

Terapia biológica en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

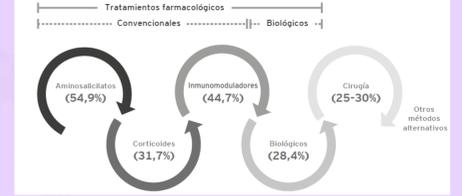
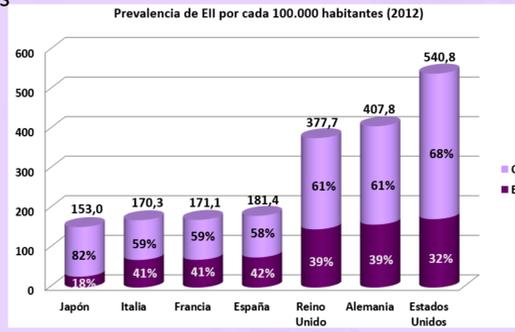


Autora: Elisa Garrido Huéscar

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)
Extensión	Segmentaria, en el íleo	Continua, en recto y colon
Síntomas	Sistémicos, diarrea de mayor volumen	Rectorragia, diarrea más frecuente
Histología	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

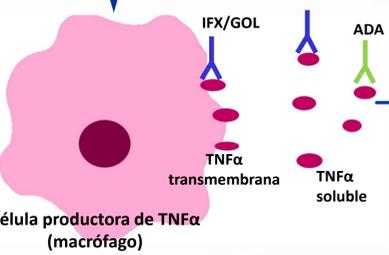
Se han empleado artículos científicos recogidos en las bases de datos: *PubMed*, *ScienceDirect*, *Google Académico* y *MedLine*, así como manuales especializados de EEII y consensos de manejo de la enfermedad establecidos por la *European Crohn and Colitis Organisation* (ECCO) y la *Sociedad Española 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 α ?
Citoquina proinflamatoria que coordina la respuesta inmune frente a infecciones. Se libera en exceso en la EII.

Fármacos Anti-TNF α

ANTI-TNF α
Mecanismo de acción



Infliximab (IFX): Anticuerpo (Ac) monoclonal quimérico humano-murino, se une a forma soluble y transmembrana del TNF α

Adalimumab (ADA): Ac humano (IgG1). Sólo se une a la forma soluble de TNF α , no a la linfotoxina.

Golimumab (GOL): Ac monoclonal transgénico (IgG1). Se une a ambas formas de TNF α

Inhibición de TNF α transmembrana: inducción de apoptosis de células inflamatorias.

Inhibición de TNF α 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
IFX	Inflixtra®, Flixabi®, Remsima®	EC y CU moderada a grave	Perfusión intravenosa	ACCENT I y II ACT 1 y 2
ADA	Humira®	EC y CU moderada a grave	Subcutánea	CLASSIC I y II; EXTEND
GOL	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

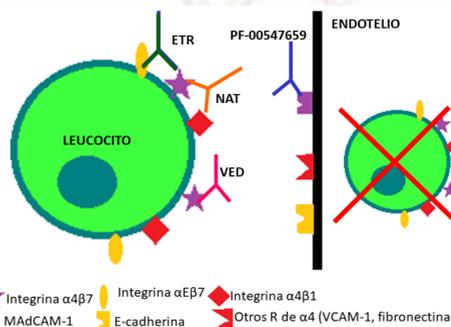
Anti-Integrinas $\alpha 4$

¿Qué son las 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
NAT	Suspendido (Tysabri®)	Esclerosis Múltiple (aprobado)	Perfusión	ENACT 1 y 2 ENCORE
VED	Aprobado (Entyvio®)	EC y CU	Perfusión	GEMINI I, II y III
ETR	Fase III	EC y CU	Subcutánea	EUCALYPTUS
PF	Fase III	EC y CU	Subcutánea	TURANDOT
ALF	Fase III	Reservoritis crónica (huérfano)	Enema	Desconocido (grupo: Van Deventer, S.J.H)

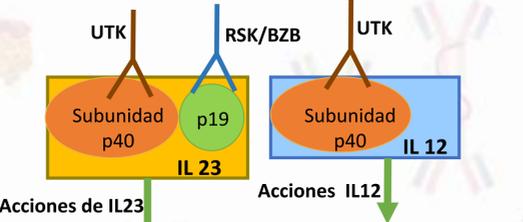
ANTI INTERLEUCINAS (IL) PROINFLAMATORIAS

Fontolizumab (FTZ): Ac frente al interferón γ (IFN- γ). 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

Mecanismo de acción



- ⊗ 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
UTK	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).
RSK	Fase II	NCT02031276	
BZB	Fase II	NCT01714726	
FTZ	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.