

Tratamiento exitoso con certolizumab pegol en un paciente con enfermedad de Crohn fistulizante compleja

Fabio Enrique Ospina B.^{1,2}, Juan Pablo Suso P.^{1,2},
Carlos Alberto Cañas D.^{2,3} y Gabriel Jaime Tobón G.^{2,3}

¹Instituto de Investigaciones Clínicas, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

²Unidad de Reumatología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

³Universidad ICESI, Facultad de Medicina, Cali, Colombia.

Recibido: 30 de junio de 2015
Aceptado: 12 de octubre de 2015

Correspondencia a:

Dr. Gabriel Tobón García
Unidad de Reumatología, Fundación Valle del Lili.
Av. Simón Bolívar.
Cra 98 # 18-49 Cali, Colombia.
Teléfono: [+57] 2 331 9090
gtobon1@yahoo.com

Severe fistulizing Crohn's Disease successfully treated with certolizumab pegol

Crohn's disease (CD) is a type of inflammatory bowel disease that may involve every segment of the entire gastrointestinal tract and is characterized by transmural inflammation and formation of granulomas. Its classic presentation is evidenced by fever, abdominal pain and signs of intestinal obstruction, however these signs could vary among patients. Fistulizing CD (FCD) is a less frequent presentation. The clinical signs and symptoms of this form are not characteristic and usually have a more complicated outcome due to the development of sepsis. Certolizumab pegol is a recombinant humanized antibody, targeting the tumor necrosis factor alpha (TNF- α), which has been effective in patients with fistulizing CD. In this article, we report a patient with complicated FCD who required 21-month hospitalization due to the presence of multiple fistulae and malnutrition, but who had a successful management with certolizumab pegol.

Key words: Crohn's disease; fistula; certolizumab pegol; infliximab.

Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de enfermedad intestinal inflamatoria, que puede comprometer cualquier segmento del tracto gastrointestinal caracterizado por inflamación transmural y formación de granulomas. Su presentación clínica clásica se caracteriza por fiebre, dolor abdominal y signos de obstrucción intestinal, aunque estos signos pueden variar entre cada paciente. La EC fistulizante (ECF) es un tipo de presentación menos frecuente. Los síntomas y signos clínicos no son fácilmente definidos y usualmente se asocian con el desarrollo de sepsis. El certolizumab pegol es un anticuerpo monoclonal recombinante contra el factor de necrosis tumoral alfa. En este artículo se describe la evolución clínica de un paciente con ECF con múltiples complicaciones y quien requirió una hospitalización prolongada durante 21 meses debido a la presencia de múltiples fistulas y desnutrición, quien respondió satisfactoriamente al tratamiento con certolizumab pegol.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn; fistula; certolizumab pegol; infliximab.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC), descrita por primera vez en 1932 como una "ileitis regional"¹, es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal que puede afectar cualquier fragmento del tracto digestivo desde la boca hasta el ano, e inclusive diferentes tejidos extra-intestinales². Su etiopatogenia ha sido asociada a diferentes factores ambientales, incluyendo infecciones bacterianas, el consumo de cigarrillo, el sedentarismo, la etnia y factores genéticos, entre otros³⁻⁵. En general, la EC se presenta clínicamente con dolor abdominal, fiebre, signos intestinales obstructivos, los cuales

varían según el grado de la enfermedad y la extensión del compromiso². Histopatológicamente se puede observar, en 21 a 60% de los pacientes, la presencia de granulomas e inflamación transmural, que pueden comprometer todas las capas de la mucosa hasta la serosa⁶. La EC se puede dividir en tres categorías: inflamatoria, obstructiva y fistulizante. Las primeras dos presentaciones comúnmente se asocian entre sí, ya que el engrosamiento de la mucosa puede causar una obstrucción intestinal⁷. Por el contrario, la formación de fistulas ocurre en 44% de los pacientes, donde un tercio de éstas son externas (55% perianales y 6% enterocutáneas), y otro tercio son internas⁸.

La mortalidad por las fistulas enterocutáneas se acerca a 10%, en la mayoría de los casos debido al desarrollo de sepsis por fistulas de alto gasto, la presencia de comorbilidades, bajos niveles de albúmina sérica y la edad de los pacientes⁹. El manejo médico de la EC debe ser multidisciplinario. El tratamiento farmacológico incluye esteroides (budesonida), azatioprina, metotrexato y antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), según el estado de la enfermedad¹⁰. En la EC fistulizante (ECF) la mejor opción de tratamiento es el manejo quirúrgico, sumado a la adición de terapia biológica. Esta última incluye infliximab¹¹, certolizumab pegol¹² y adalimumab¹³, cuando las fistulas son complejas¹⁴.

Certolizumab pegol es una fracción Fab de un anticuerpo monoclonal recombinante dirigido contra el TNF- α . A diferencia de otros anticuerpos monoclonales, como infliximab, no contiene la porción Fc, por lo que no permite la activación del complemento, la citotoxicidad dependiente de anticuerpos o la apoptosis *in vitro*¹⁵. Este medicamento fue aprobado por la *Food Drug Administration (FDA)* en abril de 2008 para el manejo de EC con actividad desde moderada a grave, y en pacientes que no han respondido al tratamiento convencional^{16,17}. En este reporte de caso se muestra un paciente con ECF complicada, quien fue manejado con certolizumab pegol satisfactoriamente.

Reporte de caso

Reportamos el caso de un paciente masculino de 17 años de edad, previamente sano, quien fue remitido a nuestro hospital, por una enfermedad abdominal fistulizante complicada. El cuadro clínico inicia 8 meses antes de la admisión, en que luego de un cuadro de dolor abdominal agudo se realiza un diagnóstico de apendicitis aguda con peritonitis, realizándose manejo quirúrgico. La evolución postquirúrgica del paciente no fue favorable y posteriormente desarrolla fiebre y distensión abdominal, por lo que se considera la necesidad de re-intervención. Los hallazgos intraoperatorios describen múltiples adherencias entre las asas intestinales, rotación del íleon 360 grados y material fecaloide, por lo que fue necesario realizar una resección de 80 cm de intestino. Tres días después de esta segunda intervención, el paciente presenta nuevamente fiebre y se evidencia salida de material fecaloide por la herida quirúrgica. Considerando estos hallazgos, el paciente fue llevado nuevamente a cirugía donde se encuentra un síndrome adherencial entre las asas intestinales y la pared abdominal, y contaminación grave por múltiples aperturas de las asas intestinales según lo definió el grupo tratante. Por lo anterior se decide realizar resección de 10 cm más del íleon y se deja la pared abdominal abierta con una colostomía.

Los exámenes de laboratorio mostraron principalmente leucocitosis sin alteraciones bioquímicas relevantes. Los cultivos abdominales fueron positivos para *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEES +. La evolución clínica fue tórpida, con la aparición de múltiples fistulas en íleon y colon sigmoide, las cuales requirieron múltiples re-intervenciones en que se realizan lavados abdominales, empaquetamiento con la colocación de sistema de vacío (*Vacuum Assisted Closure VAC*) y nutrición parenteral, sin mejoría alguna. Por esta razón es remitido a nuestra institución en febrero de 2011.

El paciente ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en malas condiciones generales. Al examen físico de ingreso se evidenciaba un paciente caquético, taquicárdico, pero sin dificultad respiratoria, fiebre o hipotensión. El examen cardiopulmonar era normal. En la pared abdominal se evidenciaba una colostomía con adecuada función y el sistema VAC. Las extremidades mostraban disminución de la masa muscular. No presentaba alteraciones neurológicas. Se tomaron múltiples exámenes de laboratorio, que mostraron leucocitosis (21.210 células/ μ L) con neutrofilia (neutrófilos 16.930 células/ μ L), anemia y ligera trombocitosis (plaquetas: 506.000 células/ μ L). Los tiempos de coagulación eran normales. La química sanguínea evidenció hipoalbuminemia, con función renal, hepática, electrolitos y ácido láctico dentro de valores normales. Los reactantes de fase aguda mostraron una elevación de la proteína C-reactiva (PCR) en 10,27 mg/dL (niveles normales hasta 0,5 mg/dL). Los estudios microbiológicos revelaron la presencia de *Burkholderia cepacia* en sangre. Otros cultivos, incluyendo cultivos para hongos, fueron negativos. El ultrasonido abdominal reportó íleo adinámico, mientras que la tomografía axial computarizada (TAC) abdominopélvica (realizadas en otro centro radiológico, por lo que no se cuentan con imágenes digitalizadas) reportaba cambios intestinales postquirúrgicos, con presencia de líquido ascítico moderado y neumoperitoneo. Dadas las condiciones del paciente al ingreso, se decide iniciar terapia con cubrimiento antibiótico de amplio espectro con vancomicina, meropenem, y fluconazol. Posteriormente, el paciente es llevado a cirugía donde se observan hasta 10 trayectos fistulosos, con algunas fistulas de alto gasto y abdomen en bloque. Se realiza un manejo multidisciplinario, incluyendo apoyo psicoterapéutico, manejo del dolor y nutrición parenteral.

La biopsia intestinal muestra una mucosa preservada granulomas no caseificantes de la submucosa. Por el curso de la enfermedad y los hallazgos histológicos se considera el diagnóstico de una ECF, luego de descartar patologías granulomatosas de origen infeccioso. Por la complejidad de la enfermedad fistulizante, se decidió iniciar tratamiento biológico con infliximab (5

Casos Clínicos

Figura 1. Fistulograma: fístula enterocutánea con tracto latero-medial y posterior en la unión rectosigmoidea.



Figura 2. Tomografía axial computarizada abdomen total. **A.** Se observa fístula enterocutánea con posible trayecto desde la anastomosis del colon ascendente hasta la piel. **B.** Se observa cierre de trayecto fistuloso.

mg/kg/dosis) según protocolo (semana 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas). Después de la primera aplicación el paciente fue llevado a lavado peritoneal y cierre abdominal. Posteriormente se realizó un fistulograma que mostró una fístula única sin aparición de nuevos trayectos. Por la buena respuesta inicial, sin efectos secundarios, se decide continuar el infliximab. Luego de la segunda aplicación, el fistulograma no reporta fístulas. Sin embargo, después de la quinta dosis de infliximab una nueva fístula se evidencia (Figura 1). En el momento de uso de infliximab, otros medicamentos inmunomoduladores no fueron considerados por el grupo tratante. Debido a la aparición de una nueva fístula se decide realizar el cambio de terapia biológica a certolizumab pegol 400 mg vía subcutánea (sc) con 3 dosis iniciales de inducción (0-2-4 semanas) y continuar con una dosis cada mes. De igual forma se inicia dosis de metotrexato 7,5 mg/semana (dosis calculada por el peso del paciente), la cual se disminuye a los dos meses hasta 5 mg/semana. Con este cambio terapéutico se logra evidenciar buena respuesta clínica y control de la enfermedad después del segundo

mes. El paciente permanece hospitalizado en nuestra institución durante 21 meses en total, realizando el manejo conjunto nutricional, psicológico, médico y quirúrgico. Este tiempo prolongado fue necesario para obtener una mejoría clínica importante que permitiera la tolerancia a la vía oral, el cierre de fístulas y la recuperación nutricional. Tras 8 meses de tratamiento con certolizumab pegol 400 mg sc se decide dar salida para continuar con el mismo esquema en forma ambulatoria. Al momento del alta hospitalaria, la condición clínica, nutricional y psicológica del paciente habían mejorado sustancialmente, persistiendo únicamente con una fístula enterocutánea periumbilical en proceso de cicatrización, de la cual se evidenció su cierre 2 meses después del manejo en casa (Figura 2). Después de 28 meses de seguimiento ambulatorio, el paciente no ha presentado nuevos episodios de recurrencia; sus condiciones clínicas son excelentes con recuperación total de su proceso nutricional y psicológico considerando su prolongada hospitalización. Actualmente se reincorporó a su vida académica estudiantil. Desde el punto de vista médico continúa en tratamiento con certolizumab 400 mg sc cada mes. El metotrexato se suspende a los dos años de tratamiento por no disponibilidad en su aseguradora.

Discusión

Diferentes factores han sido asociados con el desarrollo de la EC, principalmente la interacción de factores ambientales con la susceptibilidad genética de cada individuo³. La gravedad de los síntomas varía de persona a persona, de leves a graves, llevando a alteraciones significativas en la calidad de vida².

El tratamiento en estos pacientes debe realizarse de forma escalonada de acuerdo a la gravedad del cuadro clínico¹⁰. El manejo farmacológico de la ECF con terapia biológica permite en un número importante de casos el cierre de las fístulas, minimiza las com-

plicaciones quirúrgicas, preserva la función intestinal y mejora la calidad de vida e inclusive permite su remisión¹⁸.

Si bien es conocida la efectividad de este tipo de terapia en EC, los pacientes que presentan refractariedad a una terapia biológica generan un reto adicional en el manejo de esta compleja patología. Por ejemplo, un estudio mostró que en los pacientes con EC moderada o grave tratados inicialmente con infliximab y quienes posteriormente presentaron pérdida de la respuesta y/o hipersensibilidad, el cambio de terapia a certolizumab pegol mostró respuesta clínica en 62% y 37-44% de los casos, a la semana 6 y 26%, respectivamente, y remisión de la enfermedad en 39% y 37-44% en el mismo tiempo. La eficacia fue similar si la dosis se administraba cada 2 o 4 semanas^{19,20}. En los pacientes que no recibieron infliximab previamente la respuesta y remisión fueron de 68% y 52%, respectivamente, mostrando globalmente que el certolizumab pegol como primera línea tiene mayor eficacia, y en 50% cuando es segunda línea de tratamiento²⁰. Incluso en pacientes que no respondían al tratamiento con certolizumab y lo continuaron, eventualmente 37% respondió y 34% presentó remisión²¹. Como se evidencia en endoscopia, según el índice de gravedad para EC (*Crohn's Disease Endoscopic Index of*

Severity-CDEIS) las lesiones mejoran en 49% de los casos a la semana 54²².

Infliximab es la primera línea de tratamiento en estos pacientes y el uso de certolizumab pegol se considera cuando no hay respuesta previa. Este último comparado con placebo mejora el cierre de la fistula en EC y el índice de actividad EC (*Crohn's Disease Activity Index -CDAI*)¹². Este tratamiento se asocia con una tasa de respuesta de la fistula de 50-55%, al igual que una reducción del número de fistulas que drenan^{23,24}. La detección de anticuerpos anti-certolizumab se describen en 6% de los pacientes¹⁹. En general, certolizumab pegol es bien tolerado, con un buen perfil de seguridad y eficacia, y efectos adversos similares a infliximab propios de los anti-TNF alfa^{19,25}.

Este caso hace considerar diferentes aspectos de la complejidad de la enfermedad. En primer lugar, las múltiples complicaciones quirúrgicas que presentó el paciente derivaron en una hospitalización prolongada por 21 meses debido a deterioro clínico y nutricional, siendo manejado con 2 terapias biológicas, logrando el cierre definitivo de las fistulas. Finalmente, si bien existe mayor comprensión de los mecanismos de esta enfermedad y las diferentes opciones terapéuticas, muchos aspectos de la enfermedad aún no están muy claros y requieren estudios adicionales.

Referencias

- 1.- Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *Am J Med* 1952; 13: 583-90.
- 2.- Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012; 380: 1590-605.
- 3.- Bernstein CN, Kraut A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N, Walld R. The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2117-25.
- 4.- Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 734-41.
- 5.- Hou JK, El-Serag H, Thirumurthi S. Distribution and manifestations of inflammatory bowel disease in Asians, Hispanics, and African Americans: A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2100-9.
- 6.- Molnár T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3118-21.
- 7.- Maglinte DD, Gourtsoyannis N, Rex D, Howard TJ, Kelvin FM. Classification of small bowel Crohn's subtypes based on multimodality imaging. *Radiologic Clin North America* 2003; 41: 285-303.
- 8.- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002; 122: 875-80.
- 9.- Mawdsley JE, Hollington P, Bassett P, Windsor AJ, Forbes A, Gabe SM. An analysis of predictive factors for healing and mortality in patients with enterocutaneous fistulas. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1111-21.
- 10.- Antunes O, Filippi J, Hébuterne X, Peyrin-Biroulet L. Treatment algorithms in Crohn's-Up, down or something else? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 473-83.
- 11.- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's Disease. *N Engl J Med*; 340: 1398-405.
- 12.- Schreiber S, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, Bloomfield R, Sandborn WJ. Randomised clinical trial: certolizumab pegol for fistulas in Crohn's disease-subgroup results from a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 185-93.
- 13.- Colombel J, 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; 132: 52-65.
- 14.- Scott FI, Osterman MT. Medical management of crohn disease. *Clin Colon Rectal Surg* 2013; 26: 67-74.
- 15.- Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, et al. Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): in vitro comparison with other anti-tumor necrosis factor

Casos Clínicos

- alpha agents. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1323-32.
- 16.- Goel N, Stephens S. Certolizumab pegol. *Monoclon antibodies* 2010; 2: 137-47.
 - 17.- Sandborn W, Feagan B. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *New Engl J* 2007; 357: 228-38.
 - 18.- Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, Nyberg C, Ainsworth M. Biological treatment of Crohn's disease. *Dig Dis* 2012; 30 Suppl 3: 121-33.
 - 19.- Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel J-F, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 688-95.
 - 20.- Hanauer SB, Panes J, Colombel J-F, Bloomfield R, Schreiber S, Sandborn WJ. Clinical trial: impact of prior infliximab therapy on the clinical response to certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 384-93.
 - 21.- Sandborn WJ, Schreiber S, Hanauer SB, Colombel J-F, Bloomfield R, Lichtenstein GR. Reinduction with certolizumab pegol in patients with relapsed Crohn's disease: results from the PRECiSE 4 Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 696-702.
 - 22.- Hébuterne X, Lémann M, Bouhnik Y, Dewit O, Dupas J-L, Mross M, et al. Endoscopic improvement of mucosal lesions in patients with moderate to severe ileocolonic Crohn's disease following treatment with certolizumab pegol. *Gut* 2013; 62: 201-8.
 - 23.- Vavricka SR, Schoepfer AM, Bansky G, Binek J, Felley C, Geyer M, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol in an unselected crohn's disease population: 26-week data of the FACTS II survey. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1530-9.
 - 24.- Schoepfer AM, Vavricka SR, Binek J, Felley C, Geyer M, Manz M, et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol induction therapy in an unselected Crohn's disease population: results of the FACTS survey. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 933-8.
 - 25.- Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 2013; 30: 541-53.