

Natalizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

MIQUEL SANS

Servicio de Gastroenterología. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:24-32.

Resumen

Introducción. En enfermedades inflamatorias como la enfermedad de Crohn (EC), el reclutamiento de leucocitos hacia el tejido inflamado está mediado, al menos en parte, por integrinas $\alpha 4$.

Métodos. Se realizó un ensayo doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la utilidad del natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado específico anti- $\alpha 4$. En el estudio se incluyó a 248 pacientes con EC moderada o grave. Se distribuyó de forma aleatoria a los pacientes para recibir uno de los siguientes tratamientos: infusión de 3 mg de natalizumab/kg de peso seguida de infusión de placebo; 2 infusiones de 3 mg de natalizumab/kg; 2 infusiones de 6 mg natalizumab/kg; o 2 infusiones de placebo. Las infusiones se administraron con un intervalo de 4 semanas. Se evaluaron los cambios en el índice clínico de actividad Crohn's Disease Activity Index (CDAI), en índices de calidad de vida y en concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva.

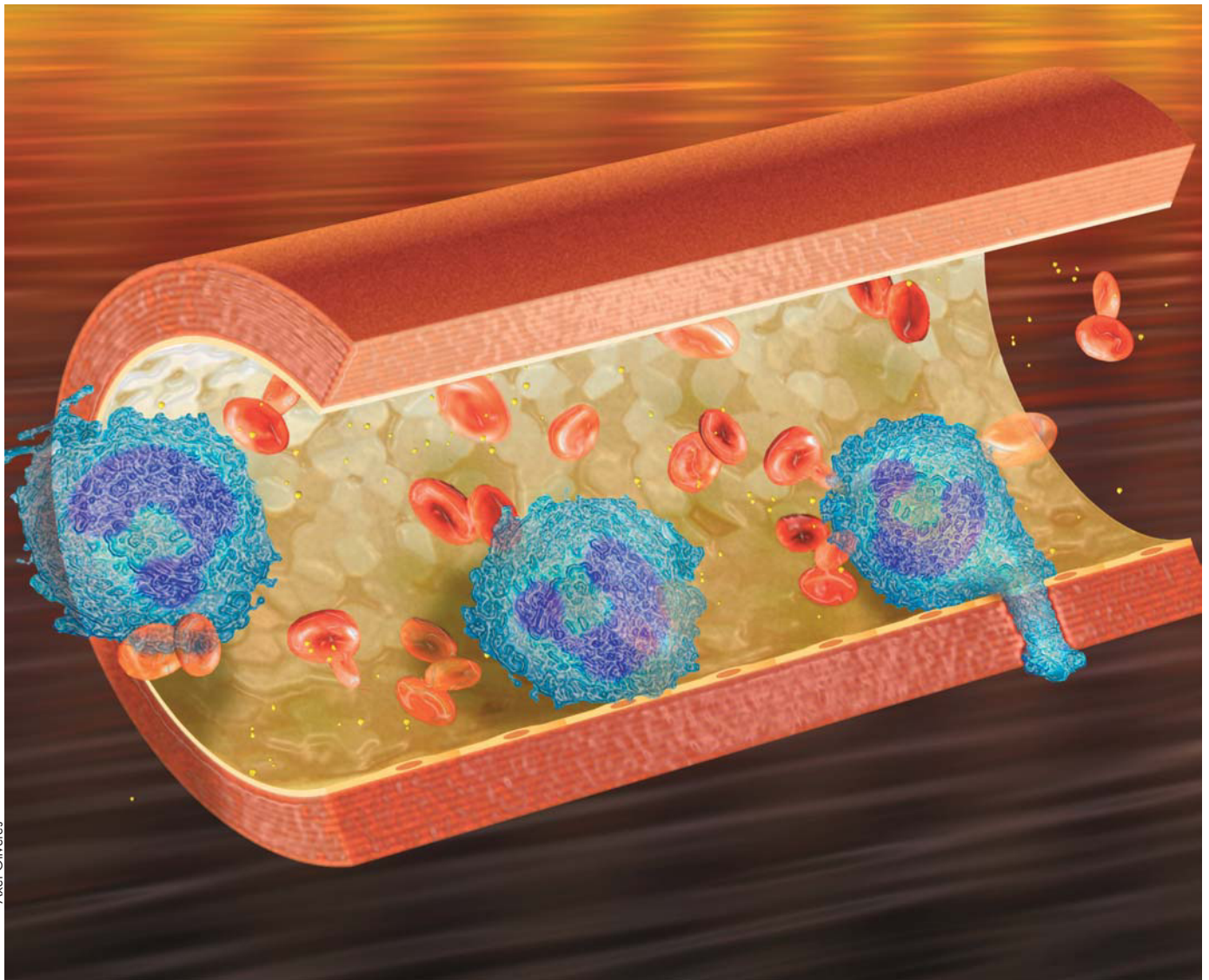
Resultados. El grupo que recibió 2 infusiones de 6 mg de natalizumab/kg no tuvo una tasa de remisión (CDAI < 150) significativamente superior a la del grupo placebo en la semana 6 del estudio (criterio primario de eficacia). No obstante, los 2 grupos que recibieron 2 infusiones de natalizumab tuvieron tasas de remisión superiores a las del grupo placebo, en diversos momentos, a lo largo del estudio. Natalizumab también produjo una mejoría significativa en la tasa de respuesta (disminución del CDAI > 70 puntos). Las tasas más elevadas de remisión (44%) y de respuesta (71%) se obtuvieron en el grupo tratado con 2 infusiones de 3 mg/kg. En general, los grupos que recibieron 2 infusiones de natalizumab tuvieron efectos similares. Se observó una mejoría de la calidad de vida en todos los grupos tratados con natalizumab, mientras que las concentraciones de

Puntos clave

- En el estudio realizado por Ghosh et al, el natalizumab no cumplió el criterio primario de eficacia definido prospectivamente, ya que no existieron diferencias significativas en la tasa de remisión a las 6 semanas entre los pacientes tratados con 2 infusiones de natalizumab a dosis de 6 mg/kg y los pacientes tratados con placebo.
- A pesar de ello, este estudio proporciona numerosas evidencias que sugieren que el natalizumab puede ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Los pacientes tratados con natalizumab presentaron una mayor tasa de remisión y de respuesta, en diferentes evaluaciones durante el estudio, así como una mejoría de la calidad de vida y una disminución de las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva.
- En el estudio, el natalizumab presentó un buen perfil de seguridad y obtuvo una frecuencia de efectos adversos, observada en los pacientes tratados con este fármaco, similar a la hallada en pacientes tratados con placebo.
- Futuros estudios deberán determinar la utilidad del natalizumab en la enfermedad de Crohn fistulizante, en pacientes corticorresistentes o corticodependientes, en la colitis ulcerosa activa y en el tratamiento de mantenimiento. Deberá de investigarse también la eficacia de la administración concomitante de natalizumab junto con otros fármacos, como infliximab.

proteína C reactiva disminuyeron significativamente en los grupos que recibieron 2 infusiones de natalizumab. La tasa de efectos adversos fue similar en los 4 grupos de tratamiento.

Conclusiones. El tratamiento con natalizumab, un anticuerpo anti-integrina $\alpha 4$, incrementó las tasas de remisión y respuesta clínica, mejoró la calidad de vida y las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva, y fue bien tolerado en los pacientes con EC.



Áxel Oliveres

Figura 1. Función de las moléculas de adhesión en las interacciones leucocito-endotelio. Las selectinas y sus ligandos son las responsables del rodamiento de los leucocitos. La adhesión leucocitaria está mediada por moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (ICAM-1, VCAM-1 y MAdCAM-1), que interaccionan con integrinas $\beta 2$ y $\alpha 4$, presentes en la superficie de los leucocitos. Estas mismas moléculas, junto con PECAM-1, median la migración de los leucocitos.

Comentario

Los buenos resultados obtenidos con infliximab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn han servido de estímulo para la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas, basadas en la modulación selectiva de moléculas implicadas en la fisiopatología de esta enfermedad. El reclutamiento de leucocitos desde el torrente circulatorio hacia el espacio intersticial precisa una secuencia ordenada de interacciones que tiene lugar en las vénulas poscapilares. Inicialmente, se establece una interacción débil entre el leucocito y el endotelio, que se manifiesta como un movimiento de rodamiento del leucocito, a lo largo de la pared venular. Una proporción de los leucocitos que establecen interacciones de rodamiento se adherirán firmemente a la pared venular, donde tendrá lugar el proceso de migración, si existe un estímulo quimiotáctico adecuado (fig. 1). Cada una de estas interacciones está estrechamente regulada por una serie de moléculas, denominadas moléculas de adhesión, presentes en la superficie

de las células endoteliales y de los leucocitos. ICAM-1 y VCAM-1 son 2 moléculas de adhesión endoteliales, implicadas en la adhesión de los leucocitos al endotelio y cuya expresión está incrementada en diversas enfermedades de tipo inmunológico, incluida la enfermedad inflamatoria intestinal¹.

El alicaforsen, un oligonucleótido antisentido de ICAM-1, fue el primer fármaco empleado en la enfermedad de Crohn, cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de una molécula de adhesión. Si bien el alicaforsen pareció ser eficaz en un primer estudio que incluyó a un grupo reducido de pacientes con enfermedad de Crohn, su utilidad no se pudo confirmar en 2 ensayos clínicos multicéntricos, controlados con placebo. El bloqueo de las integrinas $\alpha 4$ ofrece diversas ventajas respecto al bloqueo de ICAM-1. La integrina $\alpha 4\beta 1$ está presente en la superficie de los leucocitos mononucleares y media su unión a VCAM-1, una molécula de adhesión prác-

ticamente inexistente en el endotelio normal, cuya expresión está muy incrementada en la mayoría de enfermedades de base inmunológica. La integrina $\alpha 4\beta 7$ se une a MAdCAM-1, una molécula de adhesión presente en el endotelio intestinal, que permite el reclutamiento selectivo de determinados linfocitos B y de linfocitos T de memoria. La demostración de la utilidad del bloqueo de $\alpha 4$, VCAM-1, $\alpha 4\beta 7$ y MAdCAM-1 en modelos de colitis experimental proporcionó la base racional para realizar 2 estudios piloto, en los que se obtuvo evidencia inicial de la utilidad del natalizumab, un anticuerpo humanizado dirigido contra la integrina $\alpha 4$, en pacientes con enfermedad de Crohn² y colitis ulcerosa activa³.

El estudio de Ghosh et al⁴ evaluó la eficacia de varias pautas de administración de natalizumab en el tratamiento de 248 pacientes con enfermedad de Crohn moderada y grave. En este trabajo no existieron diferencias significativas en la tasa de remisión (definida como alcanzar un CDAI normal) a las 6 semanas entre los pacientes tratados con 2 dosis de 6 mg/kg de natalizumab (31%) y los tratados con placebo (27%), objetivo que se había fijado de antemano como criterio primario de eficacia. Una posible explicación es que en los pacientes tratados con placebo, la tasa de remisión a las 6 semanas fue inesperadamente alta, tal vez en relación con una mayor proporción de pacientes que recibían tratamiento concomitante con azatioprina o mercaptopurina.

A pesar de no cumplir el primer criterio de eficacia, el estudio de Ghosh et al⁴ proporciona diversas evidencias que demuestran que el natalizumab puede ser un fármaco eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. En primer lugar, los pacientes tratados con dos dosis de 3 mg/kg de peso presentaron una tasa de remisión a las 4, 6, 8 y 12 semanas significativamente superior a la de los tratados con placebo. En segundo lugar, la tasa de respuesta (definida como descenso de > 70 puntos del CDAI) a las 4, 6, 8 y 12 semanas fue claramente superior en los pacientes que habían recibido 2 dosis de natalizumab que en los tratados con placebo. Así, la tasa de respuesta llegó a ser del 71% a las 6 semanas en los pacientes tratados con 2 dosis de 3 mg/kg. Finalmente, la calidad de vida fue superior en todos los grupos de pacientes tratados con natalizumab; y los pacientes que recibieron 2 dosis del fármaco presentaron también una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva.

El estudio de Ghosh et al⁴ proporciona también información valiosa sobre el perfil de seguridad de natalizumab. Los pa-

cientes tratados con este fármaco presentaron una frecuencia de efectos adversos similar a la de los pacientes tratados con placebo. Las infusiones de natalizumab fueron bien toleradas y sólo se observaron 2 casos de reacción infusional leve, que no precisaron hospitalización ni tratamiento específico. Se constató un incremento moderado en los valores de linfocitos circulantes y la positividad para anticuerpos antinatalizumab en el 7% de los pacientes tratados con este fármaco.

La comparación entre natalizumab e infliximab resulta inevitable. Si bien requiere un estudio específico, debe destacarse que las tasas de remisión y respuesta clínica obtenidas con natalizumab son sólo algo inferiores a las descritas para infliximab en el estudio publicado por Targan et al⁵, cuyo diseño, duración y población incluida en el estudio fueron similares a los del presente trabajo. Quedan todavía muchas cuestiones por resolver para poder definir que lugar debe ocupar el natalizumab en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Nuevos estudios deberán determinar cuál es la utilidad de este fármaco en la enfermedad de Crohn fistulizante, en la enfermedad corticorresistente o corticodependiente, en la colitis ulcerosa activa, en el tratamiento de mantenimiento y, además, si la administración concomitante de natalizumab junto con otros fármacos, como infliximab, permite mejorar los resultados de cada uno de estos fármacos.

Bibliografía



1. Panés J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. *Gastroenterology* 1998;114:1066-90.
2. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fowweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001;121:268-74.
3. Gordon FH, Hamilton MI, Donoghue S, Greenlees C, Palmer T, Rowley-Jones D, et al. A pilot study of treatment of active ulcerative colitis with natalizumab, a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:699-705.
4. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:24-32.
5. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1029-35.