20 mg] y p=0,0001 [dosis: 80 mg/40 mg y 160 mg/80 mg]; ‡ p=0,032 [dosis 40 mg/20 mg], p=0,0002 [dosis: 80 mg/40 mg], y p=0,0001 [dosis: 160 mg/80 mg]; todos vs. placebo).

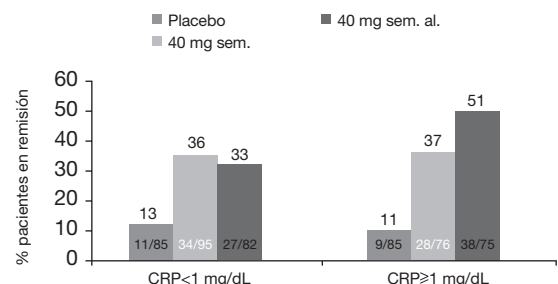
El grupo de pacientes que presentan una PCR elevada (PCR >1 mg/dL) al inicio del tratamiento con Adalimumab tienen una mayor diferencia en el porcentaje de respuesta terapéutica frente al placebo que cuando se compara con los pacientes que no tienen elevada la PCR (PCR <1)⁹.

Tabla 3- Comparativa de los resultados de las diferentes pautas de Adalimumab y placebo PCR alta vs. PCR normal en 4 semanas

Remisión (puntuación CDAI < 150 puntos) en pacientes con concentración de CRP basal <1,0 mg/dL				
Semana 1	4/45 (9)	5/43 (12)	4/42 (10)	8/48 (17)
Semana 2	5/45 (11)	6/43 (14)	7/42 (17)	9/48 (19)
Semana 4	7/45 (16)	6/43 (14)	9/42 (21)	15/48 (31)
Remisión (puntuación CDAI < 150 puntos) en pacientes con concentración de CRP ≥1,0 mg/dL				
Semana 1	1/29 (9)	7/31 (23)	6/33 (18)	4/28 (14)
Semana 2	5/29 (7)	4/31 (13)	8/33 (24)	9/28 (32)
Semana 4	2/29 (7)	7/31 (23)	9/33 (27)	12/28 (43)

Sin embargo, cuando se analiza la PCR elevada como factor predictivo de respuesta al tratamiento de mantenimiento con Adalimumab, el grupo de pacientes que han respondido inicialmente al Adalimumab mantienen su respuesta independientemente del valor de la PCR al inicio del tratamiento, como indica uno de los subanálisis del estudio CHARM¹³. Sin embargo, en el subgrupo con la PCR ≥ 1mg/l la ganancia terapéutica es mayor con la dosis de 40 mg/semana, tanto en la semana 26 como en la semana 56, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Gráfica 18- Estudio CHARM: Respondedores aleatorizados. Remisión clínica según PCR basal (sem. 56)



Sin diferencias significativas en las tasas de remisión en la semana 56 entre los grupos CRP < 1 y CRP ≥ 1 mg/dL cuando se analizaron por regresión logística (p=0,1633).

En la práctica clínica²⁴ se ha observado que la eficacia clínica del Adalimumab se acompaña de una disminución en los niveles plasmáticos de PCR, con un efecto que persiste durante el año de tratamiento de mantenimiento con este fármaco. Esto refuerza el papel del Adalimumab a largo plazo en los pacientes con EC en brote moderado-severo que no responden a otros tratamientos.

PUNTOS CLAVE:

La PCR como marcador biológico de actividad en la EC desciende de forma significativa desde la primera semana tras el tratamiento con Adalimumab.

El Adalimumab es más eficaz en el grupo de pacientes que presentan una PCR elevada antes de iniciar el tratamiento.

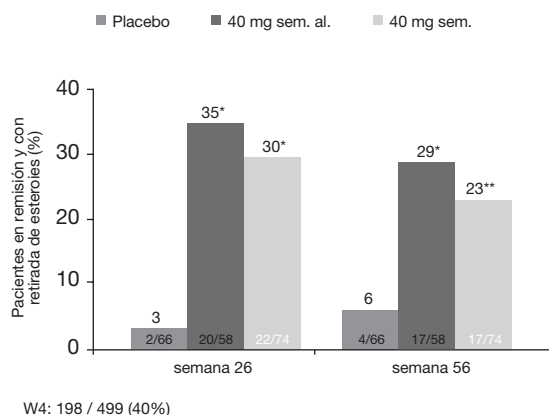
El mantenimiento de la respuesta con Adalimumab a largo plazo no depende de la PCR.

EL ADALIMUMAB ES UN AHORRADOR DE CORTICOIDES

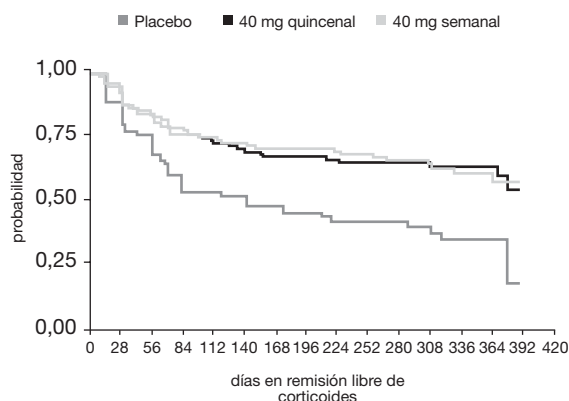
Los corticoides son eficaces en la inducción de la remisión y en conseguir la respuesta clínica, en un porcentaje que oscila entre el 70 y el 80% de los pacientes. Sin embargo, no son útiles para mantener la remisión y/o la respuesta conseguida y tampoco evitan la aparición de nuevos brotes. Además, su uso a largo plazo conlleva importantes efectos secundarios para los pacientes, motivo por el que los corticoides se deben evitar como tratamiento de mantenimiento. Un porcentaje importante de individuos -en torno al 30%- no podrán abandonar los corticoides, considerándose a este grupo de pacientes como corticodependientes.

En el estudio CHARM¹³ uno de los objetivos principales fue determinar el grupo de pacientes que estaban en remisión clínica libres de corticoides a las 26 y 56 semanas de tratamiento de mantenimiento con Adalimumab. El porcentaje de pacientes que permanecieron en remisión sin esteroides en la semana 56 fue superior en los grupos que recibían Adalimumab (29% para 40 mg cada dos semanas y 23% para 40 mg semanal) que en el grupo de pacientes tratados con placebo (6%).

Gráfica 19- Estudio CHARM: Respondedores aleatorizados. Remisión clínica sin corticoides



Gráfica 20- Respondedores aleatorizados. Remisión clínica libre de corticoides



Lo mismo ocurrió en el estudio CLASSIC II¹⁰, donde de los 55 pacientes randomizados en los que se consiguió la remisión clínica tras un tratamiento de inducción, el 88% (7 de 8 pacientes) de los pacientes tratados con 40 mg a la semana de Adalimumab estaban libres de corticoides a las 56 semanas frente al 57% (4/7 pacientes) en el grupo placebo. Estos datos también se han visto refrendados en la práctica clínica donde hasta el 75% de los pacientes que se encuentran en remisión clínica a la 52 semana están sin corticoides²⁵.

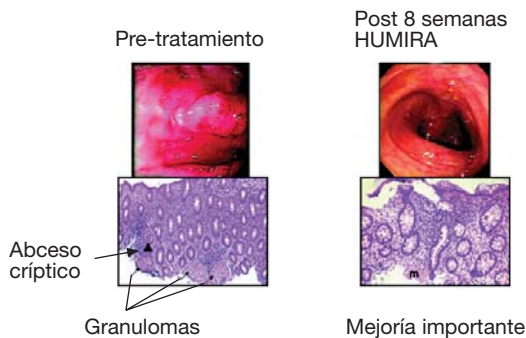
PUNTOS CLAVE:

Los pacientes tratados con Adalimumab permanecen en remisión sin esteroides a la 56 semana con mayor frecuencia que los pacientes tratados con placebo.

CICATRIZACIÓN DE LA MUCOSA

La cicatrización de la mucosa es un objetivo que se correlaciona con la posibilidad de cambiar la historia natural de esta enfermedad y de disminuir la morbimortalidad de la EC. Existen al menos dos referencias en la literatura^{22,30} que indican, que al igual que ocurre con otras terapias anti-TNF, el Adalimumab es capaz de inducir la remisión endoscópica y de restaurar completamente la capa epitelial intestinal (gráfica 21)²².

Gráfica 21- Detalle del epitelio intestinal



Actualmente, estamos pendientes de confirmar estas observaciones en trabajos que tengan como objetivo principal demostrar la eficacia del Adalimumab en cicatrizar la mucosa intestinal y que este objetivo mejore el pronóstico en estos pacientes.

PUNTOS CLAVE:

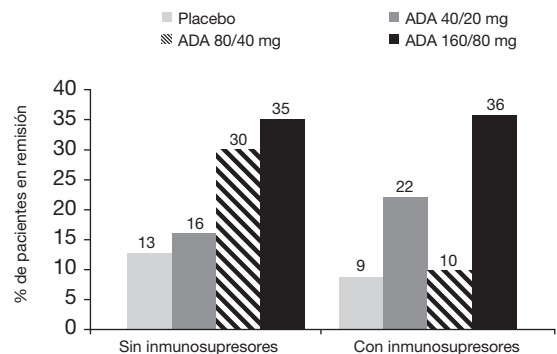
Adalimumab podría ser eficaz en inducir la remisión endoscópica y en restaurar la capa epitelial intestinal.

CÓMO INFLUYE EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A ADALIMUMAB EL TRATAMIENTO ASOCIADO CON INMUNOSUPRESORES (AZATIOPRINA, 6-MERCAPTOPURINA, METOTREXATO)

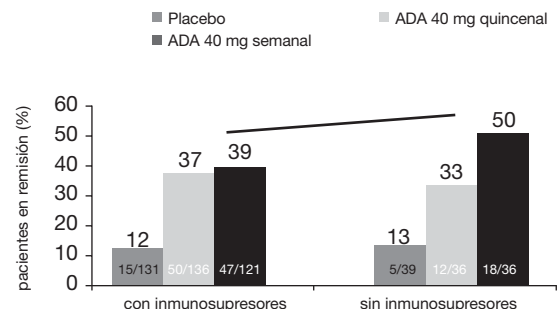
En pacientes con artritis reumatoide, el metotrexato influye en la farmacocinética del Adalimumab al disminuir el aclaramiento del Adalimumab en un 29% tras una única dosis y en un 44% cuando se realiza tratamiento de mantenimiento con múltiples dosis. Esto significa que el Adalimumab tendría niveles plasmáticos más

altos durante más tiempo en los individuos que realizan tratamiento combinado metotrexato-Adalimumab. Además, el grupo de pacientes que realizan tratamiento combinado tienen una menor incidencia de anticuerpos Anti-Adalimumab (1% vs. 12% en monoterapia con Adalimumab)¹⁶. Ambas circunstancias podrían redundar en una mayor eficacia del Adalimumab cuando se combina con el metotrexato. Actualmente no disponemos de este tipo de estudios en los pacientes con EC y Adalimumab que reciben tratamiento concomitante con azatioprina, mercaptopurina o metotrexato. Lo que sí sabemos por los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia y seguridad del Adalimumab como tratamiento de inducción⁹ y mantenimiento^{10,13}, es que el tratamiento concomitante con inmunosupresores, no influye en la eficacia del Adalimumab ni en la inducción⁹ ni en el mantenimiento^{10,13}.

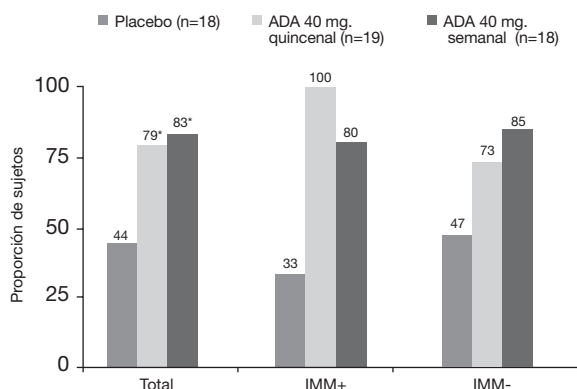
Gráfica 22: Estudio CLASSIC I: Remisión independiente de inmunosupresores concomitantes



Gráfica 23- Estudio CHARM: Efecto de los inmunosupresores previos/concomitantes sobre la remisión en la semana 56: respondedores aleatorizados

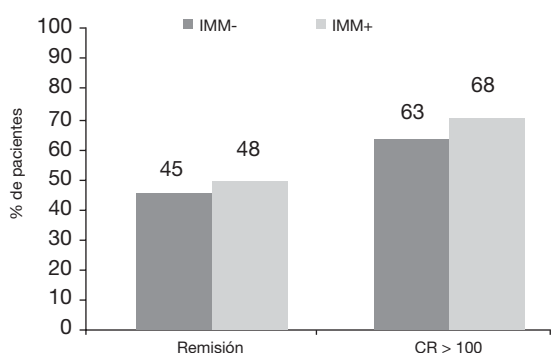


Gráfica 24- Estudio CLASSIC II: Cohorte aleatorizada - Efecto Inmunosupresores (CDAI<150)



LOCF; ITT n=55
*p<0,05 versus placebo

Gráfica 25- Cohorte tratamiento abierto (CLASSIC II) - Efecto Inmunomoduladores



Aunque la pauta de mantenimiento de 40 mg a la semana (CHARM) presenta una tendencia a mostrar más eficacia cuando se asocia con inmunosupresores.

PUNTOS CLAVE:

Adalimumab es superior a placebo en la inducción y en el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC activa con brote moderado-severo, siendo este efecto independiente del tratamiento inmunosupresor concomitante.

CÓMO INFLUYE EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A ADALIMUMAB EL HABER RECIBIDO PRE-VIAMENTE TRATAMIENTO CON INFILIXIMAB

No existen diferencias en los porcentajes de inducción a la remisión clínica, ni respuesta clínica definidas como un descenso de 100 puntos en el CDAI en los diferentes ensayos clínicos con Adalimumab independientemente de que fuesen “naïve” para anti-TNF⁹, hubiesen recibido previamente anti-TNF¹³, o hubiesen perdido la respuesta o fueran intolerantes al infliximab¹⁴.

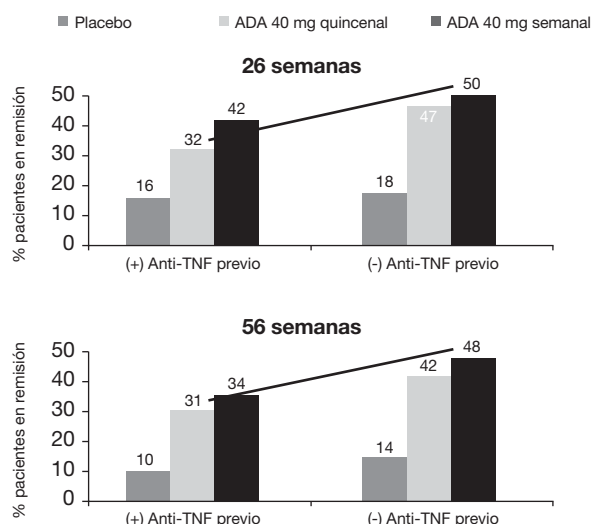
Tabla 4

	CLASSIC I ADA 160/80 aleat. n=76	CLASSIC I ADA 80/40 aleat. n=75	CHARM ADA 80/40 ab n=854 424 (49%) expuestos IFX previamente)	GAIN* ADA 160/80 aleat. n=159
Remisión	36%	24%	25%	21%
CR-70	59%	59%	60%	52%
CR-100	50%	40%	45%	38%

* Pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia a Infliximab

En el estudio CHARM¹³ casi la mitad de los pacientes respondedores al Adalimumab que se aleatorizaron (47%; n=238) habían recibido previamente tratamiento con Infliximab. En este estudio no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el mantenimiento de la remisión clínica a las 56 semanas entre los pacientes que habían recibido previamente anti-TNF y los que no habían recibido.

Gráfica 26: Estudio CHARM: Respondedores aleatorizados. Remisión clínica según anti-TNF previos



PUNTOS CLAVE:

Adalimumab es superior a placebo en la inducción y en el mantenimiento de la remisión, tanto en los pacientes “naïve” como en los previamente tratados con anti-TNF.

INMUNOGENICIDAD

El uso de los tratamientos biológicos no sólo tiene un efecto terapéutico beneficioso, sino que al ser reconocidos como sustancias extrañas para el organismo, éste reacciona con una respuesta inmunológica que da lugar a la producción de anticuerpos específicos frente a cada una de las terapias biológicas. La producción de anticuerpos específicos frente a las terapias biológicas es uno de los aspectos más importantes relacionados con la pérdida de eficacia y la aparición de efectos secundarios en la EII. La mayor información que tenemos sobre este fenómeno se basa en los estudios realizados con el infliximab, donde los ATI (Anticuerpos antiinfiximab), se relacionan con una menor duración de la respuesta al tratamiento, pérdida de eficacia terapéutica progresiva que obliga a incrementar las dosis y/o a reducir el intervalo entre las infusiones y un aspecto fundamental es que influyen en la aparición de reacciones de hipersensibilidad al infliximab³¹. La inmunogenicidad al infliximab en los pacientes con EII se ha intentado disminuir con el uso de corticoides vía intravenosa previos a la infusión y con el tratamiento combinado de inmunosupresores más infliximab.

El hecho de que el Adalimumab sea una terapia biológica completamente humana hace que disminuya de forma significativa la aparición de anticuerpos anti-Adalimumab. Aproximadamente, el 5% de los pacientes con artritis reumatoide que reciben Adalimumab desarrollaron anticuerpos anti-Adalimumab a títulos bajos. Además, los pacientes con artritis reumatoide que son tratados con Adalimumab concomitantemente con metotrexato presentan unas menores tasas de anticuerpo anti-Adalimumab frente a la monoterapia (1% vs 12%)¹⁶. Los estudios en EC reflejan tasas bajas de aparición de anticuerpos anti-Adalimumab. En el estudio CLASSIC I⁹, solamente dos pacientes los desarrollaron. De la misma forma en el estudio CLASSIC II¹⁰, se determinó la presencia de anticuerpos anti-adalimumab en 269 pacientes, sólo 7 pacientes (2,6%) los habían desarrollado. Ninguno de los pacientes que recibían concomitantemente inmunosupresores desarrolló anticuerpos anti-Adalimumab. Además, 3 de los 7 pacientes que desarro-

llaron anticuerpos anti-Adalimumab se encontraban en remisión clínica en la semana 23 y 2 de los 7 estaban en remisión a la semana 56, por lo que aún permanece incierto cuál es el papel de los anticuerpos anti-Adalimumab en los pacientes con EC.

En los diferentes estudios en EII no se han objetivado reacciones de hipersensibilidad al Adalimumab.

PUNTOS CLAVE:

La aparición de anticuerpos anti-Adalimumab es un fenómeno infrecuente.

Aún no sabemos cuál es el papel que tienen los anticuerpos anti-Adalimumab en la eficacia y mantenimiento de la respuesta en los pacientes con EC.

SEGURIDAD DE ADALIMUMAB

El mayor número de estudios sobre seguridad en el uso de Adalimumab y sus efectos secundarios están realizados con pacientes reumatológicos que padecen artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (AP) y espondilitis anquilopoyética (EA). Tanto en los ensayos clínicos^{9,10,13,14} como en los estudios abiertos^{15,22-26} se destaca la seguridad del Adalimumab.

En el estudio de seguridad global³² se realizó un análisis de datos de seguridad desde el primer estudio con Adalimumab en 1997 hasta abril 2005, incluyendo 10.050 pacientes con AR, de los cuales más de 300 tenían una exposición de al menos 5 años al fármaco. La tasa de infecciones graves fue de 5,1% por año, similar a la que padecen los enfermos con AR. No se ha encontrado asociación entre el uso de Adalimumab y la aparición de tumores. En el caso de los linfomas existe un aumento de incidencia en la población con AR independientemente del uso de anti-TNF.

En el estudio CLASSIC I⁹ los efectos secundarios fueron similares en los 4 grupos de tratamiento, incluyendo el que recibió el placebo, excepto la reacción local en el punto de inyección que era más frecuente en los pacientes a los que se administró Adalimumab. No aparecieron efectos secundarios graves ni muertes en los enfermos, pero tiene la limitación del breve tiempo de seguimiento (4 semanas), mientras que en el estudio de extensión¹⁰

los efectos adversos más comunes fueron: nasofaringitis, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio alto. No se describió ningún caso de infecciones oportunistas (coccidiomycosis, histoplasmosis, aspergilosis, listeria, pneumocistis, blastomycosis), tampoco se observaron casos de tuberculosis. Únicamente se reportó un tumor (carcinoma escamoso de piel) en el grupo de placebo. No se detectaron linfomas, ni muertes durante el estudio. En el estudio CHARM¹³ durante el periodo abierto casi un 60% de los pacientes presentaron algún efecto secundario pero únicamente fue necesario suspender el Adalimumab por efectos secundarios graves en el 6,3% de los pacientes. En la fase de doble ciego del estudio CHARM¹³ los efectos secundarios ocurrieron con una frecuencia similar en los pacientes tratados con Adalimumab que en el grupo placebo como se puede ver en la tabla 5.

Cuando se analizan de forma conjunta los pacientes que han sido incluidos en todos los ensayos clínicos con Adalimumab en la EC³³, no se observan diferencias entre el perfil de seguridad del Adalimumab en la EC y la experiencia previa de más de 10 años de uso del Adalimumab en otras patologías (artritis reumatoide, espondilitis y artritis psoriásica).

Tabla 5- Resumen de los análisis de seguridad en el período de inducción abierta y en el doble ciego

Variable	ADA 80/40mg (n=854)	Placebo 4 (n=261)	ADA 40mg/15 d (n=260)	ADA 40mg/sem (n=257)
AAs	507 (59,4)	221 (84,7)	231 (88,8)	220 (85,6)
AAs con abandono de la medicación en estudio	54 (6,3)	35 (13,4)	18 (6,9) ^a	12 (4,7) ^a
AAs con frecuencia >5% tanto en grupo ADA como en placebo ^b				
CD		84 (32,2)	51 (19,6) ^c	48 (18,7) ^c
Artralgia		23 (8,8)	27 (10,4)	34 (13,2)
Nasofaringitis		18 (6,9)	29 (11,2)	31 (12,1)
Dolor de cabeza	51 (6,0)	15 (5,7)	25 (9,6)	30 (11,7) ^a
Náuseas	45 (5,3)	16 (6,1)	19 (7,3)	22 (8,6)
Fatiga		6 (2,3)	11 (4,2)	20 (7,8)
Dolor abdominal		17(6,5)	20 (7,7)	19 (7,4)
Fiebre		14 (5,4)	14 (5,4)	17 (6,6)
Infección tracto respiratorio superior		16 (6,1)	12 (4,6)	16 (6,2)
Reacción en sitio inyección		1 (0,4)	11 (4,2) ^d	15 (5,8) ^c

Infección tracto urinario		4 (1,5)	11 (4,2)	15 (5,8) ^d
Gripe		13 (5,0)	14 (5,4)	13 (5,1)
Diarrea		15 (5,7)	10 (3,8)	12 (4,7)
Dolor faringolaríngeo		14 (5,4)	11 (4,2)	7 (2,7)
AA Graves	45 (5,3)	40 (15,3)	24 (9,2) ^a	21 (8,2) ^a
AA infecciosos	130 (15,2)	96 (36,8)	120 (46,2) ^a	114 (44,4)
AA infecciosos graves	10 (1,2)	9 (3,4)	7 (2,7)	7 (2,7)
Reacciones en sitio inyección				
Hematoma	1 (0,1)	2 (0,8)	6 (2,3)	2 (0,8)
Eritema	7 (0,8)	0	7 (2,7) ^a	3 (1,2)
Hemorragia	4 (0,5)	2 (0,8)	5 (1,9)	0
Irritación	39 (4,6)	2 (0,8)	10 (3,8) ^a	7 (2,7)
Dolor	41 (4,8)	2 (0,8)	5 (1,9)	4 (1,6)
Prurito	2 (0,2)	0	3 (1,2)	2 (0,8)
Reacción	17 (2,0)	1 (0,4)	11 (4,2) ^d	15 (5,8) ^c

Todos los valores están expresados como n (%)

a : p< 0,05 vs placebo

b: incluyendo las reacciones en el sitio de inyección como se muestra.

c: p<0,001 vs. placebo

d:p<0,01

Tabla 6- Acontecimientos Adversos (AA) de interés: período de mantenimiento doble ciego

Cuando se normaliza la exposición, los pacientes tratados con placebo mostraron una tasa global de AA mayor que los tratados con Adalimumab.

Acontecimientos Adversos (AA)	Placebo n=279 101,6-PA AA(AA/100-PA)	Adalimumab 40 mg sem al. n=279 156,6-PA AA(AA/100-PA)	Adalimumab 40 mg sem. n=279 162,3-PA AA(AA/100-PA)
Cualquier AA	1,006 (990)	1,206 (770)	1,246 (768)
Cualquier AA grave	49 (48)	30 (19)	32 (20)
Cualquier AA causante de abandono	37 (36)	26 (17)	19 (12)
AA infeccioso	171 (168)	230 (147)	221 (136)
Infección grave	9 (9)	7 (5)	7 (4)
Neoplasia maligna	2 (2)	0	0
AA relac. sitio inyección	21 (21)	65 (42)	49 (30)
Infecciones oportunistas	2 (2)	1 (1)	5 (3)

Tabla 7- Acontecimientos Adversos de interés: exposición total

La incidencia y la gravedad de los AA, AA serios y AA que provocan retirada del tratamiento fueron comparables a los observados en los análisis de los datos de la fase de inducción y de la fase de mantenimiento doble ciego.

Acontecimientos adversos (AA)	AA(AA/100-PA)
Cualquier AA	12.124 (805,0)
Cualquier AA serio	487 (32,3)
Cualquier AA que implique retirada	326 (21,6)
AA infeccioso	2.146 (142,5)
Infecciones serias	90 (6,0)
Neoplasias malignas	17 (1,1)
AA relacionados con el sitio de inyección	552 (36,7)
Infecciones oportunistas	32 (2,1)
Insuficiencia cardíaca congestiva	1 (<0,1)
Enfermedad desmielinizante	2 (0,1)
Cualquier AA fatal	1 (<0,1)

Un aspecto importante de este estudio³³, en el que se incluyeron 1.459 pacientes con EC tratados con Adalimumab y se determinó la incidencia de los efectos adversos por cada 100 pacientes y año, es que demostró que el grupo de pacientes tratados con placebo presentaban más efectos secundarios que el grupo de pacientes tratados de forma mantenida con Adalimumab. Lo que sugiere la importancia de realizar el tratamiento con Adalimumab en el momento preciso, puesto que la EC que evoluciona sin un tratamiento adecuado puede tener una mayor morbi-mortalidad que los potenciales efectos secundarios del tratamiento.

Para conseguir un uso óptimo del Adalimumab es importante, en primer lugar, realizar una indicación adecuada, así como limitar el empleo de corticoides e inmunosupresores, hacer siempre una historia clínica adecuada, realizar radiografías de tórax y PPD (Mantoux y Booster) que descarte tuberculosis, además de descartar infección por el virus hepatitis B en todo paciente susceptible de recibir tratamiento con Adalimumab.

Con los datos disponibles hasta el momento podemos afirmar que el Adalimumab es, en general, un fármaco seguro. No presenta aparentes diferencias en cuanto a los efectos secundarios con otros anti-TNF. No se ha observado un incremento en el índice de reacciones adversas con Adalimumab, ni en las extensiones en

fase abierta de los ensayos clínicos ni en la vigilancia post-autorización. Aún así es recomendable realizar una exhaustiva vigilancia en la monitorización de acontecimientos adversos graves como son las infecciones y el linfoma. En definitiva, el beneficio/riesgo de Adalimumab es positivo³².

PUNTOS CLAVE:

El Adalimumab es seguro en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn con brote moderado-severo.

Previo al uso del Adalimumab es necesario realizar un adecuado despistaje de la tuberculosis y de la infección por virus de la hepatitis B.

Es recomendable una monitorización de los efectos adversos que aparezcan durante el tratamiento con Adalimumab.

El grupo de pacientes que realizaron tratamiento de mantenimiento con Adalimumab presentó menos efectos secundarios que el grupo tratado con placebo.

ADALIMUMAB Y EMBARAZO

Las mujeres con EII tienen un mayor riesgo que la población normal de parto prematuro (antes de las 37 semanas), bajo peso del recién nacido al nacer y parto por cesárea esto último fundamentalmente en las mujeres que padecen EC³⁴ y el aspecto más determinante es la situación de actividad de la EII. Se acepta de forma general que lo más importante para conseguir un parto normal es mantener a las mujeres con EII en remisión clínica durante el embarazo.

Actualmente en la ficha técnica del Adalimumab no se recomienda su uso durante el embarazo.

La FDA considera que el Adalimumab tiene una categoría B durante el embarazo. Esto significa que los estudios en animales de experimentación no han demostrado teratogenicidad ni efectos secundarios, y que en humanos disponemos de una información limitada que se refiere fundamentalmente a casos aislados³³⁻³⁸ y seguimientos de cohortes no controlados. Entre estos últimos destaca un estudio³⁹ en el que se incluye una cohorte de 116 mujeres embarazadas en las que se ha pautado Adalimumab durante el primer trimestre o de mantenimiento para el control de diferentes enfermedades inmunes. Los

datos preliminares indican que el Adalimumab sería seguro durante el embarazo, el parto y el puerperio inmediato, tanto cuando se realiza tratamiento de inducción durante el primer trimestre como cuando se realiza tratamiento de mantenimiento.

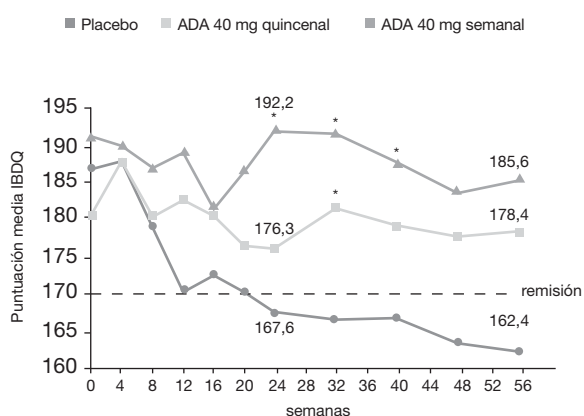
Estos datos sugieren la importancia de individualizar y sopesar el riesgo-beneficio de utilizar el Adalimumab durante el embarazo, buscando primero el control de la enfermedad en la madre y evitando el mayor número de perjuicios al feto por los potenciales efectos secundarios.

PUNTOS CLAVE:

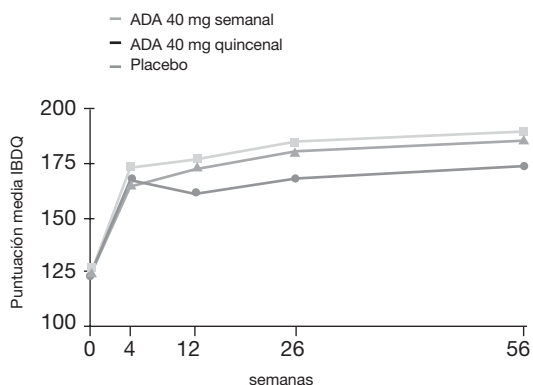
El Adalimumab se encuentra en la categoría B de la FDA.

CALIDAD DE VIDA

Gráfica 27- Estudio CLASSIC II



Gráfica 28- Estudio CHARM



Los principales ensayos clínicos^{9,10,13} realizados con Adalimumab en pacientes con EC han demostrado una importante mejoría en los cuestionarios de calidad de vida de estos pacientes. La media de los resultados obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida se incrementa desde la primera semana en comparación a lo que ocurre en los pacientes que reciben placebo⁹. Cuando se realiza tratamiento de mantenimiento con Adalimumab en pacientes que se encuentran en remisión clínica se observa como la media de los resultados obtenidos en los cuestionarios de calidad de vida se mantienen por encima de 170 (indicando que los pacientes tienen buena calidad de vida) mientras que el grupo de pacientes tratados con placebo se deteriora su calidad de vida¹⁰. La mejoría en la calidad de vida también se ha observado en los pacientes que han sido tratados con Adalimumab después de perder la respuesta o presentar intolerancia al infliximab⁴⁰. Otro aspecto destacable, son los resultados de un subanálisis del estudio CHARM⁴¹, en el que el grupo de pacientes tratados con Adalimumab presentó una disminución muy significativa de la necesidad de requerir ingresos hospitalarios cuando se comparó con el grupo de pacientes que fue tratado con placebo. Esto no sólo significa una mejoría sustancial en la calidad de vida de los pacientes sino un ahorro de costes, fundamentalmente indirectos. Además conviene recordar que el mayor coste de la EC reside en la hospitalización de estos pacientes por causas relacionadas con complicaciones de la EC.

PUNTOS CLAVE:

Tanto el tratamiento de inducción como el de mantenimiento en la Enfermedad de Crohn con Adalimumab mejora la calidad de vida de los pacientes.

USO DE ADALIMUMAB EN PEDIATRÍA

El Adalimumab también ha demostrado su eficacia y seguridad en niños, entre ellos destaca un estudio en uveítis⁴², en 18 pacientes con edad pediátrica donde el Adalimumab fue eficaz en el 88% de las ocasiones y ninguno presentó reacciones anafilácticas. En la EC disponemos de una serie de 7 pacientes con edad pediátrica que habían perdido la respuesta o eran intolerantes al infliximab. En estos pacientes el Adalimumab fue eficaz y con mínimos efectos secundarios⁴³. También disponemos de la descripción de un caso en un paciente de 15 años que no toleraba el infliximab por distress respiratorio y donde el Adalimumab fue eficaz incluso en inducir la curación de la mucosa³⁰. Actualmente no está aprobado el uso de Adalimumab en la edad pediátrica, aunque se están desarrollando ensayos clínicos para confirmar su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes.

PUNTOS CLAVE:

El tratamiento con Adalimumab puede ser eficaz en la edad pediátrica y disminuyendo las reacciones de hipersensibilidad respecto a otros anti-TNF, si bien aún no está aprobado con esta indicación en la Enfermedad de Crohn.

POSIBLE USO DE ADALIMUMAB EN LA COLITIS ULCEROSA

Las terapias anti-TNF, fundamentalmente el infliximab, han demostrado su eficacia y seguridad en inducir y mantener la respuesta en la colitis ulcerosa⁴⁴. Puesto que el Adalimumab es un anti-TNF, también debería ser eficaz en los pacientes con colitis ulcerosa. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para confirmar esta hipótesis.

PUNTOS CLAVE:

Se están desarrollando ensayos clínicos que confirmen la eficacia y seguridad del Adalimumab en la colitis ulcerosa.

USO DE LA PLUMA PRECARGADA DE ADALIMUMAB

El Adalimumab es un anti-TNF que se administra de forma subcutánea y que puede ser autoadministrado por el propio paciente. Actualmente el Adalimumab tiene dos presentaciones con 40 mg de Adalimumab disueltos en 0,8 mL, una en forma de jeringa subcutánea precargada y la otra en forma de pluma auto-inyectable .

Gráfica 29- Formas de presentación de Adalimumab



Jeringa precargada auto-inyectable



Pluma precargada auto-inyectable

La pluma ha demostrado, en un ensayo clínico abierto con un único brazo en el que usaban las dos presentaciones de forma secuencial en 52 individuos, que es la preferida por la mayoría de los pacientes⁴⁵. Las ventajas de la pluma frente a la jeringa residen en una menor percepción del dolor al autoadministrarse el Adalimumab, en su mayor facilidad de uso y en que los pacientes se sintieron más seguros y tardaron menos en la autoadministración del tratamiento, si bien ambos dispositivos fueron bien tolerados. La pluma no supone un coste adicional puesto que se comercializa con el mismo precio que la jeringa precargada^{16,46}.

PUNTOS CLAVE:

Las dos presentaciones de Adalimumab son bien toleradas, si bien la pluma podría ser la preferida por la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES:

El Adalimumab es el único AC monoclonal anti-TNF- α completamente humano, lo que le confiere una menor inmunogenicidad que otros fármacos del mismo grupo (está por determinar la trascendencia real que en el futuro puede tener esta característica). La forma de administración subcutánea facilita su uso, si así se requiere, en un ambiente extra-hospitalario, pero no debemos de olvidar la necesidad de realizar los adecuados controles antes, durante y después del tratamiento con Adalimumab. El Adalimumab ha demostrado su eficacia en la inducción y en el mantenimiento de la EC con brote moderado-severo con un buen perfil de seguridad y semejante al observado en otras patologías en las que se usa desde hace más de 10 años. Además, el Adalimumab cuenta con la ventaja de poder aplicar el conocimiento que hemos adquirido con otros anti-TNF, lo que facilita su introducción en la práctica clínica habitual. Aún están por determinar aspectos relacionados con la dosis, el uso concomitante con otros fármacos, la duración del tratamiento, las nuevas indicaciones relacionadas con la EI y, sobre todo, cuáles son los objetivos terapéuticos que le vamos a exigir al Adalimumab.

BIBLIOGRAFÍA

- Loftus EV, Jr., Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002 Mar;31(1):1-20.
- Huibregtse IL, van Lent AU, van Deventer SJ. Immunopathogenesis of IBD: insufficient suppressor function in the gut? *Gut.* 2007 Apr;56(4):584-92.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease—seven years on. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Feb 15;23(4):451-63.
- Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW, Murch SH, Williams CB, Domizio P, et al. Tumor necrosis factor alpha-producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1994 Jun;106(6):1455-66.
- Panaccione R, Ferraz JG, Beck P. Advances in medical therapy of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2005 Dec;5(6):566-72.
- Efthimiou P, Markenson JA. Role of biological agents in immune-mediated inflammatory diseases. *South Med J.* 2005 Feb;98(2):192-204.
- Lugering A, Lebiecz P, Koch S, Kucharzik T. Apoptosis as a therapeutic tool in IBD? *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Aug;1072:62-77.
- Papadakis KA. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Expert Rev Clin Immunol.* 2006;2(1):11-5.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (Adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology.* 2006 Feb;130(2):323-33.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG, et al. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut.* 2007;56:1232-1239.
- Schreiber S, Sandborn WJ. CLASSIC-I study the efficacy of Adalimumab. *Gastroenterology.* 2006 May;130(6):1929-30.
- Paulson et al. Abstract W1057, DDW 2005. *Gastroenterology.* 2005; 128(4:Suppl 2,W-1057).
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):52-65.
- 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; Apr 30,146:829-838
- Hinojosa J, Gomollon 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 Feb 15;25(4):409-18.
- Ficha Técnica de Producto.
- Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol.* 2007; Jun 15, e-pub DOI: 10.1007/s10067-007-0654-6.
- Kim J, Remick DG. Tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007 May;7(2):151-6.
- Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, Talamonti M, Zangrilli A, Giunta A, et al. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: An open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):269-275.
- Mansour AM. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol.* 2007 Mar;91(3):274-6.
- Barrie A, Regueiro M. Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 Jun 13.
- Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, et al. A pilot study of Adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Jul;10(4):333-8.
- Colombel et al. T686d, DDW 2006. *Gastroenterology.* 2006;130 Suppl 2,T-686.

24. 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 Oct;99(10):1984-9.
25. 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 Mar 15;25(6):675-80.
26. Papadakis KA, Shaye OA, Vasiliauskas EA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Birt J, et al. Safety and efficacy of Adalimumab (D2E7) in Crohn's disease patients with an attenuated response to infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jan;100(1):75-9.
27. Hinojosa J, Gomollón F, Nos P, Peñate M, Ceballos D, Gassull MA. Resultados a largo plazo de Adalimumab en pacientes con Enfermedad de Crohn fistulizante que perdieron respuesta o no toleraron infliximab. *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30(3):185;p084.
28. D'Haens G, Enns R, Van Assche G, Kent J, Li J, Pollack P, et al. Rapid Response to Adalimumab in Crohn's Disease Patients Who Have Failed Infliximab. *Gastroenterology*. 2007;132 4 (Suppl2):T1263 (Abst).
29. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes D, Li J, et al. Early Crohn's disease shows high levels of remission to therapy with Adalimumab: Sub-analysis of CHARM. *Gastroenterology*. 2007;132(4)Suppl 2:985 (Abst).
30. Mian S, Baron H. Adalimumab, a novel anti-tumor necrosis factor-alpha antibody in a child with refractory Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005 Sep;41(3):357-9.
31. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts PJ. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in crohn's disease. *Gut*. 2007;56:1226-1231.
32. 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 Jul;65(7):889-94.
33. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, Hanauer S, Rutgeerts P, Sands B, et al. Adalimumab Safety In Crohn's Disease Clinical Trials. *Gastroenterology*. 2007;132 (4)Suppl 52:T1272(abst).
34. Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007 Jun;56(6):830-7.
35. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The successful use of Adalimumab to treat active Crohn's disease of an ileoanal pouch during pregnancy. *Dig Dis Sci*. 2006 Nov;51(11):2045-7.
36. Mishkin DS, Van Deinse W, Becker JM, Farraye FA. Successful use of Adalimumab (Humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2006 Aug;12(8):827-8.
37. Sanchez Munoz D, Hoyas Pablos E, Ramirez Martin Del Campo M, Nunez Hospital D, Guerrero Jimenez P. Gestación a término en pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con Adalimumab. *Gastroenterol Hepatol*. 2005 Aug-Sep;28(7):435.
38. Vesga L, Terdiman JP, Mahadevan U. Adalimumab use in pregnancy. *Gut*. 2005 Jun;54(6):890.
39. Chambers C.D., Johnson D.L., Jones K.L., The Otis Collaborative Research Group. EULAR 2007. http://otispregnancy.org/pdf/EULAR_HUMIRA_poster.pdf.
40. Loftus E, Colombel J, Rutgeerts P, D'Haens G, Enns R, Mulani P, et al. Short-Term Adalimumab Therapy Improves Quality of Life In Patients Who Had Failed Infliximab Therapy: Results from the GAIN Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(4)Suppl 2:T1263 (Abst).
41. Feagan B, Panaccione P, Sandborn W, D'Haens G, Schreiber S, Rutgeerts P, et al. An Evaluation of Adalimumab on the Risk of Hospitalization in Patients with Crohn's Disease, Data from CHARM. 2007; *Gastroenterology*(132(4) Suppl 2):T1292 (Abst).
42. Biester S, Deuter C, Michels H, Haefner R, Kuemmerle-Deschner J, Doycheva D, et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood. *Br J Ophthalmol*. 2007 Mar;91(3):319-24.
43. Naik S, Wazir S, Sohi D, Heuschkel R, Daman-Williams C, Meadows N. Adalimumab is highly effective in paediatric crohn's disease. A cases report series. The 39th Annual Meeting of ESPGHAN Dresden, June 7-10 2006: PG2-23 (Abs)

44. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.

45. Kivitz A, Cohen S, Dowd JE, Edwards W, Thakker S, Wellborne FR, et al. Clinical assessment of pain, tolerability, and preference of an autoinjection pen versus a prefilled syringe for patient self-administration of the fully human, monoclonal antibody Adalimumab: the TOUCH trial. *Clin Ther*. 2006 Oct;28(10):1619-29.

46. Kivitz A, Segurado OG. HUMIRA pen: a novel autoinjection device for subcutaneous injection of the fully human monoclonal antibody Adalimumab. *Expert Rev Med Devices*. 2007 Mar;4(2):109-16.