

# Terapia biológica en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

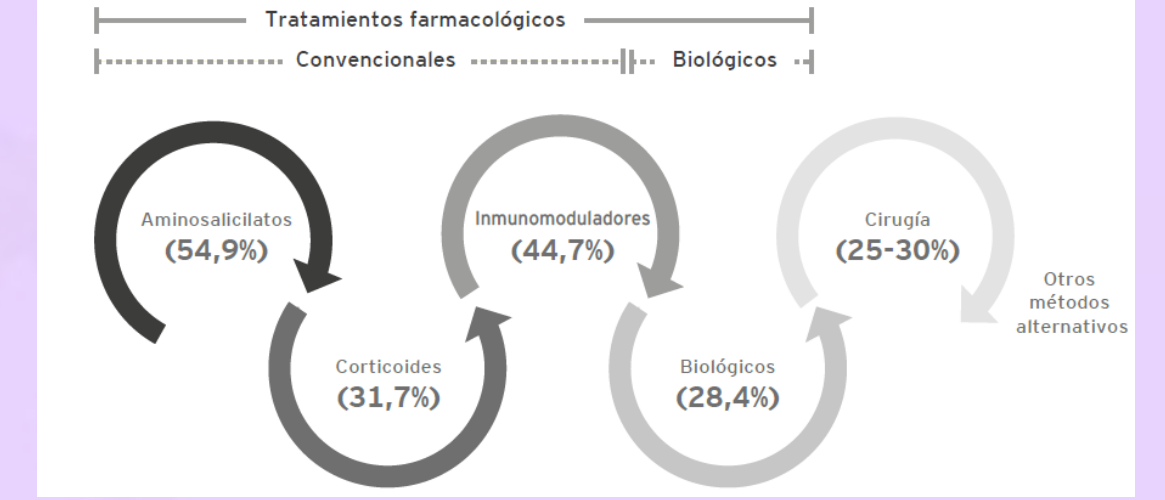
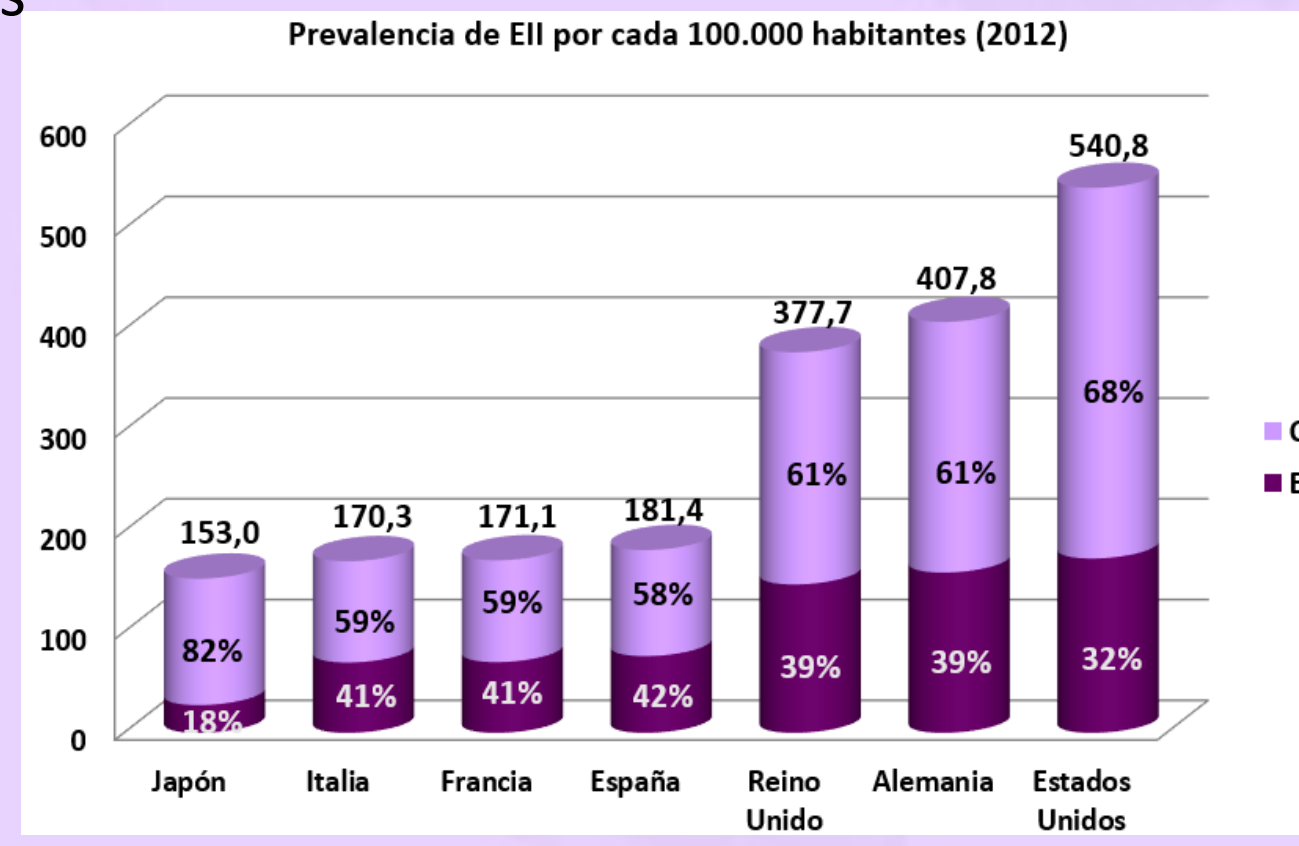


Autora: Elisa Garrido Huéscar

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende patologías caracterizadas por la inflamación crónica y recidivante de la mucosa intestinal de etiología desconocida. La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las dos principales manifestaciones, cada una de ellas con diferentes formas de expresión clínica o fenotipos. Su etiopatogenia no está bien establecida, aunque se sabe que influyen factores genéticos y ambientales, la mayoría relacionados directa o indirectamente con desequilibrios del sistema inmune

La incidencia de EII va en aumento, siendo su prevalencia mayor en países más industrializados. La estrategia terapéutica actual incluye terapia convencional (aminosalicilatos y corticoides para inducción de remisión, e inmunomoduladores para el mantenimiento), y la terapia biológica.



	Enfermedad de Crohn (EC)	Colitis Ulcerosa (CU)
<b>Extensión</b>	Segmentaria, en el íleo	Continua, en recto y colon
<b>Síntomas</b>	Sistémicos, diarrea de mayor volumen	Rectorragia, diarrea más frecuente
<b>Histología</b>	Trasmural	Limitada a la mucosa

## OBJETIVOS

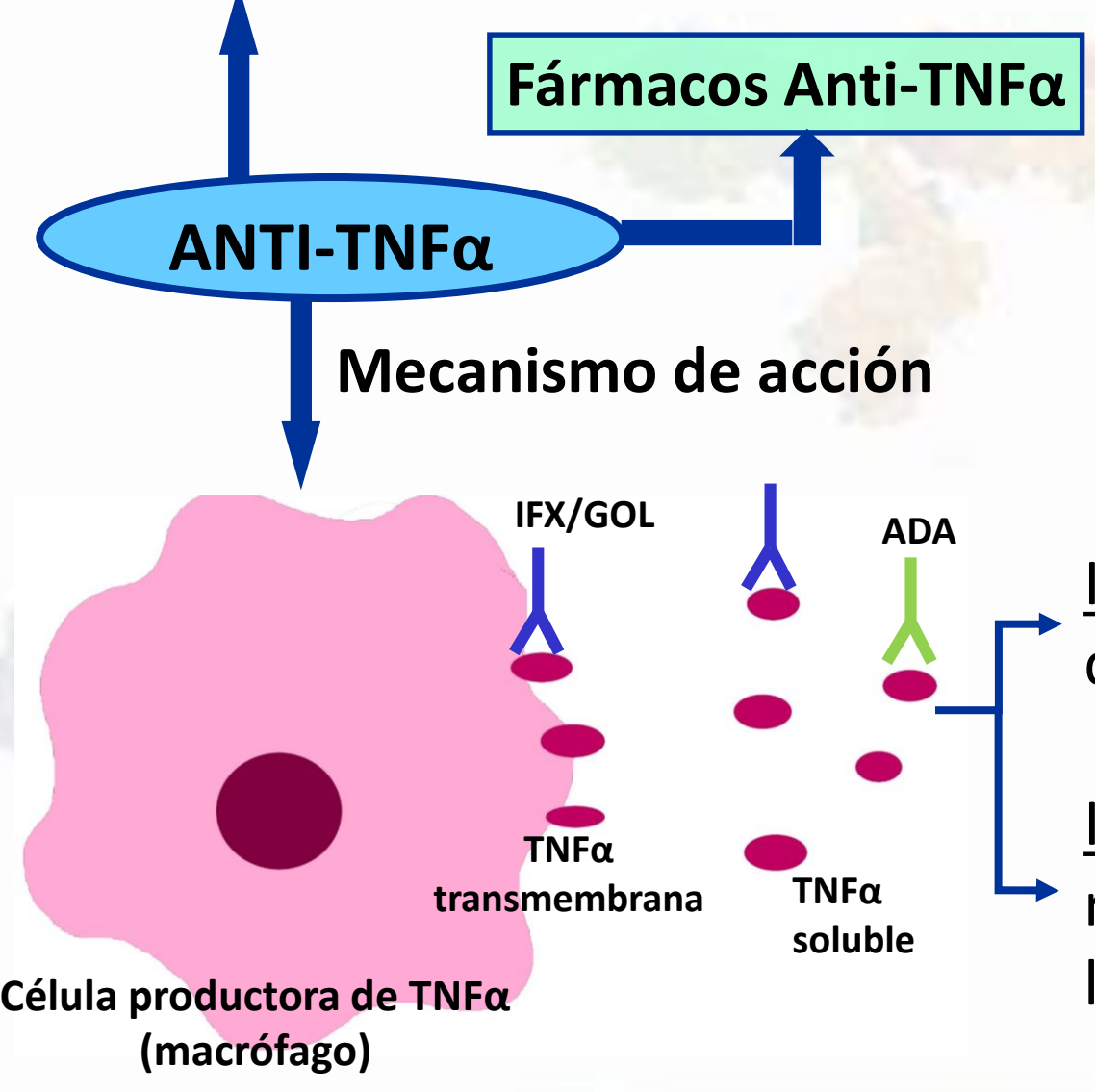
- ✓ Realizar una revisión bibliográfica de las opciones terapéuticas biológicas existentes actualmente y en fase de desarrollo para el manejo de la EII.
- ✓ Conocer su estado de aprobación e indicaciones, y los estudios que evalúan su eficacia y seguridad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han empleado artículos científicos recogidos en las bases de datos: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Académico* y *MedLine*, así como manuales especializados de EEII y consensos de manejo de la enfermedad establecidos por la *European Crohn and Colitis Organisation* (ECCO) y la *Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* (SEFH). Para conocer el estado de aprobación y las indicaciones, se han consultado las fichas técnicas en el CIMA (Centro de Información de Medicamentos) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), así como la página web de la *European Medicines Agency* (EMA) y la *Food and Drugs Administration* (FDA).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**¿Qué es el TNF $\alpha$ ?**  
Citoquina proinflamatoria que coordina la respuesta inmune frente a infecciones. Se libera en exceso en la EII.

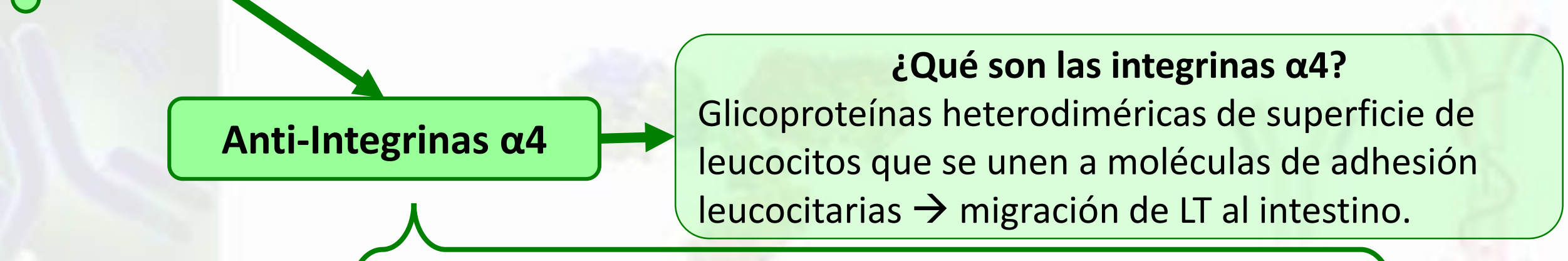


- Infliximab (IFX):** Anticuerpo (Ac) monoclonal quimérico humano-murino, se une a forma soluble y transmembrana del TNF $\alpha$
- Adalimumab (ADA):** Ac humano (IgG1). Sólo se une a la forma soluble de TNF $\alpha$ , no a la linfotoxina.
- Golimumab (GOL):** Ac monoclonal transgénico (IgG1). Se une a ambas formas de TNF $\alpha$

**Inhibición de TNF $\alpha$  transmembrana:** inducción de apoptosis de células inflamatorias.  
**Inhibición de TNF $\alpha$  soluble:** impide su unión a receptores R1 y R2  $\rightarrow$  modulación a la baja de la respuesta inflamatoria.

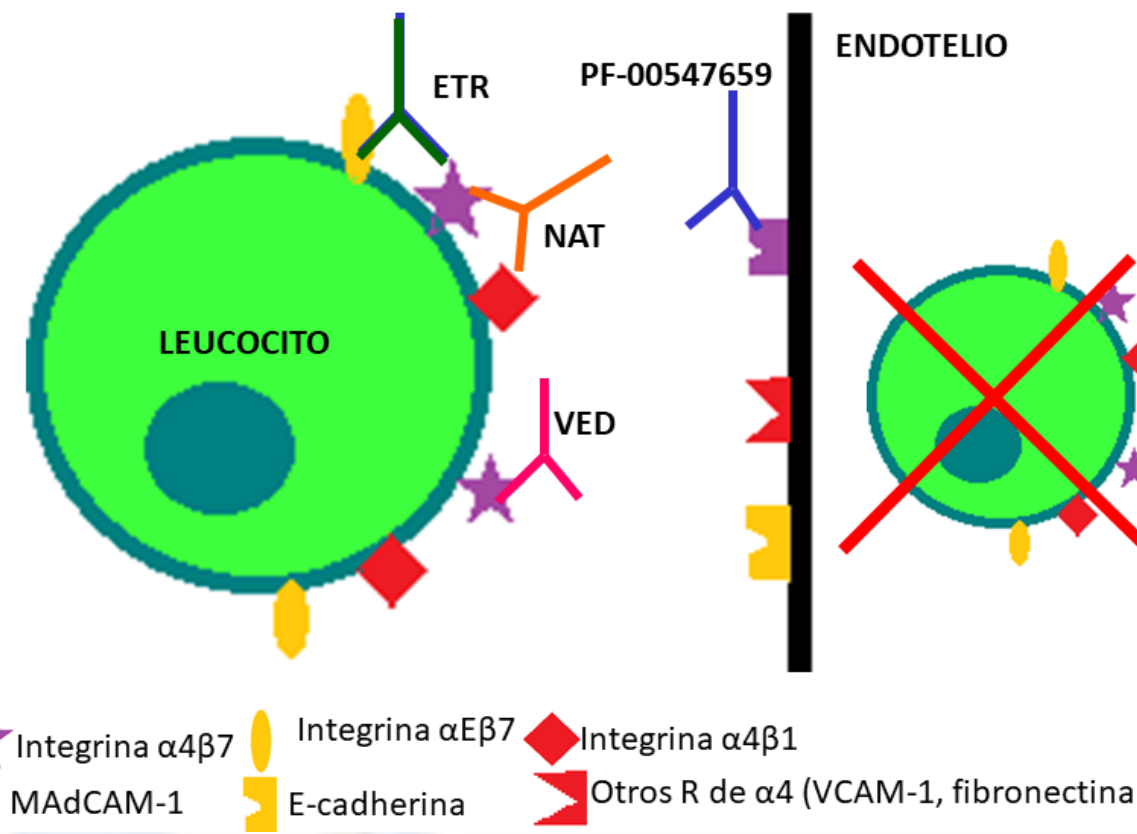
	Nombre comercial	Indicación	Vía administración	Ensayos clínicos
<b>IFX</b>	Inflixtra®, Flixabi®, Remsima®	EC y CU moderada a grave	Perfusión intravenosa	ACCENT I y II ACT 1 y 2
<b>ADA</b>	Humira®	EC y CU moderada a grave	Subcutánea	CLASSIC I y II; EXTEND
<b>GOL</b>	Simponi®	CU sólo en adultos	Subcutánea.	PURSUIT-SC induction PURSUIT-SC maintenance

### INHIBIDORES DE LA MIGRACIÓN DE LEUCOCITOS (LT)



- Alicaforsen (ALF):** Oligonucleótido antisentido. Se une al mRNA de ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular). Disminuye reclutamiento y migración de LT al intestino.
- Anti-Integrinas  $\alpha 4$ :** Glicoproteínas heterodiméricas de superficie de leucocitos que se unen a moléculas de adhesión leucocitarias  $\rightarrow$  migración de LT al intestino.

- Natalizumab (NAT):** Ac IgG4. Se une a los heterodímeros  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha 4\beta 1$
- Vedolizumab (VED):** Ac IgG1 que se une selectivamente a  $\alpha 4\beta 7$   $\rightarrow$  se evita EMP
- Etolizumab (ETR):** Ac IgG1. Se une selectivamente a  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$   $\rightarrow$  se evita EMP



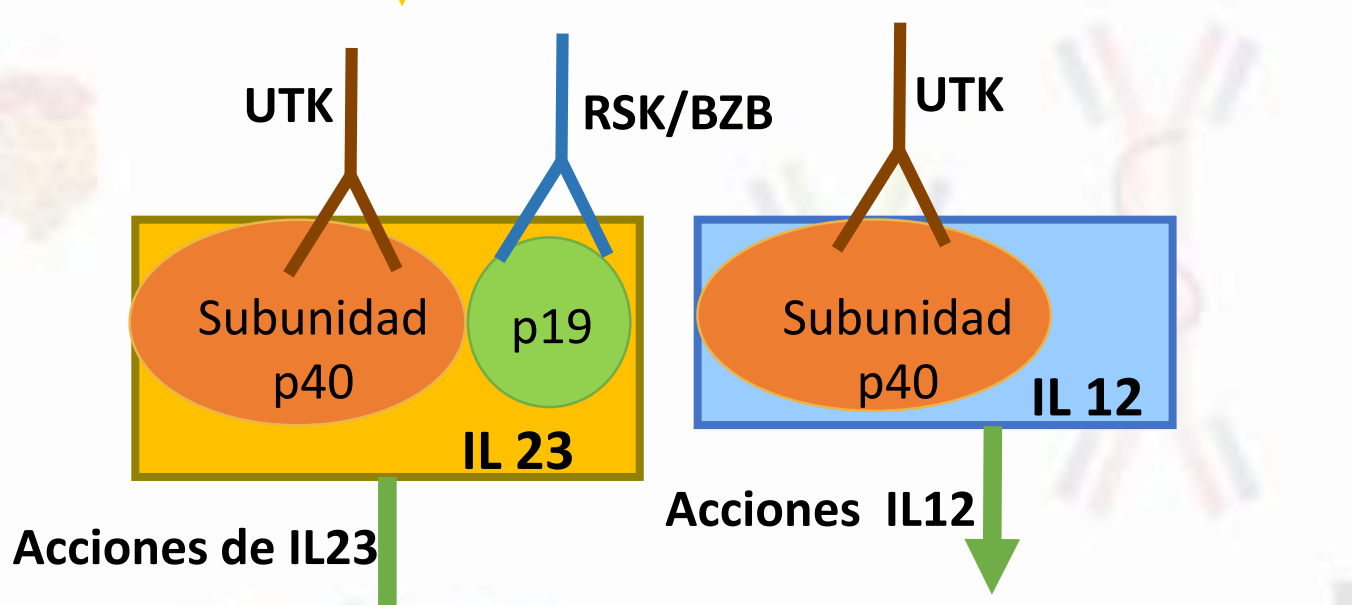
$\alpha 4\beta 1$  se expresa en LT que migran a SNC: su bloqueo provoca encefalopatía multifocal progresiva (EMP) por reactivación del virus de John Cunningham  $\rightarrow$  se retira la indicación de NAT para EII.  
 $\alpha 4\beta 7$  se expresa en LT que migran a mucosa intestinal.  
 $\alpha E\beta 7$  se expresa en LT que migran a mucosas.  
MAdCAM-1: media la migración de LT al intestino.  
PF-00547659 (PF): Ac monoclonal con MAdCAM-1 como ligando: al inhibirlo, impide la migración de LT.

	Fase estudio	Indicación	Vía administración	Ensayos
<b>NAT</b>	Suspendido (Tysabri®)	Esclerosis Múltiple (aprobado)	Perfusión	ENACT 1 y 2 ENCORE
<b>VED</b>	Aprobado (Entyvio®)	EC y CU	Perfusión	GEMINI I, II y III
<b>ETR</b>	Fase III	EC y CU	Subcutánea	EUCALYPTUS
<b>PF</b>	Fase III	EC y CU	Subcutánea	TURANDOT
<b>ALF</b>	Fase III	Reservoritis crónica (huérfano)	Enema	Desconocido (grupo: Van Deventer, S.J.H)

### ANTI INTERLEUCINAS (IL) PROINFLAMATORIAS

**Fontolizumab (FTZ):** Ac frente al interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Inhibe esta citoquina proinflamatoria, evitando que active células del sistema inmune y debilite el epitelio intestinal.

- Ustekimumab (UTK):** Ac IgG1 dirigido frente a subunidad p40 común a IL23 e IL12
- Risankizumab (RSK) y brazikumab (BZB):** Ac (IgG1 e IgG2 respectivamente) dirigidos frente a subunidad p19, única en IL23



- ⊗ Activación vía inflamatoria Th17
- ⊗ Inducción de otras citoquinas proinflamatorias
- ⊗ Inhibición respuestas regulatorias del intestino frente a LT
- ⊗ Activación vía inflamatoria Th1
- ☑ Al unirse, los Ac inhiben estas funciones de las IL

	Fase estudio	Ensayos	Indicaciones
<b>UTK</b>	Aprobado (Stelara®)	UNITI 1, 2 y 3	Todos indicados para EC. Todos se administran en perfusión en dosis de inducción y vía subcutánea en el mantenimiento (FTZ solo perfusión).
<b>RSK</b>	Fase II	NCT02031276	
<b>BZB</b>	Fase II	NCT01714726	
<b>FTZ</b>	Fase II	Desconocido (grupo: Hommes, D.W)	

### PAPEL DEL FARMACÉUTICO

- + Enfermedad crónica  $\rightarrow$  seguimiento farmacoterapéutico para alcanzar los resultados de salud previstos e implicar al paciente en su enfermedad y tratamiento.
- + Detección de errores de medicación y efectos adversos  $\rightarrow$  disminución de ingresos en hospital.
- + Ámbito hospitalario  $\rightarrow$  guías farmacoterapéuticas y validación de tratamiento al alta.
- + Educación en hábitos higiénicos y dietéticos  $\rightarrow$  mejora de calidad de vida.

## CONCLUSIONES

- $\Rightarrow$  La terapia biológica ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la EII.
- $\Rightarrow$  La relación beneficio/ riesgo es muy favorable, siendo los efectos adversos mas comunes malestar general (síndrome pseudogripal) en la zona de inyección.
- $\Rightarrow$  Todos excepto alicaforsen se administran vía parenteral: gran esperanza avance, existiendo un campo en el desarrollo de formas de administración oral.
- $\Rightarrow$  Se necesita un conocimiento mayor de la etiopatogenia de la enfermedad para desarrollar terapias más dirigidas y, como fin último, curativas.
- $\Rightarrow$  Criterio de elección entre fármacos principalmente por eficiencia: interesaría hacer ensayos comparativos y tener en cuenta el estilo de vida del paciente (subcutánea para edad laboral  $\rightarrow$  administración en casa  $\rightarrow$  menor absentismo).

## BIBLIOGRAFÍA

- Galland L. Enfermedad inflamatoria intestinal. Medicina integrativa. 2009. 535-549 p.
- Chaparro M, Gisbert JP. Nuevas moléculas en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. SEGO; 2015;39(6):411-23.
- Rogler G, Luc B, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways. Swiss Med Wkly. 2018;148(1112):w14599.
- Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. Clin Immunol. 2018;(Cd).
- Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. Scand J Gastroenterol. 2017;52(9):923-31.