



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL.
TERAPIA BIOLÓGICA Y NUEVAS LÍNEAS DE
INVESTIGACIÓN.**

Autor: Cristina Ramírez Sánchez

Tutor: Covadonga Álvarez Álvarez

Convocatoria: Febrero 2018

RESUMEN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología crónica, cuya etiología no es bien conocida actualmente. La inflamación intestinal es la causante de los síntomas asociados a esta enfermedad. Se distingue entre Enfermedad de Crohn (EC) o Colitis Ulcerosa (CU) en función de la localización y la gravedad de las lesiones. Su diagnóstico es difícil y se hace por exclusión. El tratamiento debe ser individualizado y escalonado. Muchos pacientes no responden a la terapia convencional, por lo que es necesario que se desarrollen nuevas terapias más específicas y selectivas para el tratamiento de esta enfermedad.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII):

¿Qué es la EII?

Se trata de una patología crónica de etiología multifactorial y no bien conocida ⁽¹⁾, en la cual se produce una respuesta exagerada tanto del sistema inmune innato como del adquirido ⁽²⁾ resultando en una inflamación crónica del tubo digestivo ⁽³⁾. Los síntomas de la EII se presentan en forma de brotes ⁽¹⁾, que alternan con fases de remisión, siendo ésta la completa resolución de síntomas y/o cicatrización endoscópica de la mucosa ⁽⁴⁾.

Signos y síntomas de la EII

Los síntomas dependen de la localización y de la gravedad de la enfermedad.

Enfermedad de Crohn (EC): es una inflamación crónica de cualquiera de las partes del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, con carácter discontinuo (en parches) ⁽¹⁾. Afecta a la pared intestinal en su grosor completo ^(1,3,4), desde la mucosa hasta la serosa ⁽⁵⁾. Las zonas más habitualmente afectadas son el íleon y el ciego ⁽⁵⁾. Los síntomas más frecuentes son: dolor abdominal (normalmente postprandial y de tipo cólico), diarrea (a veces con sangrado), pérdida de peso, retraso en el crecimiento y en el desarrollo. El comienzo suele ser en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estacionamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas. La rectorragia es menos frecuente que en la CU, mientras que la pérdida de peso es más frecuente e intensa en la EC. La zona anal se puede ver afectada con la aparición de fisuras, abscesos y fistulas ⁽¹⁾.

Colitis ulcerosa (CU): el trastorno inflamatorio se limita a la mucosa y submucosa colónica ⁽⁵⁾. Comienza en el recto y puede extenderse proximalmente y de forma continua a lo largo del colon ^(4,5). Los síntomas más frecuentes son: diarreas con sangre y moco, anemia ⁽³⁾,

dolor abdominal, tenesmo, urgencia defecatoria y, ocasionalmente pueden producirse náuseas, vómitos, fiebre y pérdida de peso. Se consideran signos graves cuando aparece fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal ⁽¹⁾.

Colitis indeterminada (CI): se producen síntomas tanto de la EC como de la CU, y según evoluciona puede desembocar en una EC o CU pura ⁽⁵⁾.

Manifestaciones extraintestinales

Alrededor de un 25-30% de los pacientes con EII presenta alguna manifestación extraintestinal a lo largo de su evolución. En algunos casos (afectación hepática o artritis) pueden preceder a los síntomas intestinales.

- Manifestaciones articulares: son las más frecuente. Artralgia, artritis o espondilitis anquilosante. Se asocian a la actividad inflamatoria en intestino.
- Manifestaciones cutáneas: eritema nodoso y estomatitis aftosa (frecuentes en fases de actividad), y pioderma gangrenoso (más frecuencia en CU).
- Manifestaciones oculares: conjuntivitis, epiescleritis y uveítis anterior (en EC).
- Manifestaciones hepáticas: esteatosis, hepatitis crónica autoinmune, pericolangitis y colangitis esclerosante (más frecuente en CU), colelitiasis (más habitual en EC de larga evolución con afectación ileal o resecciones amplias).
- Manifestaciones urológicas: nefrolitiasis ⁽³⁾ por hiperoxaluria, fistulas enterovesicales, hidronefrosis por compresión y amiloidosis renal en larga evolución.
- Manifestaciones vasculares: enfermedad tromboembólica y vasculitis ⁽³⁾.
- Inusuales: pancreatitis, alveolitis fibrosante, neumonitis intersticial y pericarditis ⁽³⁾.

Epidemiología

En España la incidencia de CU es de 8/100.000 habitantes/año y la de EC 5,5/100.000 habitantes/año ⁽⁵⁾. Afecta por igual a hombres y mujeres, y puede ser diagnosticada en cualquier etapa de la vida, aunque el diagnóstico más habitual es entre 20 y 40 años ⁽¹⁾.

La prevalencia global de EII es de 0,4%; predomina en países industrializados ⁽⁵⁾, latitudes nórdicas y áreas urbanas. Es más frecuente en la raza caucásica, especialmente judíos ^(1,5).

Etiopatogenia

La etiología de la EII actualmente no es bien conocida, aunque se ha demostrado que la combinación de ciertos factores en un mismo paciente puede provocar el desarrollo de la enfermedad ⁽⁵⁾. Sin embargo, aún no se sabe bien cómo se produce esta interacción ⁽¹⁾.

En cuanto a la predisposición genética, se ha observado que el riesgo de padecer EC cuando un progenitor está afectado es de 9,2%, mientras que en CU es 6,2%. Cuando ambos progenitores tienen EII el riesgo aumenta hasta un 30% ⁽¹⁾.

Se han descubierto regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas que afectan a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria ⁽¹⁾. Un gen ligado a la EC, es el gen NOD2/CARD15 en el cromosoma 16, que produce una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos ^(1,5).

De los factores ambientales más relevantes, el tabaco supone un factor de riesgo en EC y un factor de protección en CU, y la apendicectomía que reduce el riesgo de CU ⁽¹⁾.

La flora bacteriana endógena presenta un papel primordial en la patogenia de la enfermedad, pero aún no se conoce como interacciona con el sistema inmune ⁽¹⁾.

Complicaciones

Colitis Ulcerosa:

Colitis fulminante: provoca más de 6 deposiciones al día, con sangrado masivo ⁽⁶⁾, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación. Puede evolucionar a megacolon tóxico ⁽¹⁾.

Megacolon tóxico ⁽⁶⁾: se produce una dilatación colónica superior a 6 cm asociada a un cuadro séptico, gran distensión y dolor abdominal. Puede producirse como complicación de una colitis fulminante, tras una colonoscopia o enema de bario, por uso de anticolinérgicos o por retirada rápida de corticoides. Tanto el megacolon tóxico como la colitis grave presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva ⁽¹⁾.

La complicación más grave y frecuente en la CU de larga evolución es el cáncer de colon ⁽⁷⁾. Se recomienda cribado con colonoscopia en las CU de larga evolución ⁽¹⁾. El riesgo de malignización del colon es mayor en pacientes con pancolitis (afectación completa del colon) de difícil manejo terapéutico y más de 10 años de evolución ⁽³⁾.

Enfermedad de Crohn:

Se produce fallo del crecimiento y retraso puberal por malnutrición ⁽⁵⁾. A veces, el retraso de talla o puberal puede ser la única manifestación de la EC.

Estenosis: que pueden conllevar obstrucciones de la luz intestinal ⁽¹⁾.

Si la enfermedad no está controlada se puede perforar el intestino ocasionando abscesos y fistulizaciones perianales, perirectales o enteroentéricas, que pueden requerir cirugía ⁽¹⁾.

Existe riesgo de malignización en íleon terminal, aumentando con los años de enfermedad ⁽³⁾.

El megacolon tóxico y el cáncer de colon son menos frecuentes que en CU ⁽¹⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico preciso y precoz es uno de los pilares fundamentales para evitar el gran impacto de la historia natural de la enfermedad, siendo la única manera de prevenir sus complicaciones ⁽⁴⁾.

El diagnóstico de la EII debe basarse en la correlación de aspectos clínicos, de laboratorio, endoscópicos e histológicos ⁽⁷⁾:

Aspectos clínicos y biomarcadores: el diagnóstico diferencial de la EII y otros trastornos inflamatorios, infecciosos o funcionales suele ser difícil, por lo que se deben emplear biomarcadores para ayudar en el diagnóstico y manejo de la EII.

Historia clínica muy detallada enfocada a descartar infecciones del tracto gastrointestinal, como las diarreas por: *Campylobacter*, *Yersinia*, *Giardia*, *Criptosporidium* ^(3,7).

Anticuerpos anti-citoplasma perinuclear de los neutrófilos (*p-ANCA*) y anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (*ASCA*): son marcadores inmunológicos detectados en la EII. Los títulos de p-ANCA elevados se asocian a CU y los títulos altos de ASCA a EC ^(1,3,4).

Reactantes de fase aguda: aumento de proteína C reactiva (PCR) y de la velocidad de sedimentación globular (VSG). No son específicos, pero sí son sensibles para la actividad inflamatoria. No tiene utilidad para distinguir entre EC y CU ⁽⁴⁾.

Marcadores fecales: la calprotectina fecal (CP) es sensible y específica de la presencia de inflamación intestinal. Es útil en la monitorización de la EII y en la prevención de recaídas. Asimismo, permite distinguir la EII del síndrome de intestino irritable (SII) ⁽⁴⁾.

Evaluación endoscópica: es la prueba de elección para detectar y determinar la extensión de la inflamación intestinal ⁽¹⁾, pero es costosa, invasiva y molesta ⁽⁴⁾.

Íleo-colonoscopia: en CU se puede observar la afectación continua del colon, con una clara demarcación entre áreas normales e inflamadas y con compromiso rectal. En EC la inflamación se distribuye en parches desiguales (aspecto adoquinado de la mucosa), con áreas inflamadas intercaladas con mucosa de apariencia normal, con estenosis y fístulas ^(1,4).

Biopsias: tomar dos muestras, de mucosa dañada y de mucosa sana, de los segmentos entre el íleon terminal y el recto. Es recomendable biopsiar de estenosis y pólipos ⁽⁴⁾.

Enteroscopia: en EC confirmada, cuando se necesita realizar endoscopia terapéutica para dilatación de estenosis, el manejo de sangrado, masas y pólipos, y la colocación y extracción de cápsula endoscópica ^(1,4).

Diagnóstico por imagen e histopatología:

Enterografía por resonancia magnética (RM) o enterografía por tomografía computarizada (TC): valoran el engrosamiento de la pared intestinal, las alteraciones de la grasa mesentérica, y la presencia y tamaño de nódulos linfáticos, fístulas y abscesos ^(1,4).

Radiografía simple de abdomen: en EC puede revelar obstrucciones intestinales incompletas con asas intestinales distendidas y niveles hidroaéreos. En CU puede mostrar dilatación cólica o megacolon tóxico ⁽¹⁾.

Tránsito intestinal con bario: valora la afectación del intestino delgado en EC, mostrando engrosamiento de pliegues, segmentos estenóticos con dilatación de asas proximales, fístulas, fisuras, irregularidad mucosa, imagen de empedrado y peristalsis anormal ^(1,4). Esta prueba está contraindicada en CU en fase activa no controlada.

Ecografía: objetiva las lesiones transmurales de la pared intestinal (abscesos) en EC ⁽¹⁾.

Examen histológico: los granulomas son patognomónicos de EC, en la lámina propia ⁽⁴⁾.

Tratamiento

Los objetivos principales del tratamiento son: inducir y mantener la remisión clínica, prevenir, reducir el número y la duración de las recaídas, mantener una nutrición y desarrollo adecuados ^(1,3) y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento debe adaptarse a la severidad, segmento intestinal afectado, historia evolutiva, estado nutricional y existencia de complicaciones ⁽¹⁾.

Terapia nutricional:

Como consecuencia de la EII se produce pérdida de peso, anemia y desnutrición. Estos eventos son provocados por la menor ingestión de alimentos a causa de los dolores abdominales, por malabsorción de nutrientes y por un mayor gasto calórico (la inflamación es un proceso que consume mucha energía). Por lo tanto, la finalidad de la terapia nutricional es la corrección de las deficiencias de micro y macro nutrientes, suministrar las calorías y proteínas adecuadas para mantener un balance nitrogenado positivo y promover así la cicatrización de la mucosa, la recuperación del crecimiento y la maduración sexual normal ⁽⁵⁾.

Se utiliza en ambas enfermedades, pero solo ha demostrado ser eficaz en la EC. En CU el tratamiento nutricional es básicamente de soporte, mientras que en EC actúa como soporte y como tratamiento primario para inducir remisión. Se ha contemplado que pacientes con afectación cólica extensa y sin afectación ileal responden peor a la terapia nutricional. La reintroducción alimentaria debe ser gradual, disminuyendo diariamente el volumen de la fórmula enteral a lo largo de tres o cuatro semanas. La nutrición parenteral es útil en EC con estenosis, fistulas o malnutrición severa, y en CU como apoyo pre y postquirúrgico ⁽⁵⁾.

Tratamiento farmacológico:

Los grandes grupos de factores implicados junto con el mecanismo inmunológico de la enfermedad, ofrecen diferentes dianas terapéuticas contra las que se han evaluado un gran abanico de moléculas para el tratamiento de la EII ⁽²⁾.

❖ Antiinflamatorios de acción local sobre el tracto gastrointestinal:

Aminosalicilatos: derivados del ácido 5- aminosalicílico (5-ASA):

Sulfasalazina: está indicado en el tratamiento de los episodios agudos y mantenimiento de la remisión de la CU, y en el tratamiento de la EC activa. Su administración es por vía oral. Su mecanismo de acción exacto se desconoce. En el colon se desdobra en sulfapiridina y 5-ASA, produciendo su efecto antibacteriano y anti-inflamatorio tópico respectivamente. Otros mecanismos se relacionan con cambios en la flora intestinal, reducción de *Clostridium* y *Escherichia coli* en las heces, inhibición de la síntesis de prostaglandinas, alteración en la secreción y absorción de fluidos y electrolitos por el colon, y/o inmunosupresión ⁽⁸⁾.

Mesalazina: está indicado en el tratamiento de la fase aguda de la CU leve a moderada, tratamiento de mantenimiento de la remisión de la CU (incluyendo pacientes que no toleran la salazosulfapiridina), y en el tratamiento de mantenimiento de la remisión de la EC. Tiene

presentaciones orales y tópicas. Ejerce un efecto antiinflamatorio mediante un mecanismo que no ha sido totalmente aclarado. Actúa inhibiendo la migración de los macrófagos intestinales estimulada por LTB₄ y así reduce la inflamación intestinal, además inhibe la producción de leucotrienos pro-inflamatorios (LTB₄ y 5-HETE) por estos macrófagos de la pared intestinal. Por otra parte, activa los receptores PPAR- γ que contrarrestan la activación nuclear de las respuestas inflamatorias intestinales ⁽⁹⁾.

Corticoides tópicos (enemas/supositorios) o sistémicos:

Budesonida: por vía oral en cápsulas de liberación ileal está indicada en brote leve a moderado de EC ileal o ileocecal y en enemas en CU distal. Tiene una elevada potencia antiinflamatoria con la ventaja de su escasa biodisponibilidad sistémica ⁽⁴⁾.

Prednisona y metilprednisolona: vía oral o intravenosa. Indicados en la enfermedad activa para inducir la remisión, pero no son útiles como terapia de mantenimiento. Independientemente de la localización de la enfermedad, son bastante efectivos en ambas formas de EII y suelen ser de primera elección. Poseen un efecto inmunosupresor, inhibiendo la quimiotaxis y actividad de las células del sistema inmunológico, así como la liberación y efecto de mediadores de la inflamación y reacciones inmunes ⁽¹⁰⁾. El inconveniente de esta terapia es la corticodependencia (35% de pacientes con EC) y la corticorresistencia (20%), además de los muchos efectos adversos que producen.

Si con estos tratamientos no hay remisión de los síntomas y la enfermedad es severa, se pasaría al tratamiento con inmunosupresores.

❖ Inmunosupresores:

Azatioprina (AZA): está indicado en EII de moderada a grave, cuando el paciente no responde a los corticoides o cuando éstos estén contraindicados ⁽¹¹⁾, en EC fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de EII ⁽¹²⁾, para prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC y tratamiento de la EC junto con agentes biológicos. Es un profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP), la 6-MP se metaboliza en metabolitos de 6-tioguanina que inhiben la síntesis de ribonucleótidos y además tiene un efecto pro-apoptótico en los LT ^(11,13). El efecto de la azatioprina puede no ser evidente hasta transcurridas semanas o meses de tratamiento ⁽¹¹⁾.

Ciclosporina: actúa sobre la función y proliferación de los LT-helper por inhibición de IL-2, IL-3, IL-4 e interferón. Está indicada en la inducción de remisión en pacientes con CU activa severa refractaria a corticoides ⁽¹²⁾. Es más efectiva en las formas graves de CU que en

EC, donde es útil en las fistulas refractarias. Se administra vía intravenosa en inducción de remisión y vía oral durante periodos breves en la fase temprana del mantenimiento de la remisión. En la CU refractaria a corticoides puede evitar o retrasar la colectomía ⁽⁴⁾.

Tacrolimus: es eficaz para la inducción de la remisión en brotes graves de CU corticorrefractaria ⁽⁶⁾. Su mecanismo de acción es muy similar a la ciclosporina, presentando ventajas sobre ella: mayor seguridad, menor toxicidad y vía de administración oral ⁽¹²⁾.

Metotrexato: es antagonista del ácido fólico ⁽¹²⁾, actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa, además impide la síntesis de ciertas citoquinas y eicosanoides, produciendo un efecto antiinflamatorio ⁽¹³⁾. En CU no está recomendado su uso, ni en inducción ni en mantenimiento de la remisión ⁽¹²⁾. En EC, metotrexato ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de la remisión libre de corticoides. Se emplean también en los pacientes refractarios o intolerantes a azatioprina ⁽¹³⁾.

❖ Tratamiento antibiótico:

En EC, el tratamiento antibiótico está recomendado únicamente en presencia de complicaciones sépticas, síntomas atribuibles al sobrecrecimiento bacteriano o enfermedad perianal ⁽¹³⁾. En CU, se utilizan en situaciones especiales como la reservoritis aguda, y cuando se sospecha un cuadro infeccioso en los brotes de actividad grave o colitis fulminante, en los que puede producirse bacteriemia asociada. Los antibióticos de elección en estos escenarios son el ciprofloxacino y el metronidazol, que ofrecen una adecuada cobertura antibiótica frente a Gram-positivos y anaerobios ⁽¹²⁾.

❖ Agentes biológicos:

Anti-TNF- α : Infliximab, CT-P13 (infliximab biosimilar), adalimumab, golimumab.

Anti-integrinas: Vedolizumab, Ustekinumab.

Tratamiento quirúrgico:

En la CU, la colectomía total con descenso ileoanal es curativo y está indicado en formas severas de la enfermedad que no remiten rápidamente con tratamiento y cuando no sea posible lograr una adecuada calidad de vida con el tratamiento médico, en megacolon tóxico, perforación o hemorragia masiva ⁽⁴⁾.

En la EC, la cirugía es paliativa y está reservada a EC localizada que tenga complicaciones como estenosis, abscesos o fístulas que no remiten con tratamiento, perforación, fallo de crecimiento y retraso de la pubertad ⁽⁴⁾.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, sus dos tipos principales de presentación, los tratamientos actuales y las nuevas líneas de investigación de fármacos para su tratamiento.

El trabajo está centrado en el tratamiento actual con agentes biológicos y en las nuevas moléculas y técnicas de tratamiento en estudio.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica consultando las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Google académico. A través de la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) se revisaron las fichas técnicas de los medicamentos comercializados, mediante el servicio CIMA.

Dicha búsqueda bibliográfica se ha efectuado empleándose ciertas palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, tratamiento, terapia biológica, y diversas combinaciones de estas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Terapia biológica en el tratamiento de EII:

Los fármacos biológicos han supuesto una mejoría en el pronóstico de los pacientes, disminuyendo la necesidad de ingresos e intervenciones quirúrgicas.

Terapia anti-TNF- α :

Infliximab (Inflixtra[®]):

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano-murino quimérico que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF- α .

Está indicado en EC y CU refractarias a tratamiento convencional ⁽¹⁴⁾, cuando no se tolere o esté contraindicado. Además, está indicado en EC y CU en pediatría (6-17 años), cuando no responde al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticosteroide y/o inmunomodulador ⁽¹⁵⁾. Ha demostrado ser efectivo en la inducción de remisión tanto clínica como histológica, y también puede utilizarse como terapia de mantenimiento ⁽⁴⁾. Se administra en perfusión intravenosa ⁽¹⁵⁾.

Singh et, al comparar la eficacia del infliximab frente al adalimumab en pacientes con CU, excluyendo el brote grave de colitis, no encontraron diferencias significativas, por lo que

ambos parecen opciones equiparables en el tratamiento de la CU naïve a biológicos. Sin embargo, en el brote grave de colitis, infliximab es el único que ha probado su efectividad frente a placebo ⁽¹⁶⁾.

La respuesta a los anti-TNF, en algunos pacientes no se mantiene a largo plazo, en este grupo de pacientes hay que valorar la intensificación del tratamiento. Con el infliximab se puede aumentar la dosis o acortar los intervalos entre infusiones ⁽¹⁴⁾. La medición de las concentraciones plasmáticas de anti-TNF y de los anticuerpos contra el anti-TNF es útil para predecir el fracaso de la terapia.

CT-P13 (Inflextra[®] y Remsima[®]): la comercialización de fármacos biosimilares supone una reducción del precio del 80% comparado con las marcas originales ⁽²⁾.

En un estudio realizado por Gecse et al se observó que el infliximab biosimilar es eficaz y seguro en los pacientes con EII y que la eficacia es menor en los pacientes que habían estado expuestos previamente a anti-TNF (evento descrito anteriormente con anti-TNF) ⁽¹⁷⁾.

Un aspecto preocupante sobre el empleo de fármacos biosimilares es su inmunogenicidad ^(2,17), por este motivo Malickova et al compararon el infliximab biosimilar con el original valorando la proporción de anticuerpos anti-infliximab y algunos autoanticuerpos, siendo los resultados en ambos grupos de tratamiento similares ⁽¹⁷⁾.

Adalimumab (Humira[®]):

Es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular. También modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VAM-1 e ICAM-1) ⁽¹⁸⁾.

Adalimumab está aprobado en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la CU y EC de moderada a grave en pacientes con inadecuada respuesta a corticoides o azatioprina ⁽⁶⁾. También, está indicado en EC activa de moderada a grave en pacientes pediátricos, que han presentado una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo tratamiento nutricional primario y un corticosteroide y/o inmunomodulador, o que son intolerantes o tienen contraindicados dichos tratamientos ⁽¹⁸⁾. Se presenta en jeringas precargadas para administración subcutánea ^(6,18).

En el estudio ACCENT 1 y 2, adalimumab demostró ser eficaz en la inducción de la remisión y en el mantenimiento de ésta en EC moderada a severa sin previa terapia con infliximab. En cuanto a los pacientes con EC moderada a severa que no toleraban infliximab o que perdieron la capacidad de respuesta a infliximab, el estudio GAIN, concluyó que adalimumab es eficaz en la inducción de remisión y respuesta en estos pacientes ⁽⁴⁾.

Golimumab (Simponi[®]):

Es un anticuerpo monoclonal transgénico (IgG1) que se une tanto al TNF soluble como al TNF transmembrana. Es menos eficaz que infliximab y adalimumab en enfermedades granulomatosas, como es la EC, en la que tiene mucha relevancia el efecto por la interacción del anticuerpo con el TNF transmembrana.

Está indicado en el tratamiento de CU activa de moderada a grave en pacientes adultos, que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, o que presentan intolerancia o contraindicación a dichas terapias ^(2,19). La concentración sérica necesaria para la neutralización del TNF soluble es menor que la de otros anti-TNF, por lo que es posible administrar dosis de golimumab más separadas en el tiempo ⁽²⁾. Se presenta como jeringas precargadas de administración subcutánea ⁽¹⁹⁾.

El estudio PURSUIT-SC induction evaluó la eficacia del golimumab en la inducción de la remisión en pacientes con CU moderada-grave refractarios o con intolerancia al tratamiento con tiopurinas, esteroides o aminosalicilatos. Los objetivos del estudio fueron: la respuesta, la remisión clínica, la cicatrización mucosa y la calidad de vida en la semana 6. Todos los objetivos del estudio se alcanzaron en los pacientes tratados con golimumab ⁽²⁾. Posteriormente, en el estudio PURSUIT-maintenance, se estudió la eficacia del golimumab en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave durante 54 semanas. El porcentaje de pacientes en remisión en la semana 54 fue significativamente más alto en los tratados con golimumab que en los que recibieron placebo ⁽⁶⁾. En ambos estudios golimumab demostró un buen perfil de seguridad ⁽²⁾.

Otros tratamientos biológicos:

Vedolizumab (Entyvio[®]):

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente al heterodímero $\alpha 4\beta 7$ ^(16,20), bloqueando de forma selectiva la migración de los linfocitos al intestino ^(16,17), sin afectar su migración a otros órganos como el SNC ⁽²⁾. Las integrinas $\alpha 4\beta 7$ son glucoproteínas

que se activan en la superficie de los linfocitos B y T circulantes y que interaccionan con las moléculas de adhesión MAdCAM-1 del endotelio de los vasos intestinales (solo se expresa en estos vasos), uniendo los linfocitos que circulan por el torrente sanguíneo. Los linfocitos migran de la superficie endotelial a la lámina propia y los tejidos, y la permanencia de éstos en los tejidos intestinales forma parte del proceso fisiopatogénico de la EII. En varios estudios se ha observado un aumento significativo de la expresión de $\alpha 4\beta 7$ y MAdCAM-1 en el colon de pacientes con CU. Se administra en perfusión intravenosa ⁽²⁾.

Está indicado en EC o CU activa, de moderada a grave, en adultos con respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un anti-TNF ^(2,17).

El vedolizumab ha sido evaluado en los estudios GEMINI I, II, III y LTS ⁽²⁾.

En el estudio GEMINI I, vedolizumab demostró ser eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave. Además, se observó que el tratamiento concomitante con esteroides o con inmunosupresores no se asociaba con una mayor eficacia del fármaco y que el fracaso previo al tratamiento con anti-TNF tampoco se asociaba con una menor eficacia del vedolizumab. Se observó correlación entre los niveles de vedolizumab y la respuesta. El 3,7% de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra vedolizumab, pero el tratamiento concomitante con inmunosupresores disminuyó la incidencia de formación de anticuerpos contra el vedolizumab.

En el estudio GEMINI II, demostró la eficacia del vedolizumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada-grave refractarios a tratamientos convencionales o a anti-TNF.

El estudio GEMINI III evaluó la seguridad y la eficacia de vedolizumab en la inducción de la remisión en la semana 6 en pacientes con EC refractarios a otros tratamientos. En el grupo de pacientes refractarios a terapia anti-TNF no se alcanzó la remisión. Sin embargo, la respuesta clínica en la semana 6 y la remisión en la semana 10 fueron mayores en los pacientes tratados con vedolizumab.

El estudio GEMINI LTS evaluó la seguridad a largo plazo del vedolizumab. Los resultados apoyan la seguridad del vedolizumab a largo plazo en el tratamiento de la EC y la CU. Los beneficios clínicos de vedolizumab continuaron con el tratamiento a largo plazo, independientemente de la exposición previa a anti-TNF.

Ustekinumab (Stelara®):

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la subunidad p40 de las interleucinas proinflamatorias 12 y 23 ⁽¹⁶⁾.

Está indicado para el tratamiento de la EC activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a anti-TNF o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos ⁽²¹⁾. Se administra en perfusión intravenosa en inducción, y en jeringa precargada en mantenimiento ⁽¹⁶⁾.

En un ensayo clínico, Sandborn et al evaluaron la eficacia de ustekinumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada-grave refractarios al tratamiento con anti-TNF. La respuesta clínica en la semana 6 fue significativamente mayor en los tratados con ustekinumab que en los que recibieron placebo, aunque no se observaron diferencias en la remisión. Los porcentajes de pacientes tratados con ustekinumab que alcanzaron respuesta o remisión en la semana 8 fueron superiores a los de la semana 6, lo que sugiere que el mecanismo de acción es más lento y que la semana 6 es demasiado pronto para valorar la respuesta. En la semana 22 el porcentaje de pacientes con respuesta clínica y remisión fue significativamente más alto en los tratados con ustekinumab que en los que recibieron placebo ^(2,16).

Los efectos secundarios son escasos y no difieren del grupo placebo en los ensayos clínicos para enfermedad de Crohn. No obstante, los datos procedentes de pacientes con psoriasis muestran un excelente perfil de seguridad, siendo los efectos secundarios leves y poco frecuentes ⁽²⁾.

En el estudio IM-UNITI se analizó la correlación entre los valores de ustekinumab y la respuesta al tratamiento, observándose que la concentración de ustekinumab es proporcional a la dosis administrada y que existe correlación dosis-respuesta, tanto durante la fase de inducción (vía intravenosa) como durante la fase de mantenimiento (vía subcutánea) ⁽¹⁷⁾.

Nuevas líneas de investigación para el tratamiento de EII:

Tofacitinib (Xeljanz®):

Es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las Janus kinasas (JAK). En las células humanas, tofacitinib inhibe las señales de transducción activadas por receptores de citoquinas heterodiméricos que se unen a JAK3 y JAK1, con una selectividad funcional

superior a la de los receptores de citoquinas que activan señales de transducción a través de pares de JAK2 ⁽⁶⁾. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por interleucinas (IL-2, 4, 6, 7, 9, 15 y 21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria ⁽²²⁾. Es una molécula de pequeño tamaño por lo que se administra por vía oral.

Actualmente está aprobado en el tratamiento de artritis reumatoide moderada-grave tras el fracaso de al menos un FAME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad).

En un estudio presentado en la DDW 2016 (Digestive Disease Week) se evaluó la eficacia de tofacitinib para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada-grave. En la semana 8, el porcentaje de pacientes en remisión y las puntuaciones en los índices de calidad de vida fueron significativamente mayores en los pacientes tratados con tofacitinib frente a los que recibieron placebo ⁽¹⁷⁾.

Sandborn et al evaluaron la eficacia de tofacitinib en el tratamiento de inducción en pacientes con CU activa moderada-grave que había fracasado al tratamiento con esteroides, tiopurinas o anti-TNF. A las 8 semanas, el porcentaje de pacientes en remisión clínica, cicatrización mucosa y respuesta clínica fue superior en el grupo tratado con tofacitinib frente al placebo. No se observaron diferencias con respecto a la eficacia en función de la exposición previa a anti-TNF. Este estudio sugiere que el inicio de acción de tofacitinib es rápido, ya que a la semana 2 de tratamiento ya se observaron diferencias frente al grupo placebo ⁽¹⁷⁾.

Tofacitinib ha demostrado buen perfil de seguridad, aunque se observa un aumento en el colesterol LDL y HDL por un mecanismo no explicado, ya que teóricamente solo actúa sobre las JAK que se expresan específicamente en las células del sistema inmune. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio fase 3 para evaluar la eficacia y seguridad de tofacitinib en los pacientes con CU ⁽²⁾.

PF-00547659:

Es un anticuerpo monoclonal anti-MAdCAM-1, que es una molécula de adhesión que se expresa en los vasos sanguíneos intestinales.

En el estudio OPERA, realizado por Sandborn et al, se analizó la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la EC. No se consiguió que la respuesta en la semana 12 fuera estadísticamente superior a la obtenida con placebo, pero al menos en los grupos con mayor inflamación basal el anticuerpo parecía mostrar eficacia ⁽¹⁶⁾.

En el estudio TURANDOT, realizado con pacientes con CU, el anticuerpo mostró eficacia tanto en la respuesta clínica como en la cicatrización mucosa, y fue más eficaz en los pacientes no tratados previamente con anti-TNF, con un cierto patrón dosis-respuesta ⁽¹⁶⁾.

No mostró problemas de seguridad en ninguno de los estudios ⁽¹⁶⁾.

TNF-kinoide:

Es un TNF- α recombinante humano unido a una proteína KLH como transportador ⁽²⁰⁾, cuyo fin es inducir la producción de anticuerpos policlonales neutralizantes contra el TNF por el propio paciente ⁽²⁾. En un estudio en EC moderada a grave se evaluó la eficacia de TNF-kinoide por vía intramuscular frente al placebo. Se observó respuesta clínica en el 78% y remisión clínica en el 50% de los pacientes tratados con TNF-kinoide en la semana 12 ⁽²⁰⁾.

HMPL-004:

Es un componente del extracto de *Andrographis paniculata*. El extracto de esta planta medicinal podría poseer propiedades antiinflamatorias mediante la inhibición de la síntesis de óxido nítrico y de la vía NF- $\kappa\beta$, además de tener un efecto inhibitor de la activación de las células del sistema inmune. HMPL-004 ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de EII y que actualmente está siendo evaluada en estudios fase 3 en EC y CU ⁽²⁾.

Anti- IL-13 e IL-6:

Son citoquinas proinflamatorias que han sido probadas como potenciales dianas terapéuticas en la EII. Hasta la fecha, los resultados de los estudios con fármacos dirigidos contra estas moléculas han sido modestos. En la actualidad se están evaluando nuevas moléculas contra estas citoquinas para el tratamiento de la EII ⁽²⁾.

IL-10, IL-11 e interferón- β :

Son citoquinas antiinflamatorias que han sido evaluadas como posibles tratamientos en los pacientes con EII, pero desafortunadamente, en los estudios llevados a cabo no han demostrado ser útiles en el tratamiento de la EII ⁽²⁾.

MEDI-2070:

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 selectivo de la subunidad p19 la IL-23. Se ha probado su eficacia en un estudio en pacientes refractarios a tratamiento con anti-TNF, mostrando éste mejor respuesta que el placebo en la semana 8, una tasa de remisión numéricamente superior pero sin diferencias significativas y un efecto de reducción de más

del 50% de la calprotectina y la PCR en el 42,4% de los pacientes frente a un 10% del placebo, sin diferencias en efectos adversos ⁽¹⁶⁾.

Etrolizumab:

Es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la subunidad $\beta 7$ de las integrinas $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$ ⁽⁶⁾. El estudio EUCALYPTUS, evaluó su eficacia en CU moderada-grave. El porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión clínica fue significativamente mayor en el grupo de etrolizumab que en el grupo placebo. En la actualidad se están llevando a cabo estudios en fase 3 para confirmar estos prometedores resultados ⁽²⁾.

Vercirón:

Es un inhibidor oral del receptor de la quimioquina 9. Se ha descrito que podría existir una expresión aberrante de este receptor que se expresa en el intestino delgado y en el colon. Ha sido evaluado en un ensayo clínico en pacientes con EC. En la fase de inducción, el porcentaje de respuesta en el grupo tratado con verciron fue significativamente más alto que placebo. En la semana 52, el 47% de los pacientes que recibieron verciron presentaron remisión en comparación con el 31% del grupo placebo. En la actualidad se están llevando a cabo estudios fase 3 para evaluar la eficacia de esta molécula en la EII ⁽²⁾.

Laquinimod:

Es una pequeña molécula sintética que, por un mecanismo no bien identificado, transforma las células T en un fenotipo antiinflamatorio disminuyendo las citoquinas proinflamatorias. En un estudio en fase 2 de búsqueda de dosis los pacientes fueron aleatorizados a recibir laquinimod 0,5; 1; 1,5 o 2 mg al día o placebo durante 8 semanas. Sorprendentemente, los mayores porcentajes de remisión y respuesta se obtuvieron en el grupo de pacientes tratados con la dosis más baja de laquinimod ⁽²⁾.

Masitinib:

Es un inhibidor potente y selectivo de la tirosina kinasa que se dirige al receptor c-kit (expresado en los mastocitos). Los mastocitos del tracto gastrointestinal se localizan en la mucosa y submucosa del tubo digestivo. La activación y proliferación de los mastocitos puede observarse en ciertos procesos, incluida la EII. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio en fase 2 en pacientes con EC ⁽²⁾.

Ozanimod:

Es un inhibidor selectivo del receptor de SP1 (esfingosina-1-fosfato), que regula el tráfico de células inmunológicas. En un ensayo en pacientes con CU, presentado en la DDW 2015 y en la ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), las tasas de remisión, de respuesta y de cicatrización mucosa a las 8 semanas en los pacientes tratados con ozanimod, mostraron con claridad su eficacia en el tratamiento de la CU. Este mecanismo abre una nueva vía de investigación para el tratamiento de la EII ⁽¹⁶⁾.

Mongersen:

Es un nucleótido antisentido dirigido al mediador Smad7, administrado por vía oral. En un ensayo clínico, se observó que se obtenían resultados en solo 2 a 4 semanas y se confirmó una clara eficacia del producto dependiente de la dosis ⁽¹⁶⁾.

Tratamiento con células madre:

Las *stem cells* han emergido como una herramienta terapéutica prometedora en los últimos años. Su capacidad de diferenciación celular, de modulación de la respuesta inmune y su baja inmunogenicidad permiten el empleo de células alogénicas en terapéutica ⁽¹⁷⁾.

El ensayo clínico ASTIC-5 comparó la eficacia del trasplante autólogo de células madre con el tratamiento convencional en la remisión clínica en pacientes con EC refractaria (pacientes con EC activa que hubieran fracasado al menos a 3 fármacos inmunosupresores o biológicos). No se alcanzó el objetivo la remisión clínica durante más de 3 meses sin medicación para la EC y sin ulceraciones en las pruebas de imagen o endoscopia al año de seguimiento, pero sí se logró la remisión endoscópica. En un ensayo clínico, Lightner et al evaluaron el tratamiento con células madre mesenquimales en la EC perianal, para ello incluyeron pacientes con EC que habían fracasado al tratamiento médico y quirúrgico previamente. Se aislaron células madre de tejido graso y se expandieron para su posterior administración en el trayecto fistuloso. A los 6 meses de la aplicación de las células madre mesenquimales, el 86% de los pacientes tenían cicatrización completa de la fístula desde el punto de vista clínico y confirmado mediante resonancia magnética ⁽¹⁷⁾.

El uso de esta terapia en grupos muy refractarios a los tratamientos habituales puede conseguir la remisión en EC y un cambio en su patrón evolutivo, como puede ser la restauración de la respuesta perdida a otros tratamientos ⁽¹⁶⁾.

El procedimiento es muy costoso y complejo, efectuándose en centros especializados. Puede representar una buena opción en el tratamiento de EII sin alternativas ⁽¹⁶⁾.

Trasplante fecal:

Supone un área de investigación de máximo interés. Tras el éxito en el tratamiento de las infecciones graves recidivantes por *Clostridium difficile*, el trasplante fecal se ensayó para el tratamiento de la EII, principalmente de la CU ⁽¹⁶⁾.

En la DDW 2015, se presentó un estudio en el que el grupo experimental era sometido a un trasplante fecal con heces de donantes seleccionados y el grupo control con sus propias heces. Se observaron más remisiones en el grupo experimental, pero sin significación estadística. En los casos en los que se producía respuesta (independientemente del grupo) se apreciaron cambios en la microbiota, aproximándose a la de los pacientes en remisión ⁽¹⁶⁾.

El inconveniente de esta práctica terapéutica es la inespecificidad de las cepas que se transfieren, aunque parece probable que al menos en algunos pacientes, el cambiar la microbiota podría tener un impacto en el curso natural de las EII ⁽¹⁶⁾.

Paramsothy et al, realizaron un ensayo clínico en el que evaluaron la eficacia del trasplante fecal administrado mediante colonoscopia en el día 1 en pacientes con CU grave, después el trasplante fecal se hizo mediante enemas 5 días a la semana durante 8 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzó la remisión libre de esteroides fue del 27% en los tratados con trasplante fecal frente al 8% en los que recibieron placebo. No hubo diferencias en cuanto a efectos adversos entre los dos grupos. Se concluye que el trasplante fecal intensivo es efectivo en la inducción de la remisión clínica y endoscópica en CU activa refractaria ⁽¹⁷⁾.

CONCLUSIONES

Los fármacos biológicos han demostrado ser una buena opción para el tratamiento de aquellos pacientes refractarios a terapias convencionales. A pesar de esto, se dan casos de pacientes que pierden respuesta o desarrollan anticuerpos contra estos fármacos. Por esta razón, sería conveniente el desarrollo de nuevas terapias dirigidas a diferentes dianas terapéuticas con el fin de obtener un mecanismo de acción más específico y un efecto más local en el órgano diana. Por último, los próximos estudios deberán ir dirigidos a identificar factores predictores de respuesta a los distintos fármacos biológicos, con el fin de seleccionar de forma personalizada la mejor alternativa terapéutica para cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G. Enfermedad inflamatoria intestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP. Páginas 151-160.
2. Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2016; 39(6): 411-423.
3. Jasinski DC, Tanzi MN, Lagomarsino G, López C, Iglesias C. Enfermedad inflamatoria intestinal. Arch Pediatr Urug. 2004; 75(1): 74-77.
4. Yamamoto-Furusko JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. Revista de Gastroenterología de México. 2017; 82(1): 46-84.
5. Pérez C, Puebla A, Miján A. Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp. 2008; 23(5): 417-427.
6. Aceituno M, Zabana Y, Esteve M. Tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa. Gastroenterol Hepatol. 2014; 37 (8): 471-479.
7. Nos P. Nuevos tratamientos y aproximaciones diagnósticas en la colitis ulcerosa. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29 (Supl 3): 52-56.
8. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Sulfasalazina. Consultado el 20 de noviembre de 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39681/FT_39681.html
9. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Mesalazina. Consultado el 20 noviembre de 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/78448/FT_78448.html
10. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Prednisona. Consultado el 5 de diciembre de 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/47863/FT_47863.html
11. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Azatioprina. Consultado el 5 de diciembre de 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/50043/FT_50043.html
12. Nos P, Aguas M. Tratamiento médico de la colitis ulcerosa. Medicine. 2012; 11(5): 272-283.
13. Chaparro M, Gisbert JP. Actualización del tratamiento médico de la enfermedad de Crohn. Medicine. 2012; 11(5): 284-292.
14. Gomollón F, Sans M. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Sección 4: intestino delgado y colon. 443-458.
15. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Infliximab. Consultado el 13 de diciembre de 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/113854001/FT_113854001.pdf
16. Gomollón F. Tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales. Gastroenterol Hepatol. 2015; 38 (Supl 1): 13-19.
17. Chaparro M. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: lo nuevo de la Digestive Disease Week 2016. Gastroenterol Hepatol. 2016; 39(Supl 1): 20-28.
18. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Adalimumab. Consultado el 13 de diciembre de 2017. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/03256001/FT_03256001.pdf
19. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Golimumab. Consultado el 8 de enero de 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/109546005/FT_109546005.pdf
20. Yamamoto-Furusko JK. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revista de Gastroenterología de México. 2012; 77(Supl 1): 39-41.
21. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Ustekinumab. Consultado el 8 de enero de 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/108494005/FT_108494005.pdf
22. AEMPS [Internet]. CIMA. Ficha Técnica-Tofacitinib. Consultado el 10 de enero de 2018. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html