



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
TERAPIA BIOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL

Autor: Álvaro Sarabia Vallejo.

Fecha: Julio 2020.

Tutor: Dra. Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado.

Índice

Resumen	3
Abstract	3
1 Introducción	4
1.1 Patología	4
1.2 Epidemiología.....	5
1.3 Etiología.....	5
1.4 Diagnóstico.....	5
1.5 Tratamiento farmacológico.....	5
1.5.1 Aminosalicilatos.....	5
1.5.2 Corticosteroides.....	6
1.5.3 Inmunomoduladores.....	6
1.6 Terapias complementarias y tratamiento no farmacológico.....	6
2 Objetivos	7
3 Materiales y métodos	7
4 Resultados y discusión	7
4.1 El impacto de la terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal.....	7
4.2 Fármacos anti-TNF- α	7
4.2.1 Infliximab	9
4.2.2 Adalimumab	11
4.2.3 Golimumab.....	12
4.2.4 Certolizumab pegol	12
4.3 Fármacos dirigidos contra moléculas de adhesión	13
4.3.1 Natalizumab	14
4.3.2 Vedolizumab	14
4.4 Fármacos dirigidos contra interleucinas	15
4.4.1 Ustekinumab.....	15
4.5 Nuevos fármacos biológicos y perspectivas para el futuro	16
4.6 Nuevas moléculas pequeñas	17
5 Conclusiones	18
6 Bibliografía.....	18

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, dos patologías gastrointestinales crónicas de gran relevancia a nivel mundial por su sintomatología y elevada prevalencia. La terapia convencional de la EII resulta ineficaz en no pocos casos, lo que ha conducido al desarrollo de nuevos fármacos. Con el objetivo de evaluar el impacto de la terapia biológica en la EII, revisar las características y los principales estudios sobre los medicamentos autorizados y señalar el estado actual de la investigación, se llevó a cabo una revisión bibliográfica de manuales, bases de datos y fichas técnicas de medicamentos. La introducción de la terapia biológica en la EII supone un enorme avance en el tratamiento de esta patología. Los medicamentos biológicos autorizados, todos anticuerpos monoclonales, incluyen diversos mecanismos de acción, rutas de administración y pautas posológicas, lo que amplía el arsenal terapéutico y posibilita adecuar el tratamiento a las necesidades del paciente. Los agentes anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol), los bloqueantes de moléculas de adhesión (natalizumab y vedolizumab) y los inhibidores de interleucinas proinflamatorias (ustekinumab) han probado su eficacia y seguridad en numerosos estudios. Sin embargo, esta terapia no es adecuada para algunos pacientes, por lo que la investigación de nuevos fármacos continúa en la actualidad.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, terapia biológica, anticuerpo monoclonal.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) comprehends ulcerative colitis and Crohn's disease, two chronic gastrointestinal pathologies of global relevance due to their symptomatology and high prevalence. Conventional therapy for IBD is inefficacious in many cases, which has led to the development of new drugs. To assess the impact of biological therapy on IBD, revise the characteristics and the main studies on the approved medicines and note the current situation of research, a literature review of manuals, databases and technical datasheets of medicines was performed. The introduction of biological therapy in IBD entails a breakthrough in the treatment of the disease. Approved biologics, all of which are monoclonal antibodies, include diverse mechanisms of action, routes of administration and dosage regimens, which widens the therapeutic armamentarium and enables tailoring the treatment to the needs of the patient. Anti-TNF- α agents (infliximab, adalimumab, golimumab and certolizumab pegol), adhesion molecule antagonists (natalizumab and vedolizumab) and pro-inflammatory interleukin inhibitors (ustekinumab) have proved their efficacy and safety in numerous studies. Notwithstanding, this therapy is not adequate for some patients, hence drug discovery research continues at present.

Keywords: Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, biologic therapy, monoclonal antibody.

1 Introducción

1.1 Patología

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye una de las principales patologías gastrointestinales a nivel mundial. Comprende dos enfermedades distintas, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), ambas crónicas y de curso discontinuo(1). Son trastornos con muchas similitudes, como la recurrencia: pacientes con enfermedad clínicamente activa tienen una probabilidad de recaída de alrededor del 70% durante el año siguiente(2). Sin embargo, tienen diferencias clínicas e histológicas esenciales que permiten distinguirlos (figura 1, tabla 1). En ocasiones, es difícil clasificar un cuadro clínico en base a estas diferencias. No en vano, se conoce como colitis indeterminada (CI) el cuadro donde es indistinguible la EC de la CU, y afecta hasta a un 10% de los pacientes que padecen EII(2).

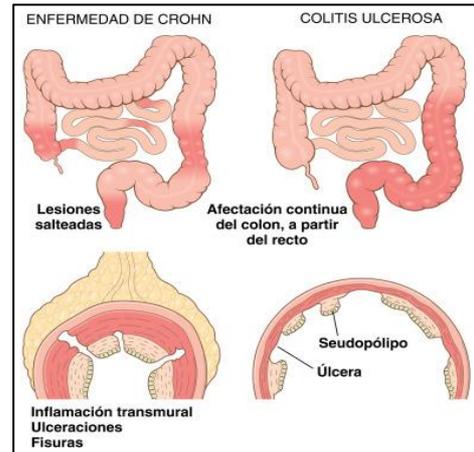


Figura 1. Diferencias en la distribución de lesiones y la afectación de las capas intestinales en EC y CU. Obtenido de Kumar V. Robbins. Patología Humana. 10th ed. Elsevier; 2018.

Tabla 1. Diferencias entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (1–5).

Característica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Región afectada	Todo el tubo digestivo (frecuente íleon y colon proximal)	Colon y recto
Afectación rectal	A veces	Siempre
Distribución	Parcheada o salteada	Continua
Inflamación	Transmural	Solo en mucosa y submucosa
Úlceras	Profundas, de base estrecha	Superficiales, de base amplia
Estenosis	Sí	Infrecuente
Fístulas	Sí	No
Recidiva tras cirugía	Frecuente	No
Síntomas	Dolor abdominal Diarrea Fatiga Hematoquecia Manifestaciones de obstrucción Pérdida de peso Fiebre Fístulas y abscesos	Dolor abdominal Diarrea Tenesmo Urgencia defecatoria Rectorragia Producción excesiva de moco en hilos
Manifestaciones extraintestinales	Sacroilítis Poliartritis migratoria Espondilitis anquilosante Uveítis Estado de hipercoagulabilidad Lesiones cutáneas Colangitis esclerosante primaria (más común en colitis ulcerosa) Pericolangitis (más común en colitis ulcerosa) Trastornos óseos (enfermedad de Crohn) Déficit de vitamina B ₁₂ (enfermedad de Crohn)	

1.2 Epidemiología

La EII afecta a todos los grupos de edad, se distribuye sin diferencias significativas entre sexos y tiene mayor incidencia en raza blanca(2,6). Está distribuida mayoritariamente en países desarrollados y sociedades occidentalizadas, y la prevalencia alcanza su máximo en Europa y Norteamérica (figura 2) (7,8). La CU es ligeramente más prevalente que la EC(2).

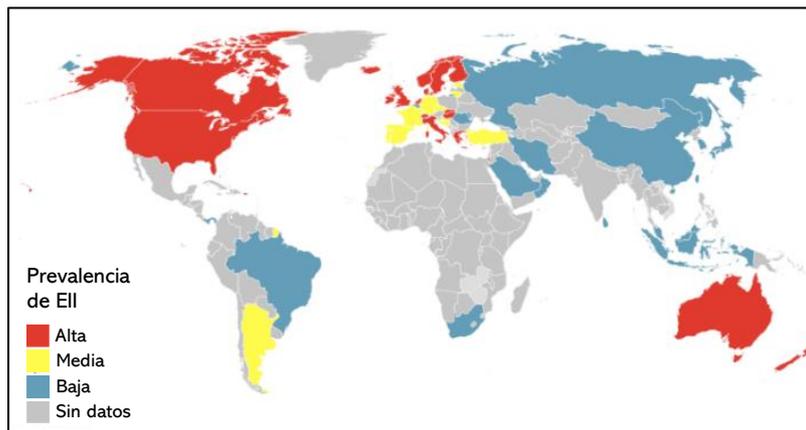


Figura 2. Prevalencia global de la enfermedad inflamatoria intestinal en 2015, adaptado de Kaplan, G. G. y creado con software de Datawrapper.

1.3 Etiología

En la EII se produce una penetración bacteriana en la pared intestinal, debida a una alteración de la función barrera asociada a predisposición genética, que genera una activación de la inmunidad innata y adaptativa(2,3). Los linfocitos T colaboradores se polarizan hacia el tipo Th1 en EC, y los linfocitos Th17 también tienen un papel en EII(3). Estas respuestas son descompensadas y desadaptadas, en muchos casos, a causa de susceptibilidad genética y están condicionadas por la exposición ambiental(1,3). Como parte del proceso, se libera TNF y otras señales proinflamatorias que incrementan la permeabilidad afectando a las uniones estrechas entre las células epiteliales, facilitando la sucesiva penetración de microorganismos, y se establece un ciclo que se retroalimenta y amplifica la inflamación(3).

1.4 Diagnóstico

El diagnóstico de la EII se basa en evaluaciones endoscópicas, enterografías por tomografía computarizada y exámenes histopatológicos de biopsias del tracto gastrointestinal(5,9). Hallazgos de laboratorio como niveles de hierro o recuentos leucocíticos pueden orientar el diagnóstico. Variables como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular (VSG) séricas o la calprotectina fecal se utilizan como marcadores inespecíficos de inflamación para la monitorización de la enfermedad(5,10).

1.5 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la EII no es curativo, sino que persigue controlar los brotes o exacerbaciones de la enfermedad, prolongar los periodos de remisión, reducir la inflamación, lograr la curación de la mucosa, asegurar una nutrición adecuada y tratar las complicaciones(11).

1.5.1 Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos, muy utilizados en EII, contienen mesalazina (ácido 5-aminosalicílico), un compuesto con actividad antioxidante que tiene capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, la acción de NF- κ B y la quimiotaxis de neutrófilos, y también modula la síntesis de inmunoglobulinas, aunque se desconoce su mecanismo de acción concreto en la mejoría de la EII(11,12). Los aminosalicilatos son el tratamiento de primera elección de exacerbaciones leves y moderadas de CU, y están también indicados para el mantenimiento de la remisión(2). La eficacia en EC es menor y por ello se recomienda no utilizarlos(13). En este grupo se encuentran sulfasalazina, olsalazina y balsalazida, de administración oral y rectal(2).

1.5.2 Corticosteroides

Los glucocorticoides son utilizados en EII por su capacidad de reducir la inflamación y suprimir la respuesta inmune. Son tratamiento de elección en brotes moderados a graves, logrando la remisión rápida de la enfermedad, tanto CU como EC(14,15). Se utiliza prednisona, prednisolona, metilprednisolona, hidrocortisona, budesonida, deflazacort y triamcinolona por diferentes vías: oral, parenteral y rectal(11,14). Las principales limitaciones de los corticosteroides son la inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal tras un uso prolongado, la resistencia (corticorrefractoriedad) o dependencia (corticodependencia) de su acción, la aparición de síndrome de Cushing y un mayor riesgo de infecciones, lo que, unido a su incapacidad para prevenir recidivas, los hace inadecuados para mantener la remisión (11,14).

1.5.3 Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores son útiles para mantener la remisión de la EII. Los derivados de tiopurina (6-mercaptopurina y su profármaco, azatioprina) se emplean en EII grave o en casos de corticorrefractoriedad o corticodependencia(11). Su acción puede tardar en establecerse semanas o incluso meses(2). Estos fármacos actúan alterando la ruta sintética de las purinas, de manera que comprometen la proliferación celular e impiden la replicación de linfocitos(11). Pueden producir depresión de la médula ósea, mayor riesgo de infecciones, toxicidad hepática y pancreatitis y es posible que aumenten el riesgo de desarrollar linfomas(11,14).

El metotrexato, un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, posee efectos antiinflamatorios beneficiosos en EII(11). Su uso en pacientes corticorrefractorios o corticodependientes está muy extendido, especialmente en EC. No se ha estudiado con la misma extensión su empleo en CU. Es hepatotóxico y está contraindicado en el embarazo(16).

La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, constituye un tratamiento eficaz en casos de CU de gravedad que no responden adecuadamente a corticosteroides, así como en fístulas que acompañen a EC. Tiene importantes efectos adversos que limitan su aplicabilidad(11). Tacrolimus, otro inhibidor de calcineurina, se utiliza en CU grave(16). Si no hay respuesta a derivados de tiopurina ni metotrexato, se puede administrar micofenolato de mofetilo(14).

1.6 Terapias complementarias y tratamiento no farmacológico

Otros tratamientos que complementan la acción de la terapia convencional con aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores son los siguientes.

Los antibióticos sirven como terapia coadyuvante en EC, aunque no hay evidencias definitivas sobre sus beneficios(13). Su uso en CU está más en entredicho(14). Sus posibles acciones en EII son la reducción del sobrecrecimiento bacteriano, la retirada de material antigénico y hasta inmunosupresión(2). Metronidazol y ciprofloxacino son los más empleados(11).

La administración de probióticos y prebióticos y el trasplante fecal persiguen restaurar la microbiota intestinal, aunque aún se necesitan más estudios que respalden su eficacia(17,18).

El tratamiento quirúrgico tiene resultados curativos en CU, pero no en EC, donde además se producen recidivas con frecuencia(2,19). Es requerido en alrededor del 60% de los pacientes con EC a lo largo de 10 años tras el diagnóstico, y la colectomía es necesaria en hasta el 20% de los casos de CU en un plazo de 20 años después del diagnóstico(19).

Los antidiarreicos (loperamida, difenoxilato), anticolinérgicos (clorhidrato de dicitolmina) y analgésicos son tratamientos de apoyo para controlar los síntomas de la EII(11).

La nutrición enteral exclusiva puede inducir remisión en más de la mitad de los casos de EC(20). La terapia convencional y los tratamientos complementarios no consiguen los beneficios clínicos esperados en un gran número de pacientes. La necesidad de alternativas terapéuticas ha conducido al desarrollo de fármacos biológicos, que proporcionan una notable mejora de la enfermedad y la calidad de vida en numerosos pacientes.

2 Objetivos

Los objetivos de este trabajo son:

- I. Exponer el impacto de la terapia biológica en el tratamiento de la EII.
- II. Describir las características y propiedades de los fármacos biológicos empleados en EII y autorizados para tal fin.
- III. Revisar la evidencia científica, traducida en estudios, que respalda la eficacia y seguridad de los fármacos biológicos autorizados para tratar la EII.
- IV. Señalar brevemente el estado actual de la investigación de nuevos tratamientos para la EII, tanto biológicos como moléculas pequeñas, y las perspectivas y desafíos futuros en la terapia biológica de la EII.

3 Materiales y métodos

Para elaborar el trabajo se realizó una revisión bibliográfica utilizando manuales de referencia en fisiopatología y farmacología y bases de datos como Pubmed, ScienceDirect, Cochrane Library y Medline empleando en la búsqueda las palabras clave: “inflammatory bowel disease”, “ulcerative colitis”, “Crohn’s disease” y “biologic therapy/treatment”, entre otras.

También se consultaron fichas técnicas de medicamentos de la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA), así como guías y publicaciones de la European Crohn’s and Colitis Organisation (ECCO).

4 Resultados y discusión

4.1 *El impacto de la terapia biológica en la enfermedad inflamatoria intestinal*

La terapia biológica supone un cambio de paradigma en el tratamiento de la EII. Los fármacos biológicos permiten, además de conseguir el control de los síntomas, cambiar el curso natural de la enfermedad, resultando de utilidad sobre todo en casos donde los fármacos de síntesis química no logran ser eficaces(21). A diferencia de los medicamentos clásicos o moléculas pequeñas, los medicamentos biológicos son producidos en sistemas biológicos y están dirigidos a moléculas o rutas de señalización concretas involucradas en el desencadenamiento de la inflamación en la EII(21). El tamaño de unos y otros es completamente diferente: inferior a los 500 Da las moléculas pequeñas, alrededor de los 150 000 Da en el caso de los biológicos(22). Otra diferencia fundamental es la naturaleza proteica de los fármacos biológicos, que impide su administración oral y obliga a la parenteral, y, además, los hace objetivo del sistema inmune(22). Los fármacos biológicos autorizados en EII, todos anticuerpos monoclonales, se dirigen frente a TNF- α , integrinas e interleucinas, y sus características se resumen en la tabla 2.

4.2 *Fármacos anti-TNF- α*

El TNF- α , o factor de necrosis tumoral alfa, es una citoquina producida por monocitos y macrófagos que se encuentra en dos formas, ambas involucradas en la inflamación: una unida a la membrana de las células productoras, ejerciendo una acción a nivel local, y otra soluble, tras la escisión de la membrana, de mayor alcance; la primera se une a los receptores TNFR1, ubicuo, y TNFR2, en linfocitos y células endoteliales, mientras que la forma soluble lo hace preferentemente a TNFR1(23,24). La interacción con ambos receptores desencadena la respuesta inflamatoria. TNFR1 media la inducción de apoptosis y la activación de NF- κ B, mientras que la estimulación de TNFR2 resulta en señales de proliferación, migración y producción de citoquinas(23). La inhibición de TNF- α impide la señalización a través de todas estas rutas y disminuye considerablemente la gravedad de la inflamación(11). Los fármacos anti-TNF- α son anticuerpos monoclonales que actúan inhibiendo específicamente esta molécula. Sus estructuras se representan en la figura 3(25).

Tabla 2. Fármacos biológicos autorizados en la terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal.
CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; I: indicación; IV: intravenosa; MAb: anticuerpo monoclonal; R: ruta de administración; s: semana(s); SC: subcutánea.

Fármaco	Mecanismo de acción	Tipo de fármaco	R	I	Dosis inducción	Dosis mantenimiento	Estado en EII
Infliximab	Inhibición de TNF- α transmembrana y libre	MAb IgG1 quimérico	IV	CU y EC	5 mg/kg en s 0, 2 y 6	5-10 mg/kg cada 8 s	Aprobado por EMA y FDA
Adalimumab		MAb IgG1 humano	SC	CU y EC	160 mg en s 0, 80 mg en s 2	40 mg cada 2 s	Aprobado por EMA y FDA
Golimumab		MAb IgG1 humano	SC	CU	200 mg en s 0, 100 mg en s 2	EMA: 50 mg (< 80 kg) o 100 mg (\geq 80 kg) cada 4 s FDA: 100 mg cada 4 s	Aprobado por EMA y FDA
Certolizumab pegol		Fragmento Fab pegilado de MAb humanizado	SC	EC	400 mg en s 0, 2 y 4	400 mg cada 4 s	Aprobado por FDA, no EMA
Natalizumab	Unión a la subunidad α_4 de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$	MAb IgG4 humanizado	IV	EC	300 mg cada 4 s		Aprobado por FDA, no EMA
Vedolizumab	Unión a integrina $\alpha_4\beta_7$	MAb IgG1 humanizado	IV	CU y EC	300 mg en s 0, 2 y 6	300 mg cada 8 s	Aprobado por EMA y FDA
Ustekinumab	Inhibición por unión a la subunidad p40 de IL-12 e IL-23	MAb IgG1 humano	IV y SC	CU y EC	1 dosis IV: <ul style="list-style-type: none"> • Si \leq 55 kg, 260 mg • Si $>$ 55 kg y \leq 85 kg, 390 mg • Si $>$ 85 kg, 520 mg 	EMA: 90 mg SC en s 8 tras inducción, después cada 12 s FDA: 90 mg SC cada 8 s tras inducción	Aprobado por EMA y FDA

La terapia dirigida contra el TNF- α comporta una serie de inconvenientes, como un mayor riesgo de sufrir infecciones y neoplasias malignas(2). Es preciso descartar infecciones latentes de tuberculosis y hepatitis B en pacientes tratados con terapia anti-TNF- α (14,19). Por todo ello, estos fármacos no se utilizan como primer escalón terapéutico, sino en fases de EII relativamente avanzadas o que no responden a tratamientos convencionales.

Otro de los principales inconvenientes de la terapia con agentes anti-TNF- α es la ausencia de respuesta (primaria) o pérdida de esta (secundaria) cuando el tratamiento había resultado efectivo. Se calcula que hasta el 30% de los pacientes que se someten a terapia anti-TNF- α es no respondedor primario, y otro 30% se convierte en no respondedor secundario(22,26). Existen diversas estrategias para tratar de disminuir el impacto de la ausencia o pérdida de respuesta al tratamiento, como seguir una pauta de administración regular, realizar una monitorización que permita una optimización del tratamiento, aumentar la dosis, reducir los intervalos entre las mismas o administrar concomitantemente fármacos inmunosupresores(26).

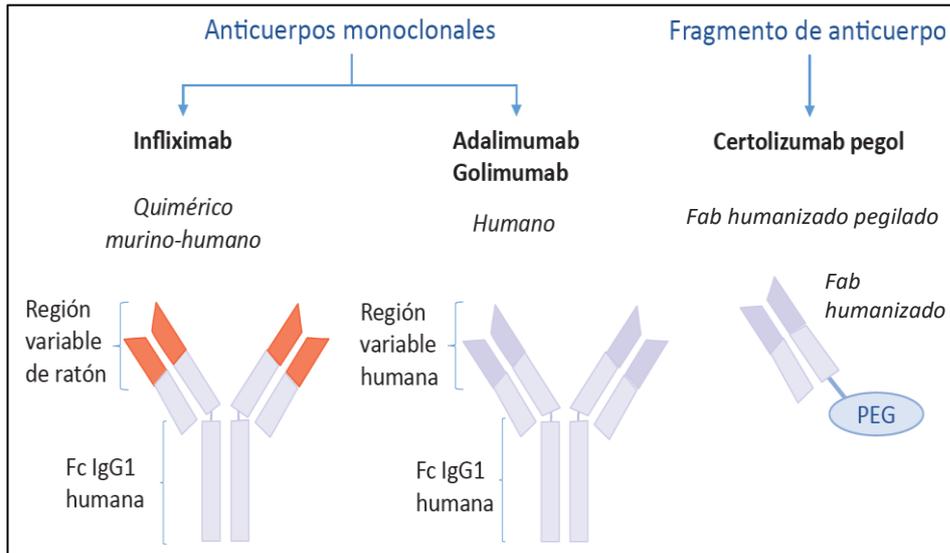


Figura 3. Estructura de los agentes anti-TNF- α empleados en EII. Obtenido y modificado de Ortiz García A. Medicamentos biológicos destinados al tratamiento de enfermedades reumáticas. En: Medicamentos biológicos. Innovadores y biosimilares. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2019. p. 183-200.

4.2.1 Infiximab

Infiximab es el primer fármaco biológico aprobado en EII. Es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, en proporciones del 25% ratón y 75% humano (figura 3) (2,11). Administrado por vía intravenosa, tiene capacidad de unión tanto a TNF- α unido a membrana como soluble o libre(19). El efecto es muy rápido, pudiendo reducir procesos inflamatorios en 24 horas, y para evidenciar el efecto clínico se requieren de 7 a 14 días(14). Sus indicaciones incluyen CU moderada o grave refractaria al tratamiento convencional y EC moderada a grave y fistulizante, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión(2). Está aprobado por la EMA (European Medicines Agency) y la FDA (Food and Drug Administration) en EII. Los principales ensayos que prueban la eficacia y seguridad de infiximab para tratar la EII se recogen en la tabla 3, así como sus conclusiones y hallazgos más significativos.

El empleo de infiximab en insuficiencia cardiaca congestiva leve debe realizarse con precaución, y en casos graves está contraindicado(11). También se debe evitar su empleo en pacientes con infecciones activas graves(2).

Las principales reacciones adversas observadas con infiximab son cefalea, vértigo, mareo, náuseas, diarrea, fatiga, dolor torácico, síndrome lupoide, reacciones a la perfusión, mayor riesgo de infecciones y mayor probabilidad de desarrollar neoplasias malignas, aunque a este respecto no hay suficiente conocimiento(19,27). Las reacciones a la perfusión se pueden producir tanto durante e inmediatamente después de la administración (fiebre, rubefacción, escalofríos, dolor torácico, urticaria e incluso anafilaxia), como en los días siguientes (además de las agudas, artralgia y manifestaciones similares a las de la enfermedad del suero)(11,19). Las reacciones a la perfusión son más frecuentes si se han desarrollado anticuerpos contra infiximab y en administraciones episódicas del fármaco(19).

La inmunogenicidad y la pérdida de eficacia por la generación de anticuerpos contra el fármaco limitan la aplicabilidad de infiximab. Alrededor del 10% de los pacientes que reciben infiximab tienen que abandonar la terapia cada año, a causa de una pérdida de la respuesta o por intolerancia(11). Para evitar la pérdida de eficacia, se puede recurrir a las medidas generales aplicadas para los inhibidores de TNF- α (26). Los anticuerpos frente a anti-TNF- α no suelen mostrar reacciones cruzadas con otros inhibidores, por lo que, en pacientes con elevados niveles de anticuerpos contra infiximab, el cambio a otro anti-TNF- α es la mejor opción(19,26).

Tabla 3. Estudios que demuestran la eficacia y seguridad de infliximab como tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). *Rf: referencia bibliográfica.*

EII	Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
CU	Inducción	Sands B et al. (2001) (28)	Infliximab es bien tolerado y podría proporcionar beneficios clínicos en pacientes con CU grave refractaria a corticosteroides.
	Inducción y mantenimiento	ACT 1 y ACT 2 (2005) (29)	Infliximab es eficaz para inducir y mantener la remisión de CU moderada a severa que no responde a otros tratamientos.
	CU pediátrica	Hyams J et al. (2012) (30)	Infliximab es seguro y eficaz en CU pediátrica moderada a grave que no responde a tratamiento convencional.
	Infliximab vs. ciclosporina	CYSIF (2012) (31)	No hay diferencias significativas en eficacia entre infliximab y ciclosporina en CU grave refractaria a corticosteroides intravenosos.
	Tratamiento de rescate	Jarnerot G et al. (2005) (32)	Infliximab es seguro y eficaz en la terapia de rescate de CU: reduce la tasa de colectomía en los tres meses siguientes tras comenzar la terapia.
EC	Inducción	Dulleman et al. (1995) (33)	Infliximab muestra eficacia en la inducción de la remisión en EC que no responde a otros tratamientos.
		Targan et al. (1997) (34)	
	Mantenimiento	Rutgeerts P et al. (1999) (35)	Infliximab muestra eficacia y tolerabilidad en el mantenimiento de la remisión en EC.
		ACCENT I (2002) (36) (Rutgeerts P et al. (2004) (37))	Infliximab es eficaz y seguro para mantener la remisión clínica y reduce la necesidad de corticosteroides en EC. (La administración regular de infliximab tiene mayor eficacia y menor desarrollo de anticuerpos contra fármaco que la administración episódica).
	EC pediátrica	REACH (2007) (38)	Infliximab es eficaz en EC moderada a grave en niños.
	Inducción EC fistulizante	Present et al. (1999) (39)	Infliximab es eficaz en el tratamiento de EC que cursa con fístulas.
	Mantenimiento EC fistulizante	ACCENT II (2004) (40) (Lichtenstein GR et al. (2005) (41))	Infliximab es eficaz en el mantenimiento de la remisión en EC fistulizante. (La terapia de mantenimiento con infliximab reduce la necesidad de hospitalización y cirugía en EC fistulizante).
	Infliximab + azatioprina vs. azatioprina	LÉmann M et al. (2006) (42)	La asociación de infliximab y azatioprina es más eficaz que el empleo de azatioprina en monoterapia en EC corticodependiente.
Infliximab + azatioprina vs. infliximab vs. azatioprina	SONIC (2010) (43)	Infliximab + azatioprina e infliximab en monoterapia muestran más eficacia que azatioprina en monoterapia en EC moderada a severa que no ha recibido terapia inmunosupresora ni biológica anteriormente.	

4.2.2 Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal para administración por vía subcutánea. Es el primer anticuerpo contra TNF- α completamente humano, lo que obedece al objetivo de reducir la inmunogenicidad observada en infliximab (figura 3) (44). Al igual que este, inhibe el TNF- α uniéndose tanto a la fracción soluble como a la fijada a la membrana(23).

Adalimumab está indicado en EC y CU moderadas o graves que no responden a tratamiento convencional(2). Está aprobado por la EMA y la FDA para estas indicaciones. Los principales estudios sobre la eficacia y seguridad de adalimumab están señalados en la tabla 4.

Su administración subcutánea representa una ventaja frente a infliximab por la mayor autonomía del paciente, que no necesita acudir al hospital para tratarse. Sin embargo, la vía subcutánea es más inmunogénica que la intravenosa y la biodisponibilidad, más variable.

Tabla 4. Estudios sobre la eficacia y seguridad de adalimumab como tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Rf: referencia bibliográfica.

EII	Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
CU	Inducción	ULTRA 1 (2011) (45)	Adalimumab es seguro y eficaz para inducir la remisión en CU moderada a severa refractaria a inmunosupresores y corticosteroides.
	Mantenimiento	ULTRA 2 (2012) (46)	Adalimumab muestra eficacia y seguridad en el mantenimiento de la remisión de CU moderada a severa refractaria a inmunosupresores y corticosteroides.
Colombel JF et al. (2014) (47)			
EC	Inducción	CLASSIC-I (2006) (48)	Adalimumab es eficaz y bien tolerado en la inducción de la remisión en EC moderada a severa no tratada previamente con anti-TNF- α .
	Eficacia tras fracaso de infliximab	GAIN (2007) (49)	Adalimumab es eficaz en la inducción de la remisión en EC en la que ha fracasado el tratamiento con infliximab, aunque la eficacia es menor que en CLASSIC-I (pacientes sin fracaso a infliximab).
	Mantenimiento	CLASSIC-II (2007) (50)	Adalimumab muestra eficacia y tolerabilidad en el mantenimiento de la remisión en EC no tratada antes con agentes anti-TNF- α . En muchos pacientes la respuesta se alcanza superadas las 12 semanas (necesario periodo de observación).
		CHARM (2007) (51)	Adalimumab es eficaz para mantener la remisión en EC moderada a severa. Los inconvenientes por la ausencia de terapia son mayores que los efectos adversos causados por adalimumab.
		EXTEND (2012) (52)	Adalimumab es eficaz, en términos de curación de la mucosa, para mantener la remisión en EC moderada a severa. Reafirmación de la necesidad de un periodo de observación de la respuesta superior a 12 semanas desde el inicio de tratamiento.
	EC fistulizante	Colombel JF et al. (2009) (53)	Adalimumab muestra eficacia en el tratamiento de EC fistulizante.
	EC pediátrica	IMAgINE (2012) (54)	Adalimumab es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en EC pediátrica, con un perfil de seguridad parecido al encontrado en adultos.

Adalimumab comporta un mayor riesgo de desarrollar infecciones y neoplasias, algo común a los agentes anti-TNF- α (2). Las reacciones adversas descritas con más frecuencia incluyen reacciones en el lugar de inyección (picor, hemorragia, eritema, dolor), náuseas, vómitos, dolor abdominal, cefalea, mialgia, leucopenia, anemia, hipersensibilidad, rash cutáneo, infecciones (nasofaringitis, sinusitis, neumonía) e incremento de las enzimas hepáticas(55).

La aparición de anticuerpos contra adalimumab y la pérdida de respuesta son problemas que comprometen la efectividad del tratamiento. El riesgo de pérdida de respuesta al tratamiento puede llegar hasta el 20% de los pacientes por año de tratamiento(19). Para remediarlo, puede aumentarse la frecuencia de las dosis de mantenimiento a 40 mg semanalmente, consiguiendo recuperar la respuesta en tres de cada cuatro pacientes(19), o administrar inmunosupresores simultáneamente(19). Cuando los niveles de anticuerpos contra adalimumab son muy elevados, puede ser mejor cambiar a otro agente anti-TNF- α (26).

4.2.3 Golimumab

Al igual que adalimumab, golimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano para administración por vía subcutánea (figura 3), aunque la menor frecuencia de administración es una ventaja sobre aquel, facilitando el cumplimiento terapéutico(2). Se une a la forma soluble y la transmembrana de TNF- α , inhibiendo su actividad(56). Golimumab está indicado en CU moderada o grave que no responde a tratamiento convencional(2). Está aprobado por EMA y FDA para esta indicación. En la tabla 5 se señalan los estudios acerca de la eficacia y seguridad de golimumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión de CU. Como inhibidor de TNF- α , golimumab aumenta el riesgo de sufrir infecciones y neoplasias(2). Las reacciones adversas más comunes incluyen prurito, dermatitis, náuseas, dolor abdominal, astenia, mareo, cefalea, insomnio, depresión, hipertensión, asma, infecciones del tracto respiratorio, reacciones de hipersensibilidad, leucopenia y anemia(56).

La pérdida de respuesta y la generación de anticuerpos contra fármaco son algunas de las limitaciones de golimumab. Sin embargo, el impacto clínico de estos anticuerpos aún debe esclarecerse. Basándose en la experiencia con otros inhibidores de TNF- α , la monitorización terapéutica de los niveles de golimumab, el aumento de la dosis, el empleo simultáneo de inmunomoduladores o el cambio a otro agente anti-TNF- α pueden contribuir a mejorar la respuesta, aunque la evidencia para golimumab es limitada(59).

Tabla 5. Estudios que avalan la eficacia y seguridad de golimumab como terapia de la colitis ulcerosa (CU). Rf: referencia bibliográfica.

Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
Inducción CU	PURSUIT-SC (2014) (57)	La administración subcutánea de golimumab es segura e induce remisión clínica y curación de la mucosa en CU activa.
Mantenimiento CU	PURSUIT-M (2014) (58)	La administración de 50 ó 100 mg de golimumab cada 4 semanas consigue mantener la remisión en pacientes con CU que responden a la terapia de inducción con este fármaco.

4.2.4 Certolizumab pegol

Certolizumab pegol es el fragmento Fab pegilado de un anticuerpo humanizado anti-TNF- α de administración subcutánea (figura 3) (2,14). Al carecer del fragmento Fc del anticuerpo, no fija el complemento ni es capaz de mediar citotoxicidad celular(60). Sin embargo, presenta menor inmunogenicidad que el anticuerpo completo y una vida media similar(25). Certolizumab pegol

neutraliza tanto la forma soluble de TNF- α como la unida a la membrana(60). Está indicado en EC refractaria a tratamiento convencional, en estadíos moderados o graves(2). Esta indicación, aprobada en Estados Unidos y Suiza, no es reconocida por la EMA(23,60). Los estudios recogidos en la tabla 6 respaldan su eficacia y seguridad en EC.

Certolizumab aumenta el riesgo de contraer infecciones y desarrollar procesos neoplásicos, además de producir reacciones en el lugar de inyección, dermatitis, síndrome de Stevens-Johnson, artralgia, anemia, leucopenia, vasculitis e insuficiencia cardiaca(61).

La formación de anticuerpos contra certolizumab no muestra una correlación clara con una mayor probabilidad de reacciones adversas o pérdida de eficacia, aunque el dolor abdominal, la artralgia y ciertas infecciones pueden aparecer con más frecuencia si existen anticuerpos contra el fármaco(61). En el estudio PRECISE 4, los pacientes con pérdida de respuesta a certolizumab responden positivamente a una reinducción(66). Además, la respuesta al fármaco es mayor en pacientes con un diagnóstico reciente de EC que en cuadros de larga duración(19).

Tabla 6. Estudios sobre eficacia y seguridad de certolizumab pegol en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Rf: referencia bibliográfica.

Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
Inducción EC	Schreiber S et al. (2005) (62)	Certolizumab es bien tolerado y puede ser eficaz en EC, especialmente en situaciones donde el nivel la proteína C reactiva es elevado.
	PRECISE 1 (2007) (63)	Certolizumab produce una leve mejora en la respuesta como terapia de inducción y mantenimiento, pero sin lograr resultados significativos a la hora de conseguir remisión.
Mantenimiento EC	PRECISE 2 (2007) (64)	Certolizumab pegol es eficaz en el mantenimiento de la respuesta y la consecución de la remisión en los pacientes con EC que responden a la terapia de inducción con certolizumab.
	PRECISE 3 (2010) (65)	Certolizumab pegol es eficaz como terapia de mantenimiento en EC a largo plazo, siendo más efectiva una pauta de administración regular.
Reinducción tras pérdida de respuesta	PRECISE 4 (2016) (66)	Pacientes obligados a abandonar la terapia con certolizumab pegol por falta o pérdida de respuesta, responden satisfactoriamente tras una reinducción con este fármaco.

4.3 Fármacos dirigidos contra moléculas de adhesión

En el proceso inflamatorio de la EII se produce una infiltración de leucocitos circulantes en la mucosa intestinal(67). La migración de leucocitos a la mucosa requiere un proceso que consta de varias fases. Tras el establecimiento de uniones de baja afinidad que detienen al leucocito, haciendo que se produzca un rodamiento de este sobre el endotelio, la adhesión firme se produce con la unión de integrinas presentes en leucocitos y moléculas de adhesión celular (CAMs) expresadas en condiciones inflamatorias sobre células endoteliales(21,67). Esto, junto con la actividad quimiotáctica de quimiocinas, permite la extravasación del leucocito(67).

Las integrinas son receptores heterodiméricos expresados en la superficie de los leucocitos circulantes que constan de una subunidad α y otra β (21). Diferentes subunidades α y β se combinan para dar lugar a diversos tipos de integrinas, que pueden ser específicas de un tipo de leucocito o determinar el tejido diana para su migración(67). Por todo ello, el bloqueo de las interacciones integrina-CAM son una estrategia terapéutica de interés en EII.

4.3.1 Natalizumab

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la subunidad α_4 de las integrinas $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$ de la superficie de leucocitos, inhibiendo su interacción con VCAM-1 y MAdCAM-1 endoteliales(67). En el tratamiento de la EII, está implicada en mayor medida la inhibición de la unión $\alpha_4\beta_7$ -MAdCAM-1, relacionada específicamente con la migración leucocitaria al intestino(21). Todo esto impide la adhesión y extravasación de los leucocitos y su reclutamiento en el tracto gastrointestinal. Natalizumab está indicado en EC moderada o grave sin respuesta a otros tratamientos(2). Está aprobado con esta indicación por la FDA, pero no por la EMA. Los estudios sobre su eficacia y seguridad están detallados en la tabla 7.

El uso de natalizumab está limitado por el riesgo de producir una reactivación del virus JC latente, una infección común en la infancia y generalmente asintomática(19). Se cree que puede deberse a la inhibición de la interacción $\alpha_4\beta_1$ -VCAM-1, importante para la migración de linfocitos T al sistema nervioso central(22). La reactivación del virus JC desencadena una leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), un trastorno neurológico discapacitante y mortal(19). Esta complicación hizo que natalizumab fuera retirado del mercado temporalmente. Los pacientes tratados con natalizumab deben someterse a pruebas rutinarias para detectar infección por virus JC(19). El empleo en pacientes seropositivos para virus JC comporta un riesgo elevado de desarrollar LMP y no debe prolongarse en el tiempo(19). Además, natalizumab no debe utilizarse junto a otros inmunomoduladores o inhibidores de TNF- α (22). Las reacciones adversas más comunes provocadas por natalizumab son dolor de cabeza, náuseas, fatiga e infecciones del tracto respiratorio superior(68).

Menos del 10% de los pacientes en los estudios ENACT-1 y 2 y ENCORE produjo anticuerpos contra fármaco. La persistencia de anticuerpos reduce la eficacia de natalizumab y aumenta la frecuencia de reacciones a la perfusión (urticaria, prurito, náuseas, rubor facial, disnea)(68).

Tabla 7. Estudios sobre la eficacia y seguridad de natalizumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). Rf: referencia bibliográfica.

Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
Eficacia EC	Ghosh S et al. (2003) (69)	Natalizumab aumenta la tasa de respuesta y remisión clínica en EC con una buena tolerabilidad.
Inducción EC	ENACT-1 (2005) (70)	Natalizumab produce una leve pero no significativa mejora en la respuesta y remisión de la EC.
	ENCORE (2007) (71)	Natalizumab es eficaz y bien tolerado en la inducción de la remisión en EC moderada a severa con niveles elevados de proteína C reactiva.
Mantenimiento EC	ENACT-2 (2005) (70)	Natalizumab es eficaz en el mantenimiento de la remisión en aquellos pacientes con EC que responden al tratamiento de inducción, aunque se debe valorar el balance beneficio-riesgo incluyendo la posibilidad de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva.

4.3.2 Vedolizumab

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la integrina $\alpha_4\beta_7$ que impide su unión con MAdCAM-1(21). Tiene un mejor perfil de seguridad que natalizumab, ya que actúa selectivamente sobre el intestino impidiendo la migración leucocitaria a la mucosa, por lo que se evitan posibles alteraciones centrales ligadas a la inmunovigilancia como LMP(2,12). Vedolizumab está indicado en CU y EC moderadas o graves sin respuesta satisfactoria a terapia convencional o agentes anti-TNF- α (2). Está autorizado con estas indicaciones por la FDA y la EMA. La tabla 8 recoge los estudios que prueban su actividad en EII.

Vedolizumab no está asociado con un mayor riesgo de padecer infecciones graves ni neoplasias malignas, la incidencia de reacciones a la perfusión es baja y no produce LMP, según los resultados de 6 ensayos realizados sobre 2830 pacientes a lo largo de 4 años(72). A pesar de ello, la administración de vedolizumab está relacionada con dolor de cabeza, fatiga, artralgia, náuseas, fiebre, tos e infecciones (como bronquitis, sinusitis, gripe y nasofaringitis)(73).

De los datos del ensayo GEMINI 3 en EC, se desprende que la instauración del efecto de vedolizumab puede ser lento, y se debe a que vedolizumab inhibe la migración leucocitaria al intestino, pero no elimina las células inmunes ya presentes en la mucosa inflamada(22,74). Esto debe ser tenido en cuenta a la hora de instaurar el tratamiento.

La formación de anticuerpos frente a vedolizumab se relaciona con un mayor aclaramiento del fármaco, una reducción de la remisión clínica y más frecuencia de reacciones a la perfusión(73).

Tabla 8. Estudios que prueban la eficacia y seguridad de vedolizumab como tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Rf: referencia bibliográfica.

EII	Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
CU	Inducción y mantenimiento	GEMINI 1 (2013) (75)	Vedolizumab es eficaz como terapia de inducción y mantenimiento de la remisión en CU.
	Inducción y mantenimiento	GEMINI 2 (2013) (76)	Vedolizumab es eficaz en EC para inducir y mantener la remisión clínica.
EC	Eficacia en EC con fracaso a anti-TNF- α	GEMINI 3 (2014) (74)	Vedolizumab es seguro, aunque solo muestra beneficios significativos en la semana 10, y no en la semana 6, en la inducción de la remisión en pacientes con EC en los que fracasó la inhibición de TNF- α .

4.4 Fármacos dirigidos contra interleucinas

Las interleucinas IL-12 (p35-p40) e IL-23 (p19-p40) son dos citoquinas proinflamatorias que juegan un importante papel en la transición de la inmunidad innata a la adaptativa(21). Ambas se expresan en la superficie de macrófagos y células dendríticas activadas y promueven la diferenciación de los linfocitos Th hacia los fenotipos Th1 (IL-12) y Th17 (IL-23), implicados en la EII, y que desemboca en una cascada de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-17 y TNF(14,21). Su inhibición es una diana terapéutica de aplicación en el tratamiento de la EII.

4.4.1 Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano que interacciona con las interleucinas proinflamatorias IL-12 e IL-23, a través de sus subunidades proteicas p40, impidiendo su unión a receptores IL-12R β 1 expresados en la superficie de células inmunitarias, como linfocitos T colaboradores y células NK(12,14,44). Ustekinumab está indicado en CU y EC moderada o grave sin respuesta o tolerancia a otros tratamientos(77,78). Con estas indicaciones está autorizado por la EMA y la FDA. La tabla 9 muestra los estudios sobre su eficacia y seguridad. La eficacia de ustekinumab es similar a la de los agentes anti-TNF- α en la inducción de la remisión y consigue producir una respuesta rápida, observable desde la tercera semana tras la administración(22). Además, ustekinumab se presenta como una buena opción para controlar las manifestaciones extraintestinales ya que actúa inhibiendo citoquinas proinflamatorias involucradas en procesos a nivel sistémico(22).

Las reacciones adversas ocasionadas por ustekinumab incluyen mareo, cefalea, náuseas, diarrea, vómitos, fatiga, prurito, dolor y eritema en el lugar de inyección, artralgia e infecciones del tracto respiratorio superior(77). Los anticuerpos contra ustekinumab se asocian a un mayor aclaramiento, aunque no a una reducción en la eficacia clínica ni a una mayor incidencia de reacciones en el sitio de inyección(77).

Tabla 9. Estudios sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab en la terapia de colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). *Rf: referencia bibliográfica.*

EII	Objeto de estudio	Estudio (Año) (Rf)	Conclusiones y hallazgos
CU	Inducción y mantenimiento	UNIFI (2019) (79)	Ustekinumab es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en CU moderada a severa.
EC	Inducción tras fracaso de anti-TNF- α	UNITI 1 (2016) (80)	La aplicación de ustekinumab por vía intravenosa en dosis única es eficaz en la inducción de la remisión en EC moderada a grave. Ustekinumab es más eficaz en pacientes en los que la terapia anti-TNF- α no ha fracasado.
	Inducción tras fracaso de terapia convencional	UNITI 2 (2016) (80)	
	Mantenimiento	IM-UNITI (2016) (80)	La administración de ustekinumab por vía subcutánea es eficaz en el mantenimiento de la remisión conseguida con el mismo fármaco en EC moderada a grave.

4.5 Nuevos fármacos biológicos y perspectivas para el futuro

En la actualidad, se están desarrollando numerosos ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de nuevos fármacos biológicos en EII. Los más relevantes se recogen en la tabla 10. El creciente desarrollo de fármacos biológicos eficaces en EII requiere el posicionamiento de las diferentes opciones terapéuticas en la escala de tratamiento. Desgraciadamente, no existen suficientes datos comparativos sobre eficacia y seguridad entre los fármacos biológicos de aplicación en EII(21). El abordaje de la EII desde distintos frentes mediante la combinación de tratamientos biológicos con mecanismos de acción diferentes podría resultar eficaz, pero hasta ahora tampoco se dispone de la información necesaria para ello(21). Finalmente, la optimización del tratamiento biológico en EII requiere el empleo marcadores que consigan predecir la respuesta de cada paciente a los diferentes fármacos, con el objetivo de avanzar hacia la medicina personalizada(82).

Tabla 10. Nuevos fármacos biológicos en investigación para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EECC: ensayos clínicos; F: fase de ensayos clínicos; IV: intravenosa; Ref: referencia bibliográfica; SC: subcutánea.*

Fármaco	Mecanismo	Ruta	EECC CU	EECC EC	Ref
Etrolizumab	MAB humanizado contra subunidad β_7 de integrinas	IV y SC	F 3	F 3	(21, 22, 81, 82)
Abrilumab	MAB humano contra integrina $\alpha_4\beta_7$	SC	F 2	F 2	
SPH-647/ PF-00547659/ Ontamalimab	MAB humano contra MAdCAM-1	SC	F 3	F 3	
Briakinumab	MAB humano contra subunidad p40 de IL-12 y 23	IV y SC	-	F 2	
MEDI2070/ Brazikumab	MAB humano contra subunidad p19 de IL-23	IV y SC	F 2	F 2	
Guselkumab	MAB humano contra subunidad p19 de IL-23	IV y SC	F 2-3	F 2	
Risankizumab	MAB humanizado contra subunidad p19 de IL-23	IV y SC	F 3	F 3	
Mirikizumab	MAB humanizado contra subunidad p19 de IL-23	IV y SC	F 3	F 2	
PF-04236921	MAB humano contra IL-6	SC	-	F 2	

4.6 Nuevas moléculas pequeñas

Además del progreso de los fármacos biológicos, el enriquecimiento del arsenal terapéutico frente a EII también se debe al desarrollo de nuevas moléculas pequeñas de síntesis química. Las ventajas de estos fármacos sobre los biológicos son su administración por vía oral, que facilita al paciente el cumplimiento de la pauta posológica y contribuye a obtener mejores resultados terapéuticos; una mayor estabilidad estructural y resistencia a factores externos; menor variabilidad fisicoquímica; ausencia de antigenicidad; y menor coste de producción(83). Sus diferentes mecanismos de acción incluyen los siguientes:

1. Numerosas citoquinas proinflamatorias, tales como IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-12 e IL-23, necesitan el sistema JAK-STAT para la señalización celular y ejercer sus acciones, por lo que la inhibición de este sistema es eficaz en enfermedades inflamatorias como la EII(21). Cabe destacar tofacitinib, un inhibidor de las quinasas JAK, preferentemente JAK 1 y 3, que está aprobado por la FDA y la EMA para el tratamiento de la CU, no así en EC, donde su eficacia no ha demostrado ser tan alta(21,44).
2. La esfingosina-1-fosfato (S1P), mediante interacción con su receptor S1PR, está implicada en el tráfico linfocitario. Los agonistas de S1PR potencian la internalización y degradación del receptor, por lo que se impide la migración de linfocitos a focos de inflamación(83).
3. Inhibir las células presentadoras de antígenos y linfocitos T reduce la respuesta inmune(21).
4. La inhibición de SMAD7 permite la acción de TGF- β 1, una citoquina antiinflamatoria cuya señalización se encuentra alterada en EII(22).
5. ICAM-1 es una molécula de adhesión importante en la migración leucocitaria y su inhibición reduce la inflamación(84).
6. Bloqueo de integrinas, que impide la migración leucocitaria a la mucosa intestinal.
7. La inhibición de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) impide la degradación de AMPc y disminuye la inflamación(82).

En la tabla 11 se recogen algunos de los fármacos de síntesis química en investigación para EII.

Tabla 11. Nuevas moléculas pequeñas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EECC: ensayos clínicos; F: fase de ensayos clínicos; Ref: referencia bibliográfica.

Fármaco	Mecanismo	Ruta	EECC CU	EECC EC	Ref
Tofacitinib	Inhibidor de JAK, preferentemente 1 y 3	Oral	Aprobado	F 2 negativo	(21, 22, 44, 82–84)
Filgotinib	Inhibidor de JAK 1	Oral	F 3	F 3	
Upadacitinib	Inhibidor de JAK 1	Oral	F 3	F 3	
Peficitinib	Inhibidor de JAK 1, 2 y 3	Oral	F 2	-	
TD-1473	Inhibidor de JAK selectivo de tracto gastrointestinal	Oral	F 3	F 2	
Ozanimod	Agonista del receptor S1PR subtipos 1 y 5	Oral	F 3	F 3	
Etrasimod	Agonista del receptor S1PR subtipos 1 y 5	Oral	F 3	F 2	
Laquinimod	Inhibidor de células presentadoras de antígenos y linfocitos T	Oral		F 2	
Mongersen	Oligonucleótido antisentido contra SMAD7	Oral	F 2	F 3 suspendido	
Alicaforsen	Oligonucleótido antisentido contra ICAM-1	Rectal	Solo posible eficacia como enema en CU distal		
AJM-300	Bloqueo de la subunidad α_4 de integrinas	Oral	F 3	F 2	
PTG-100	Antagonista de la integrina $\alpha_4\beta_7$	Oral	F 2 suspendido	-	
Apremilast	Inhibidor de PDE4	Oral	F 2	-	

5 Conclusiones

La introducción de la terapia biológica en el tratamiento de la EII ha supuesto una notable mejora en el manejo de la enfermedad. Los fármacos biológicos consiguen inducir y mantener la remisión de la EII dirigiéndose específicamente contra las moléculas y rutas de señalización alteradas, proporcionando a los pacientes una mejor calidad de vida. Su impacto es especialmente positivo en aquellos pacientes que, por diversas causas, no pueden beneficiarse de la terapia convencional.

Los diversos fármacos biológicos autorizados hasta el momento conforman un arsenal terapéutico amplio y diverso. Existen medicamentos con mecanismos de acción, rutas de administración y pautas posológicas muy diferentes, lo que permite disponer de alternativas según la respuesta del paciente y adecuar el tratamiento a las necesidades clínicas. Los agentes inhibidores de TNF- α infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol, neutralizan esta citoquina, que juega un papel central en la inflamación de la mucosa en la EII. El bloqueo de moléculas de adhesión para impedir el reclutamiento de leucocitos al foco inflamatorio en la mucosa intestinal es también un mecanismo eficaz compartido por natalizumab y vedolizumab. La inhibición de interleucinas proinflamatorias, tales como IL-12 e IL-23, es el mecanismo de acción de ustekinumab, otro medicamento para el tratamiento de la EII.

Existen numerosos estudios que respaldan la eficacia y seguridad de estos fármacos. A pesar de ello, no siempre gozan de la autorización de todas las agencias reguladoras para la terapia de la EII.

Si bien las alternativas para tratar la EII han aumentado, aún existen pacientes que no toleran adecuadamente, no responden o pierden la respuesta a los medicamentos biológicos. Por ello, la búsqueda de nuevos fármacos, tanto biológicos como de síntesis química, es una tarea que continúa actualmente y que por el momento arroja resultados esperanzadores.

No se dispone de datos suficientes para comparar la actividad de los fármacos biológicos indicados en la EII, lo que dificulta el posicionamiento terapéutico. Este y otros aspectos, como la posibilidad de combinar medicamentos biológicos con mecanismos distintos y complementarios o la identificación de marcadores para predecir la respuesta al tratamiento, son algunos de los retos que se plantean en la terapia biológica de la enfermedad inflamatoria intestinal.

6 Bibliografía

1. Pastrana Delgado J, Casasola Sánchez GG. Fisiopatología y patología general básicas para ciencias de la salud. Elsevier, editor. 2013. 464 p.
2. Goldman L, Shafer IA. Goldman-Cecil Tratado de medicina interna. 25th ed. Goldman's Cecil Medicine. 2016. 2888 p.
3. Kumar V, Robbins. Patología humana. 10th ed. Elsevier; 2018. 952 p.
4. Figueroa C. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Clínica Las Condes. 2019;30(4):257–61.
5. Yu YR, Rodriguez JR. Clinical presentation of Crohn's, ulcerative colitis, and indeterminate colitis: Symptoms, extraintestinal manifestations, and disease phenotypes. Semin Pediatr Surg. 2017;26(6):349–55.
6. Satimai Aniwan , W. Scott Harmsen, William J. Tremaine and Edward V. Loftus J. Incidence of inflammatory bowel disease by race and ethnicity in a population-based inception cohort from 1970 through 2010. Therap Adv Gastroenterol. 2019;12.
7. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(1):17–30.
8. Kaplan GG. The global burden of IBD: From 2015 to 2025. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(12):720–7.
9. Spiceland CM, Lodhia N. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Role in diagnosis, management, and treatment. World J Gastroenterol. 2018;24(35):4014–20.
10. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for

- Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohn's Colitis*. 2019;13(2):144–64.
11. Brunton L, Chabner BA. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. Mc Graw Hill Education, editor. 2012. 2035 p.
 12. Rang, H.P.; Dale MM. Rang & Dale. Farmacología. 8th ed. Elsevier, editor. Vol. 1, Elsevier. Elsevier; 2016. 784 p.
 13. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4–22.
 14. Florez J. Farmacología Humana. Flórez Beledo J, Armijo Simón JA, Mediavilla Martínez Á, editors. Farmacología humana. Elsevier Masson; 2013. 1216 p.
 15. Brenner GM. Brenner y Stevens Farmacología Básica. Elsevier, editor. Elsevier. 2018. 576 p.
 16. Walfish AE, Companioni RAC. Fármacos para la enfermedad inflamatoria intestinal - Trastornos gastrointestinales - Manual MSD versión para profesionales [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. 2017 [cited 2020 Mar 20]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-gastrointestinales/enfermedad-inflamatoria-intestinal-ibd/fármacos-para-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal>
 17. Matijašić M, Meštrović T, Perić M, Paljetak H, Panek M, Bender DV, et al. Modulating composition and metabolic activity of the gut microbiota in IBD patients. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):1–22.
 18. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017;8(3):238–52.
 19. Daniel K. Podolsky, Ramnik J. Xavier and ANA. Inflammatory Bowel Diseases : A Clinician's Guide. John Wiley & Sons I, editor. 2017. 235 p.
 20. Sigall-Boneh R, Levine A, Lomer M, Wierdsma N, Allan P, Fiorino G, et al. Research gaps in diet and nutrition in inflammatory bowel disease. A topical review by D-ECCO working group [Dietitians of ECCO]. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(12):1407–19.
 21. Pagnini C, Pizarro TT, Cominelli F. Novel pharmacological therapy in inflammatory bowel diseases: Beyond anti-tumor necrosis factor. *Front Pharmacol*. 2019;10(JUN):1–11.
 22. Na SY, Moon W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2019;13(6):604–16.
 23. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(42):9300–13.
 24. Frago Lona JM, Martínez MS, Vargas Alarcón G, Barrios Rodas A, Ramírez Bello J. El factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en las enfermedades cardiovasculares: Biología molecular y genética. *Gac Med Mex*. 2014;149(5):521–30.
 25. A. OG. Medicamentos biológicos destinados al tratamiento de enfermedades reumáticas. In: Farmacéuticos CG de CO de, editor. Medicamentos biológicos Innovadores y biosimilares. Madrid; 2019. p. 183–200.
 26. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):e135-5.
 27. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Remicade® (infliximab).
 28. Sands BE, Miehsler W, Tremaine WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: A pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):83–8.
 29. 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.
 30. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(4):391-399.e1.
 31. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9857):1909–15.
 32. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005;128(7):1805–11.
 33. van Dullemen HM, van Deventer SJH, Hommes DW, Bijl HA, Jansen J, Tytgat GNJ, et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2). *Gastroenterology*. 1995;109(1):129–35.
 34. Targan SR, Hanauer SB, Van Deventer SJH, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's Disease. *N Engl J Med*.

- 1997;337(15):1029–35.
35. Rutgeerts P, D’Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 1999;117(4):761–9.
 36. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab in Crohn’s disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541–9.
 37. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of Scheduled and Episodic Treatment Strategies of Infliximab in Crohn’s Disease. *Gastroenterology*. 2004;126(2):402–13.
 38. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn’s Disease in Children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863–73.
 39. 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*. 1999;
 40. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab Maintenance Therapy for Fistulizing Crohn’s Disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876–85.
 41. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn’s disease. *Gastroenterology*. 2005;128(4):862–9.
 42. LÉmann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab Plus Azathioprine for Steroid-Dependent Crohn’s Disease Patients: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2006;130(4):1054–61.
 43. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383–95.
 44. Reinglas J, Gonczy L, Kurt Z, Bessissow T, Lakatos PL. Positioning of old and new biologicals and small molecules in the treatment of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2018;24(32):3567–82.
 45. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D’Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: Results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60(6):780–7.
 46. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D’Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142(2):257-265.e3.
 47. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative Colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(11):1771–80.
 48. 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;130(2):323–33.
 49. 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;146(12):829–38.
 50. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lulcas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn’s disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232–9.
 51. 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;132(1):52–65.
 52. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn’s Disease: Data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102-1111.e2.
 53. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D’Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn’s disease. *Gut*. 2009;58(7):940–8.
 54. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colletti RB, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe crohn’s disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143(2):365-374.e2.
 55. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Humira® (adalimumab).
 56. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Simponi® (golimumab).
 57. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85–95.

58. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109.e1.
59. Flamant M, Paul S, Roblin X. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(7):879-86.
60. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Cimzia® (certolizumab pegol).
61. US Food and Drug administration (FDA). Ficha técnica Cimzia® (certolizumab pegol).
62. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129(3):807-18.
63. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):228-38.
64. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):239-50.
65. Lichtenstein GR, Thomsen O, Schreiber S, Lawrance IC, Hanauer SB, Bloomfield R, et al. Continuous Therapy With Certolizumab Pegol Maintains Remission of Patients With Crohn's Disease for up to 18 Months. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(7):600-9.
66. Lee SD, Rubin DT, Sandborn WJ, Randall C, Younes Z, Schreiber S, et al. Reinduction with Certolizumab Pegol in Patients with Crohn's Disease Experiencing Disease Exacerbation: 7-Year Data from the PRECiSE 4 Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(8):1870-80.
67. Arseneau KO, Cominelli F. Targeting leukocyte trafficking for the treatment of inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;97(1):22-8.
68. US Food and Drug administration (FDA). Ficha técnica Tysabri® (natalizumab).
69. 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 Jan 2;348(1):24-32.
70. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005;353(18):1912-25.
71. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, et al. Natalizumab for the Treatment of Active Crohn's Disease: Results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology*. 2007;132(5):1672-83.
72. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 2017;66(5):839-51.
73. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Entyvio® (vedolizumab).
74. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-627.e3.
75. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
76. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
77. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica Stelara® (ustekinumab).
78. US Food and Drug administration (FDA). Ficha técnica Stelara® (ustekinumab).
79. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1201-14.
80. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.
81. Hanžel J, D'Haens GR. Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;20(4):399-406.
82. Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, Ferrante M. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 May 1;12.
83. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuchamy T, Yarur A, Giles DA, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Front Pharmacol*. 2019;10(MAR):1-15.
84. Shukla T, Sands BE. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(5).