



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO:
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL MEDIANTE
TERAPIA BIOLÓGICA**

Autores: González Cofrade, L; Sánchez Ortiz, S.

Tutor: D^a Pilar Gómez-Serranillos Cuadrado.

Convocatoria: Junio 2017.

RESUMEN

La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis ulcerosa (CU) constituyen la denominada Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Los objetivos del tratamiento son controlar la enfermedad activa, mantener la remisión a largo plazo y evitar complicaciones. El tratamiento de estas enfermedades ha avanzado en los últimos años, gracias a lo cual se dispone de alternativas a los fármacos convencionales. Dentro de dichas alternativas se encuentran los tratamientos biológicos, objeto de estudio de este trabajo mediante una revisión bibliográfica de estudios publicados. Los tratamientos biológicos van dirigidos contra diferentes factores inmunológicos e inflamatorios implicados en la enfermedad. Los más utilizados en la práctica clínica son infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab, otros siguen en estudio. Además están en investigación nuevas técnicas como el uso de células madre y microARN. El tratamiento de la EII es un campo de investigación en constante crecimiento y con resultados alentadores para un futuro.

Palabras clave: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, Tratamiento Biológico, infliximab, adalimumab, vedolizumab.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal es una afección crónica que cursa con inflamación y daño a nivel del tracto gastrointestinal (GI), en la que se intercalan periodos de inactividad o remisión con periodos de mayor actividad o brotes, y cuyas presentaciones de mayor prevalencia e incidencia son la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU). Ambas patologías son muy similares en lo que a síntomas, factores de riesgo y tratamiento se refieren; pero difieren, principalmente, en el lugar donde se produce la inflamación. En la CU la lesión inflamatoria afecta únicamente al intestino grueso o colon; mientras que en la EC se puede ver afectada cualquier parte de tracto GI, desde la boca hasta el ano⁽¹⁾. Se trata de patologías de tendencia creciente, especialmente en los países más desarrollados; predominando la CU frente a la EC.

Europa Occidental y Norte América son las zonas con mayores tasas de prevalencia e incidencia, siendo los países asiáticos, latinoamericanos y los de Europa Oriental los de niveles más bajos⁽²⁾. Se observa un gradiente decreciente norte-sur en la prevalencia de estas patologías; asociada tradicionalmente al mayor nivel de desarrollo. En España, las tasas de

prevalencia e incidencia también han aumentado en los últimos años, aunque siguen siendo inferiores a las recogidas en EEUU o en el norte de Europa ⁽²⁾⁽³⁾.

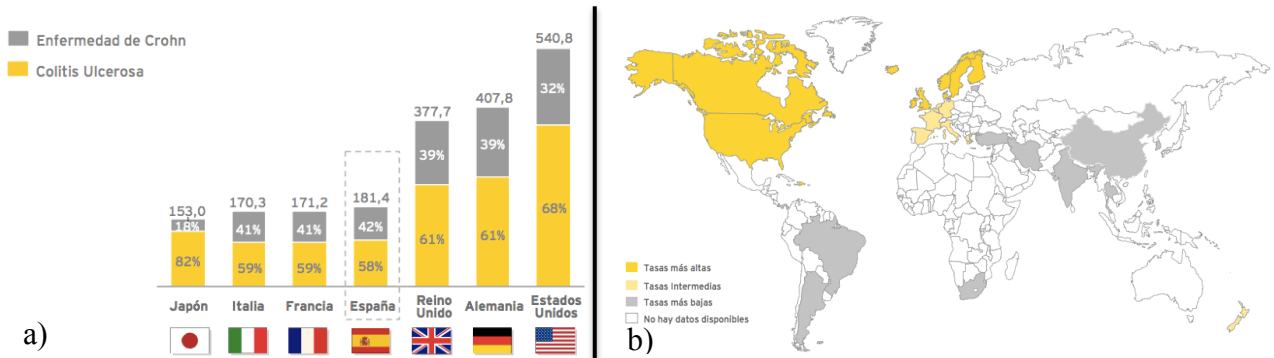


Figura 1a: Prevalencia de la EII en los cinco principales países Europeos, Estados Unidos y Japón (por cada 100.000 habitantes)⁽²⁾⁽⁴⁾. Figura 1b: Incidencia y Prevalencia combinada de la EII en el mundo⁽²⁾.

Aunque se trata de una enfermedad idiopática, se considera el resultado de la interacción entre ciertos factores etiológicos como son la predisposición genética, una alteración en el sistema inmune y factores ambientales y microbianos; que provocan la activación crónica y exacerbada de las respuestas inmunitarias a nivel de la mucosa intestinal⁽⁵⁾.

La EII se da en individuos genéticamente predispuestos a sufrir una respuesta anormal de su SI frente a antígenos intraluminales inocuos; no hay tolerancia inmunológica⁽⁶⁾. Se ha visto una mayor incidencia de EC en pacientes que presentan mutaciones en el gen NOD2/CARD15, que se expresa en el epitelio intestinal y es responsable de la defensa frente a patógenos entéricos; y asociación según polimorfismo del TLR⁽⁷⁾. A esto se le suma factores ambientales, encontrando factores de riesgo como las condiciones higiénicas, dieta, tabaco, uso excesivo de ciertos medicamentos o infecciones previas por patógenos entéricos; y factores protectores como apendicetomía, lactancia materna y niveles óptimos de vitamina D⁽²⁾. Todos estos factores llevarían a una respuesta anormal de los linfocitos T contra la flora entérica en dichos individuos susceptibles genéticamente, lo que produciría la inflamación intestinal. La sobreexpresión de receptores TLR podría provocar una alteración en el reconocimiento de la flora propia, conllevando la activación incontrolada de citoquinas proinflamatorias, de linfocitos Th1, la liberación de mediadores de inflamación como el TNF- α , y la producción exagerada de anticuerpos, culminando en la destrucción del epitelio⁽⁷⁾⁽⁸⁾.

Ambas presentaciones de la EII cursan con alternancia entre fases de remisión o ausencia de síntomas y periodos de brotes, en los que aparecen los síntomas, cuya severidad dependerá del grado de inflamación. Entre los más comunes destacan diarrea, dolor

abdominal, fatiga y tenesmo; pueden aparecer manifestaciones extraintestinales de carácter reumatológico, dermatológico, oftalmológico o hepático. Aunque la EC y la CU comparten muchas de las manifestaciones clínicas nombradas, difieren en otras como las lesiones anales o el dolor abdominal, poco frecuentes en CU.

Los brotes se agrupan en tres categorías según intensidad: leves, moderados y graves, con una distribución de aproximadamente 50%, 35% y 15% de los casos, respectivamente, en la práctica clínica⁽²⁾.

El diagnóstico de la EII suele ser complejo y tardío, especialmente en EC. Ante la sospecha de un posible caso, se valorará la historia clínica y se procederá a la exploración física. Ambas permiten sospechar un diagnóstico y establecer las exploraciones complementarias necesarias (pruebas de laboratorio o análisis clínicos, de imagen, endoscópicas y de anatomía patológica)⁽⁹⁾.

El principal objetivo de los tratamientos para la EII es inducir la remisión y una vez conseguida, mantenerla, evitando recidivas y consiguiendo la curación de la mucosa⁽²⁾.

El tratamiento que se establece dependerá de la localización, tipo (inflamatoria, estenosante, fistulizante), extensión y curso de la enfermedad, con cambios y adaptaciones según la respuesta del paciente. En función del objetivo, distinguimos entre una terapia de inducción de la remisión o bien de mantenimiento (figura 2a).

Actualmente se comienza para inducir la remisión con tratamientos convencionales, antes de comenzar con fármacos nuevos cuya tolerancia no está tan establecida⁽¹¹⁾. Los tratamientos convencionales utilizados en inducción son aminosalicilatos y esteroides; mientras que se recurre a los inmunomoduladores para el mantenimiento.

Los aminosalicilatos son fármacos antiinflamatorios utilizados en los casos más leves. Los más empleados son mesalazina y sulfasalazina, en formas locales u orales. Se trata del grupo de fármacos que se administra a un mayor número de pacientes (55%, figura 2b). No se utilizan en el mantenimiento de la remisión en EC, pero sí en CU.

Los esteroides se usan únicamente en la inducción de la remisión, nunca en mantenimiento, ya que tienen efectos adversos importantes; su función es inmunosupresora y antiinflamatoria. Se emplean de forma local o sistémica en función de la gravedad. En formas leves se administra budesonida vía rectal, mientras que los casos más graves o refractarios requieren el uso de formas sistémicas de prednisona (oral o intravenosa). Las situaciones de corticorrefractoriedad y corticodependencia durante la inducción de la remisión son indicación de tratamiento biológico, inmunosupresor o quirúrgico⁽¹²⁾.

Los inmunosupresores pertenecen al tratamiento convencional de mantenimiento. Dentro de estos se emplean los tiopurínicos, como azatioprina y 6-mercaptopurina, que previenen la proliferación de células involucradas en la respuesta inmune. Otros son los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), que inhiben la transcripción de genes de interleucinas proinflamatorias y el gen del TNF α . En recurrencias o intolerancia a azatioprina, aunque se suele recurrir cada vez más a los tratamientos biológicos, se puede optar por metotrexato, con propiedades de antimetabolito y antiinflamatorias⁽¹¹⁾.

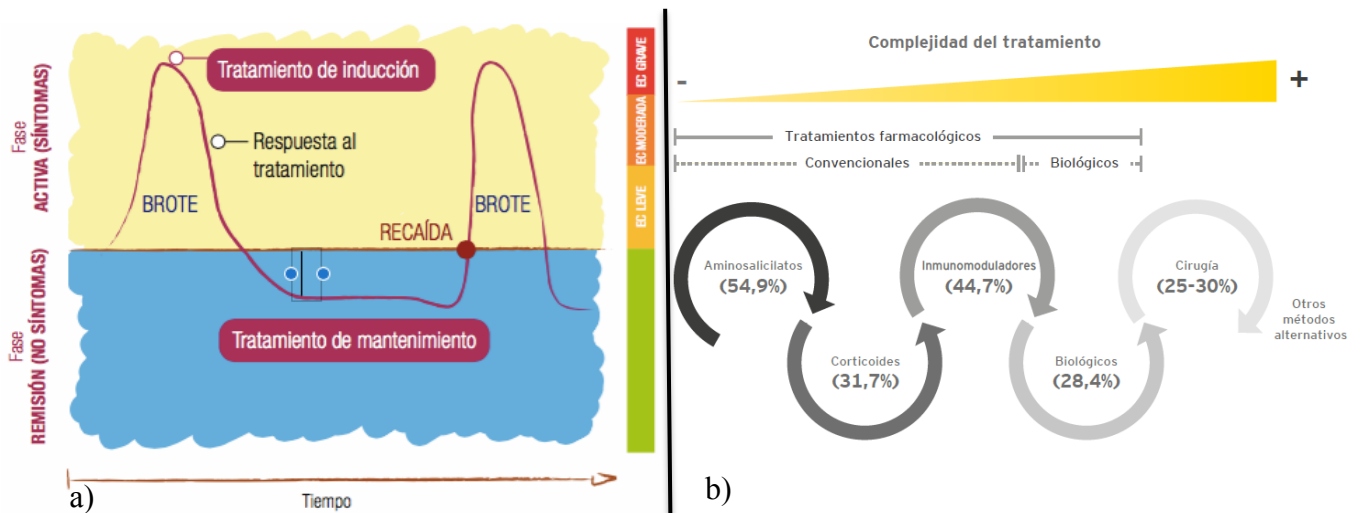


Figura 2a: Esquema del tipo de tratamiento a utilizar en función de la fase presente de la enfermedad⁽⁹⁾. Figura 2b: Porcentajes de los tratamientos utilizados en la EII⁽²⁾.

En ¼ de pacientes se desarrollan intolerancias a inmunosupresores por reacciones de hipersensibilidad o por toxicidad, por lo que es necesario una alternativa en el mantenimiento de la remisión de la EII: los tratamientos biológicos.

OBJETIVOS

El objetivo propuesto en este trabajo es realizar una revisión bibliográfica con el fin de conocer la batería de tratamientos biológicos de los que se dispone en la actualidad para combatir las diferentes formas de la EII, cuáles de ellos están aprobados y bajo qué indicación, cuáles se encuentran en estudio y qué terapias novedosas existen o se están desarrollando para el tratamiento de esta patología. Asimismo, se pretende dar una visión sobre el papel que desempeña el farmacéutico en el proceso asistencial de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica entre 2005 y la actualidad, revisándose más de 30 artículos científicos en las bases de artículos PubMed, ScienceDirect, Medline y

Google Académico y de bases de revistas científicas como Elsevier; las palabras claves utilizadas han sido: Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa, terapia biológica, anticuerpos monoclonales...

Además, para obtener información exhaustiva de cada anticuerpo monoclonal y conocer su estado de aprobación/comercialización en España, se han consultado las fichas técnicas a través de la sección CIMA (Centro de Información de Medicamentos) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); así como la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para conocer su situación a nivel Europeo.

Como material adicional de apoyo se han utilizado páginas web como la del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), del National Institute of Diabetes and Digestives and Kidney Diseases o de la Unidad de Atención Crohn-Colitis (UACC) del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona; además de libros y revistas especializados en Gastroenterología y Hepatología.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los avances en el conocimiento de la inmunología de la EII han permitido el desarrollo de conceptos terapéuticos nuevos dirigidos a factores efectores de la enfermedad, como son el factor de necrosis tumoral ($TNF\alpha$), moléculas de adhesión, integrinas, interferón o células T, que contribuyen al proceso inflamatorio que tiene lugar. Estas nuevas terapias constituyen el denominado tratamiento biológico de la EII y están indicadas para casos más graves o en aquellos en los que han fracasado las terapias convencionales. Se administran a aproximadamente un 30% de los pacientes. Suponen alto impacto económico en el sistema sanitario pero han contribuido notablemente a la reducción de hospitalizaciones y complicaciones que hubiesen requerido de cirugía si no se hubiesen empleado.

En función del factor contra el que van dirigido, las terapias biológicas se clasifican en:

1. ANTICUERPOS ANTI- $TNF\alpha$:

Anticuerpos dirigidos frente al factor de necrosis tumoral, $TNF\alpha$, una citoquina proinflamatoria e inmunoreguladora producida por macrófagos, linfocitos T activados, monocitos y mastocitos de la mucosa intestinal. Sus niveles se encuentran muy elevados en suero, orina y mucosa de pacientes con EII. La liberación de $TNF\alpha$ produce liberación de óxido nítrico en el endotelio vascular generando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de linfocitos T y

B. Promueve también la transcripción de genes implicados en inflamación y genera apoptosis de las células epiteliales intestinales. Tiene, por tanto, un papel importante dentro del proceso inflamatorio, por lo que su neutralización con anticuerpos frenará dicho proceso.

Hasta el momento tres agentes biológicos anti-TNF han sido aprobados para el tratamiento de la EII: infliximab, adalimumab y golimumab.

1.1. Infliximab (Flixabi[®], Inflectra[®], Remicade[®], Remsima[®])

Anticuerpo monoclonal quimérico humano derivado de ratón que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la transmembranosa del TNF α . Bloquea la interacción con sus receptores y neutraliza su actividad. Además, fija complemento, favorece la citotoxicidad mediada por anticuerpos e induce apoptosis en las células T activadas⁽⁶⁾.

Fue el primer agente anti-TNF α que demostró su eficacia en la EC y fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento y por la FDA para su tratamiento. Los ensayos ACENT I y ACENT II demostraron la eficacia del fármaco, el perfil de seguridad, las dosis y la pauta más idónea de administración para el tratamiento de la EC. 573 pacientes recibieron una infusión intravenosa de infliximab. Se evaluó la respuesta clínica con el índice CDAI (índice de actividad de la EC), considerando respuesta clínica la disminución de más o igual a 70 puntos. El 58% de los pacientes cumplieron este criterio y fueron repartidos al azar en tres grupos: placebo en las semanas 2, 6, y 8; 5 mg/Kg de infliximab con la misma frecuencia; o 5 mg/Kg de infliximab en semanas 2,6 y 10. Se continuó el tratamiento durante 46 semanas. En la semana 30, 21% de los pacientes del grupo placebo, 39% del grupo 2 y 45% del grupo 3 se mantenían en remisión, lo que resultó significativo. Además se observó que en los pacientes del grupo 2 y 3 se había conseguido suprimir la toma de esteroides y disminuir el número de hospitalizaciones y cirugías. El ACENT II demostró eficacia de infliximab en el tratamiento de la EC fistulizante. Los estudios que demostraron su eficacia en el tratamiento de la CU fueron ACT 1 Y 2. En el primero se seleccionaron pacientes refractarios o intolerantes a esteroides e inmunosupresores, y el segundo también incluyó refractariedad o intolerancia a aminosalicilatos. Se observó con el uso de este agente remisión clínica, endoscópica y disminución de la dosis de esteroides⁽¹³⁾.

En la actualidad se utiliza para terapia de mantenimiento, tanto en EC como CU, en pacientes refractarios o intolerantes al uso de inmunosupresores, aunque en casos graves en los que no se haya conseguido remisión con aminosalicilatos o corticosteroides, también puede utilizarse en inducción de la remisión. Se administra vía perfusión intravenosa, con una dosis de inducción de 5mg/kg, repetida a las 2 y 6 semanas, y cada 8 semanas para mantenimiento, en ambas formas de EII.

Generalmente es bien tolerado, pero puede dar efectos secundarios graves como reacciones infusionales agudas y de hipersensibilidad retardada, riesgo aumentado de linfomas, reactivación de tuberculosis latente, o insuficiencia cardíaca. Además, un subgrupo de pacientes desarrollan anticuerpos frente a infliximab (ATI), lo cual se relaciona con una pérdida de respuesta al tratamiento. Se ha demostrado que el uso de infliximab en combinación con inmunosupresores como la azatioprina disminuye la posibilidad de desarrollar ATI, pero aumenta el riesgo de linfomas e infecciones oportunistas⁽¹¹⁾. Estos problemas han llevado al desarrollo de nuevos fármacos anti TNF α .

1.2. Adalimumab (Humira[®])

Anticuerpo monoclonal recombinante humano de tipo IgG1, con alta especificidad y afinidad por la forma soluble y transmembranosa del TNF α . Neutraliza su función al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular, frenando el proceso inflamatorio promovido por este factor, incluidos cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria⁽¹⁵⁾. También fija el complemento, favorece la citotoxicidad mediada por anticuerpos y produce apoptosis en células T activadas⁽⁶⁾.

El ensayo CLASSIC-I demostró su eficacia en pacientes con EC vírgenes a terapia anti-TNF α . Con el estudio GAIN se hizo en pacientes sin respuesta o intolerantes a infliximab y el estudio CHARM estableció la eficacia de este agente en el mantenimiento de la remisión clínica en EC grave. En CU, con los ensayos UCI y UC-II se observaron menores tasas de hospitalización en pacientes tratados con adalimumab.

Se indica en ausencia de respuesta o reacciones adversas con infliximab. Se administra vía subcutánea, presentándose en solución inyectable en jeringa precargada. Pese a ser bien tolerado, no está libre de reacciones adversas, la mayoría de intensidad leve y no requieren la retirada del fármaco (reacción en el punto de inyección e infecciones del tracto respiratorio superior). En más baja proporción se manifiestan otras de mayor gravedad como infecciones, linfomas, enfermedades autoinmunes y procesos desmielinizantes.

1.3. Golimumab (Simponi[®])

Anticuerpo monoclonal IgG1 κ humano producido en una línea celular de hibridoma murino. Forma complejos estables de gran afinidad con las dos formas del TNF α , impidiendo la unión a sus receptores y frenando así el proceso inflamatorio. Se ha demostrado que la unión de golimumab al TNF α neutraliza la expresión de la molécula de adhesión selectina E, la molécula de adhesión endotelial 1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) de las células endoteliales humanas⁽¹⁶⁾.

Es el agente anti-TNF α más reciente. Se diferencia de otros en que se dirige a un epítipo único de la molécula. Estudios in vitro han demostrado que la afinidad de este fármaco por el TNF α es superior a la del infliximab y adalimumab, al igual que su capacidad para neutralizarlo⁽¹⁷⁾.

El estudio de inducción (PURSUIT-Inducción) evaluó a los pacientes con CU activa de moderada a grave que no habían respondido o tolerado los tratamientos convencionales o que eran dependientes de corticosteroides; observándose su eficacia hasta la semana 6. Posteriormente, con el estudio de mantenimiento PURSUIT-Mantenimiento, se observó una mejora significativa con respecto al grupo placebo⁽¹⁶⁾.

Está indicado para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes sin respuesta al tratamiento convencional o que presentan intolerancia o contraindicaciones para estos fármacos. Constituye además una alternativa eficaz a infliximab y adalimumab en caso de intolerancia o falta de respuesta, aunque también puede darse a elegir al paciente por la comodidad de su administración subcutánea con plumas precargadas.

Las reacciones adversas más frecuente fueron la infección del tracto respiratorio superior y reacciones en el lugar de inyección, mientras que entre las más graves destacan sepsis, neumonía, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas.

1.4. Certolizumab pegol (Cimzia[®])

Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra TNF α conjugado con polietilenglicol. Con alta afinidad por el TNF α , neutraliza, de forma selectiva y dosis-dependiente, su forma soluble y transmembranosa. No contiene región Fc por lo que no fija el complemento ni provoca citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo in vitro. Tampoco induce apoptosis de las células T activadas, a diferencia de los anteriores⁽¹⁸⁾.

En la actualidad no está indicado para el tratamiento de la EII debido a que en los estudios no se ha obtenido respuesta clínica significativa.

1.5. Otros anti-TNF α

Etanercept y onercept, que se encuentran aún en estudio. El primero, aprobado en el tratamiento de artritis reumatoide, es una proteína humana formada por la unión de un fragmento Fc de un anticuerpo humano a dos receptores p75 del TNF α . Onercept, por su parte, es una forma recombinante del receptor soluble p55 del TNF α . Ambos ligan la forma soluble y transmembrana del TNF α . Los estudios realizados aún no han conseguido mostrar su eficacia en EII⁽⁶⁾.

En la actualidad, ningún anti-TNF α es terapia de primera línea en la EII, sino que son opciones terapéuticas en la enfermedad activa que no haya respondido a una terapia completa

con corticoesteroides y/o inmunosupresores, o bien en pacientes que son intolerantes o que tienen contraindicación para esa terapia.

Por ahora, la elección del agente anti-TNF α se basa en el coste del tratamiento y la cobertura del seguro sanitario, la vía de administración y preferencia de cada paciente. En caso de intolerancia o pérdida de respuesta a infliximab se puede cambiar a adalimumab o viceversa, pero antes se recomienda el escalado de dosis, considerando más coste/eficiente el acortamiento de intervalo frente a la intensificación de la dosis⁽¹³⁾.

Independientemente del agente anti-TNF elegido, la terapia de combinación con azatioprina es probablemente más eficaz para inducir la remisión que la monoterapia anti-TNF α , sin embargo aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y linfomas.

2. ANTICUERPOS ANTIMOLÉCULAS DE ADHESIÓN:

La inflamación tisular que se produce en esta patología conlleva la migración de leucocitos desde el espacio vascular, mediada por la adherencia del leucocito al endotelio activado, proceso en el que se ven implicadas las integrinas $\alpha 4$ y $\beta 2$ de las propias células blancas y las moléculas de adherencia vascular (VCAM-1) y de adherencia mucosa (MadCAM-1), que se expresan en los sitios de inflamación y de forma constitutiva en el intestino respectivamente⁽¹⁰⁾. Por esto suponen nuevas dianas para el tratamiento de la EII, mediante el desarrollo de inhibidores selectivos de las mismas.

2.1. Natalizumab (Tysabri[®])

Anticuerpo recombinante humanizado de tipo IgG4 dirigido frente a la integrina $\alpha 4$. Demostró satisfactoriamente su eficacia y seguridad en estudios preclínicos y de fase 2, tras lo cual se desarrolló un estudio en fase 3, ENACT-1, en el cual no se llegó a significancia estadística en lo que a la inducción de la remisión se refiere. No obstante, los pacientes tratados presentaron mejora en la calidad de vida y en los niveles de proteína C reactiva. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio de mantenimiento (ENACT-2) en aquellos pacientes con respuesta a la terapia de inducción en el estudio ENACT-1; concluyendo que natalizumab consigue porcentajes de respuesta/remisión clínica significativamente superiores al placebo, por lo que es útil en su inducción en pacientes no respondedores a infliximab y resistentes al tratamiento inmunosupresor⁽⁶⁾. Sin embargo, la aparición de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) a principios de 2005 hizo que se suspendiese su distribución. Tras estudios de seguridad posteriores, el fármaco fue de nuevo aprobado en 2008 para su comercialización, aplicándose sólo en casos exclusivos de EC⁽¹⁰⁾.

Actualmente se encuentra comercializado bajo el nombre de Tysabri® para casos de esclerosis múltiple recidivante en pacientes concretos como indicación única⁽¹⁹⁾.

2.2. Vedolizumab o MLN-02 (Entybio®)

Anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que reconoce de forma específica la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos humanos, cuyo ligando MadCAM1 se expresa de forma constitutiva en células endoteliales intestinales, luego dicho anticuerpo sería específico del intestino⁽¹⁰⁾.

Vedolizumab ha sido financiado en el tratamiento de la CU y de la EC activas moderada o grave en aquellos pacientes en los cuales ha fracasado el tratamiento con terapia convencional y con fármacos anti-TNF α , o como alternativa a los anti-TNF α cuando exista contraindicación⁽²⁰⁾. En ambas indicaciones el régimen de dosificación recomendado es de 300 mg de vedolizumab en perfusión intravenosa en la semana 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces; con ciertas modificaciones en función de la respuesta del paciente⁽²¹⁾.

Tras los correspondientes estudios de eficacia y seguridad (C13006 para CU y C13007 para EC) se llegó a la conclusión de que, en CU de moderada a grave, vedolizumab sí constituye una alternativa más de tratamiento de inducción y mantenimiento, mientras que en EC no, debido a su escasa eficacia y tardanza en la inducción a la remisión. Sin embargo, debido a las escasas alternativas en pacientes con fallo o intolerancia a los anti-TNF α , vedolizumab podría ser opción de tratamiento en estos pacientes (autorización basada en un balance beneficio/riesgo favorable)⁽²⁰⁾. Además, se ha demostrado que no se acompaña de los efectos sistémicos ni de la linfocitosis que ocurre tras el tratamiento con natalizumab, lo que apoyaría la hipótesis de que actúa de forma selectiva sobre linfocitos T implicados en la inmunidad intestinal⁽⁶⁾.

2.3. Alicaforsen o ISIS 2302

Se trata de un oligodeoxinucleótido fosforotioato de 20 bases que regula el mRNA mensajero que codifica para ICAM-1, cuya expresión se correlaciona con la actividad de la EII, pues es una glucoproteína transmembrana estimulada por mediadores inflamatorios e implicada en la activación y migración de leucocitos. Alicaforsen se une al mRNA de ICAM-1, formando un dímero que es degradado por RNAsas celulares y disminuyendo así su expresión⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾.

El tratamiento intravenoso con alicaforsen no fue eficaz en EC; sin embargo, en forma de enemas, parece ser beneficioso en CU y en casos de pouchitis, pues produce una mejoría dosis-dependiente en el índice de actividad de la enfermedad, sin observarse efectos

adversos⁽¹⁰⁾⁽²²⁾. Estos son mínimos debido a la baja absorción sistémica cuando se administra en enemas.

3. OTRAS ANTICITOCINAS:

3.1. Anticuerpo anti-IL12/23 o ustekinumab (Stelara[®])

Tanto la IL-12 como la IL-23 son secretadas por las células presentadoras de antígeno activadas. La IL-12 es clave en la promoción de la diferenciación y activación de los linfocitos T hacia una respuesta del tipo Th1⁽⁶⁾, mientras que la IL-23 induce la vía Th17⁽²³⁾; ambas se encuentran alteradas en la EC.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une específicamente a la subunidad proteica p40 que comparten IL-12 e IL-23, inhibiendo su actividad al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias⁽²³⁾. Interrumpe así las vías de las citoquinas Th1 y Th17.

Su seguridad y eficacia fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con EC activa de moderada a grave. Consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI). Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab.

Así pues, se autorizó para comercialización en 2009 bajo el nombre de Stelara[®] 130 mg concentrado para solución para perfusión y con indicación para 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 antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones a esos tratamientos⁽²³⁾.

3.2. Anticuerpo anti-IFNγ o fontolizumab

El IFN-γ es una citoquina proinflamatoria secretada por los linfocitos Th1 que aumenta la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales y que se encuentra a elevadas concentraciones en la mucosa de pacientes con EC. Así pues, fontolizumab es una forma humanizada de anticuerpo anti-IFNγ murino que ha sido estudiado para su aplicación en EC. Aunque en un estudio llevado a cabo en 133 pacientes con EC moderada a grave se obtuvo respuesta significativa en aquellos que recibieron dos dosis del anticuerpo, se necesitan más estudios para conocer el papel de fontolizumab en la inducción y mantenimiento de la EC⁽¹⁰⁾⁽²⁴⁾.

3.3. Antirreceptor de IL-6 o tocilizumab (Roactemra®)

La IL-6 es otra citoquina proinflamatoria cuyos niveles en sangre y los de su receptor IL-6R se correlacionan con la actividad de la EC. La IL-6, al unirse a su receptor, activa genes antiapoptóticos en los linfocitos T intestinales, lo que conlleva la acumulación de estas células y la perpetuación de la respuesta inflamatoria⁽⁶⁾.

Tocilizumab, anticuerpo monoclonal dirigido frente al IL-6R, ha sido estudiado en 36 pacientes con EC activa y refractaria al tratamiento convencional. Los resultados iniciales son alentadores, pero es necesario utilizarlo en un número mayor de pacientes para conocer su utilidad real⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾. Por ello, actualmente no se encuentra aprobado para el tratamiento de esta patología, sino que su aprobación es exclusiva para la artritis reumatoide como indicación.

4. INHIBIDORES DE LA ACTIVACIÓN/DIFERENCIACIÓN DE CÉLULAS T:

En estas patologías se produce una hiperactivación e hiperacumulación de células T, lo que lleva a la perpetuación de la respuesta inflamatoria y al daño intestinal característico. Luego inhibiendo su activación y diferenciación conseguiremos frenar la exacerbación de la respuesta inmune e inflamatoria.

4.1. Anticuerpo anti-CD3 o visilizumab

Anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado dirigido contra la región CD3 del receptor de las células T, que provoca la apoptosis de dichas células activadas⁽⁶⁾.

En un estudio abierto fase I se vio que el 100% de los enfermos con CUCI refractarios a esteroides tratados con visilizumab alcanzaron respuesta y remisión. El efecto secundario observado más importante fue el síndrome de liberación de citoquinas (náuseas, escalofríos, fiebre, cefalea y artralgias), que es transitorio y se maneja con facilidad. Además se observó una correlación inversa entre el descenso de las células T y la presencia del virus de Epstein-Barr, por lo que se ha de estudiar la presencia de dicho virus en los pacientes antes de la administración de visilizumab. Los estudios de este anticuerpo para EC son más escasos y menos esperanzadores⁽¹⁰⁾. Se deben realizar más estudios y más exhaustivos para determinar el papel real del fármaco.

4.2. Anticuerpos anti-IL2R

IL-2 es una citoquina producida por las células Th1 que, cuando se une a su receptor específico (IL-2R) en la membrana de las células T, perpetúa la proliferación y activación de éstas. Además, los niveles altos de IL-2 se han asociado a la inducción de resistencia a esteroides⁽⁶⁾. Esto ha llevado a desarrollar anticuerpos monoclonales que bloqueen el receptor de IL-2 para el tratamiento de los brotes graves de la CU corticorresistente. En el momento

actual, existen dos en estudio: daclizumab y basiliximab. Aunque con el primero se obtuvieron resultados alentadores en un primer estudio pequeño, en uno posterior con mayor número de pacientes no se encontró ninguna diferencia entre los grupos tratados con daclizumab y el grupo placebo⁽¹⁰⁾; por ello tan sólo se encuentra aprobado para su uso en casos de Esclerosis Múltiple recidivante, bajo el nombre de Zinbryta^{®(25)}. Basiliximab (Simulect[®]), por su parte, fue probado en un estudio en fase 2 en 10 pacientes con CU corticorresistente con una dosis intravenosa; consiguiéndose la remisión clínica en 9 casos a la primera semana, recidivando 8 de ellos a la novena. Los resultados han hecho considerar la posibilidad de ser utilizado como tratamiento “puente” en los pacientes corticorresistentes. No obstante, se ha detectado la aparición de anticuerpos frente a este fármaco, pudiendo asociarse su administración repetida con reacciones de hipersensibilidad y pérdida de eficacia del mismo⁽⁶⁾.

5. FACTORES DE CRECIMIENTO:

En la EC, la somatotropina u hormona de crecimiento se ha usado para revertir los procesos catabólicos que se producen de forma concomitante a la inflamación. En un estudio en fase 2 se vio que vía subcutánea producía una disminución de los índices de actividad y se conseguía una menor necesidad o incluso retirada de esteroides⁽⁶⁾. No obstante, debido al pequeño número de pacientes (19) y la escasa información obtenida se necesitarían más estudios para conocer la validez real del fármaco.

En CU los factores de crecimiento pueden ayudar a restaurar la función protectora y reparativa del colon. Entre los que suponen una opción terapéutica se incluyen: el factor de crecimiento β (TGF β), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), y el factor de crecimiento de keratinocitos 2 (KGF-2)⁽¹⁰⁾. Sin embargo, la inducción de protooncogenes en el caso del EGF y la ausencia de respuesta en estudios humanos para el KGF-2⁽²⁷⁾, hacen necesario el desarrollo de más estudios que confirmen los resultados preliminares y valoren la seguridad.

6. TERAPIA INMUNOESTIMULANTE E INMUNOMODULADORES:

La utilización de inmunoestimulantes se basa en la existencia de síndromes provocados por la alteración de la función de los neutrófilos que producen en la mucosa intestinal una inflamación granulomatosa similar a la EC; así pues, en los polimorfonucleares de los pacientes con EC se han detectado alteraciones funcionales. Estos son tratados con filgastrin (un factor recombinante humano estimulante de las colonias de los granulocitos GM-CSF) y sargramostin (factor recombinante humano estimulante de crecimiento de las colonias de los

granulocitos y macrófagos) con el fin de estimular una respuesta innata no alterada⁽⁶⁾. Aunque en un estudio se observó mayor respuesta en pacientes tratados con sargramostin que en el grupo placebo, no se llegó a significancia estadística⁽⁶⁾⁽¹⁰⁾.

Como inmunomoduladores distinguimos dos tipos de interferones: INF- α e IFN- β , que son citoquinas producidas por las células ante una infección viral y que tienen actividad antiviral, inmunomoduladora y antitumoral. Además IFN- α induce al antagonista del IL-1R y del receptor soluble p55 del TNF α y disminuye el patrón de citoquinas Th2⁽¹⁰⁾.

Estudios no controlados en pacientes con EC tratados con INF α 2b han mostrado porcentajes de respuesta entre el 30 y el 50% y con el INF α 2a del 50%⁽⁶⁾. No obstante se trata de resultados preliminares que deben ser probados por estudios más amplios.

Se han realizado estudios también en CU, donde se demuestra la ventaja de la administración de IFN α 2a comparada con enemas de esteroides. Los resultados tras el tratamiento con IFN α 2b, sin embargo, no son alentadores⁽¹⁰⁾. También se realizaron estudios con el IFN- β , que posee características antiinflamatorias incluyendo un aumento de receptores antagonistas para IL-1 e IL-10 y una disminución de la IL-2 y del IFN- α ⁽¹⁰⁾. Los primeros estudios mostraron resultados significativos; sin embargo, estudios posteriores a mayor escala no pudieron demostrar ninguna ventaja en el uso de IFN- β sobre placebo⁽⁶⁾.

7. TRATAMIENTOS EN ESTUDIO:

7.1. Células Madre

Varios estudios sugieren que el efecto inmunomodulador de la terapia con células madre puede reducir inflamación y lesión tisular en pacientes con EII. Estas son células indiferenciadas que tienen capacidad de auto-renovación y de convertirse en células específicas de órganos o tejidos. Además de sus propiedades regenerativas, un tipo de células madre, las mesenquimales multipotentes (MSC), tienen propiedades inmunorreguladoras supresoras, ya que previenen la respuesta de las células T mediante la modulación de las células dendríticas e inhiben la función de las células NK y las células T CD4+. La ventaja del tratamiento con estas es que son hipoinmunogénicas, pues no expresan antígenos de clase II ni otras moléculas coestimuladoras de la respuesta inmunitaria⁽²⁸⁾.

Los estudios sugieren un papel prometedor de esta terapia en la EII, aunque el costo y la caracterización inadecuada/incompleta del efecto limitan su uso actual en la práctica clínica.

7.2. MicroRNA

La técnica del ARN de interferencia (RNAi) se basa en modular la expresión de genes y la secreción de citoquinas proinflamatorias relacionadas con la EII, así como en conseguir la

restauración de la mucosa y la recuperación del equilibrio inmune. Las moléculas de RNA utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad son RNA de interferencia corta (siRNA) y microRNA (miRNA)⁽²⁹⁾. Esta última regula el procesamiento postranscripcional del RNA mediante el apareamiento de bases con su RNA mensajero y su posterior escisión. De este modo se podría reprimir la transcripción de genes implicados en el proceso inflamatorio. Se está investigando en nanopartículas que permitan su administración para dirigirlo concretamente hacia el gen diana y evitar así efectos secundarios.

Actualmente, los algoritmos seguidos por las guías de práctica clínica en el tratamiento de la EC y CU son muy semejantes en los diferentes países y hospitales (Anexos I Y II).

PAPEL DEL FARMACÉUTICO:

La EII requiere de una atención integral, multidisciplinar, con un seguimiento cercano del paciente en el que participen todos los profesionales sanitarios.

El farmacéutico, en el ámbito comunitario, está en contacto directo y continuado con el paciente, lo que facilita que pueda detectar problemas y remitir al médico, evitando el avance de la enfermedad hacia complicaciones. Además, debe participar en la mejora de los hábitos de vida del paciente diagnosticado, informando sobre buenas prácticas como el abandono del tabaco (puede provocar que el tratamiento farmacológico sea menos eficaz y más riesgos de complicaciones); o sobre medidas dietéticas adecuadas para prevenir y corregir deficiencias nutricionales que se producen en estas enfermedades, restaurar o mantener el peso corporal o bien permitir el crecimiento adecuado en niños y adolescentes⁽⁵⁾.

También es una pieza clave en conseguir la adherencia al tratamiento; por medio del seguimiento farmacoterapéutico puede, no solo detectar una falta de adherencia, sino también complicaciones, intolerancias o reacciones adversas que hagan derivar al paciente al médico.

Como profesional sanitario debe participar en promover una mayor concienciación social de la enfermedad informando sobre sintomatología, factores de riesgo, epidemiología, opciones asistenciales y tratamientos disponibles.

En el ámbito hospitalario, participa decisivamente en la optimización de los resultados del tratamiento. El farmacéutico se encarga, junto a otros profesionales sanitarios, de la detección y tipificación de los errores de medicación y de problemas relacionados con la medicación permitiendo la identificación de puntos de mejora en el sistema y aumentando la calidad asistencial⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

El desarrollo de terapias biológicas ha avanzado mucho en los últimos años, permitiendo un mejor manejo de la EII incidiendo específicamente en los mecanismos etiopatológicos de la misma y consiguiendo un menor número de efectos secundarios.

Actualmente son cinco los anticuerpos monoclonales aprobados en el tratamiento de esta enfermedad: tres agentes anti-TNF α , infliximab, adalimumab y golimumab; un agente dirigido frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, el vedolizumab; y otro frente a IL-12/IL-23 o ustekinumab. No obstante, según las guías clínicas, son infliximab, adalimumab y vedolizumab a los que se recurre más comúnmente en caso de fracaso o resistencia a la terapia convencional.

Hay pacientes que tampoco responden a este tratamiento biológico, por lo que expertos e investigadores trabajan en la búsqueda de nuevos fármacos que actúen por vías diferentes también alteradas en este proceso patológico. Así encontramos otros muchos anticuerpos monoclonales actualmente en estudio y terapias novedosas como son el empleo de células madre o el uso de miRNA. Los resultados de los estudios con células madre son alentadores, por lo que se debe seguir investigando el tratamiento con estas para disponer de más alternativas a posibles recurrencias.

Gracias a estos avances y conociendo peculiaridades que desarrolla cada paciente podemos ofrecer un tratamiento adaptado a él, optimizando la terapia y mejorando la eficiencia.

En el cuidado asistencial de estos pacientes juega un importante papel la figura del farmacéutico, no solo como parte integrante del equipo multidisciplinar sanitario, sino también en la mejora de su calidad de vida ejerciendo Atención Farmacéutica y Seguimiento Farmacoterapéutico; consiguiendo así una mayor adherencia al tratamiento y detectando posibles interacciones y complicaciones.

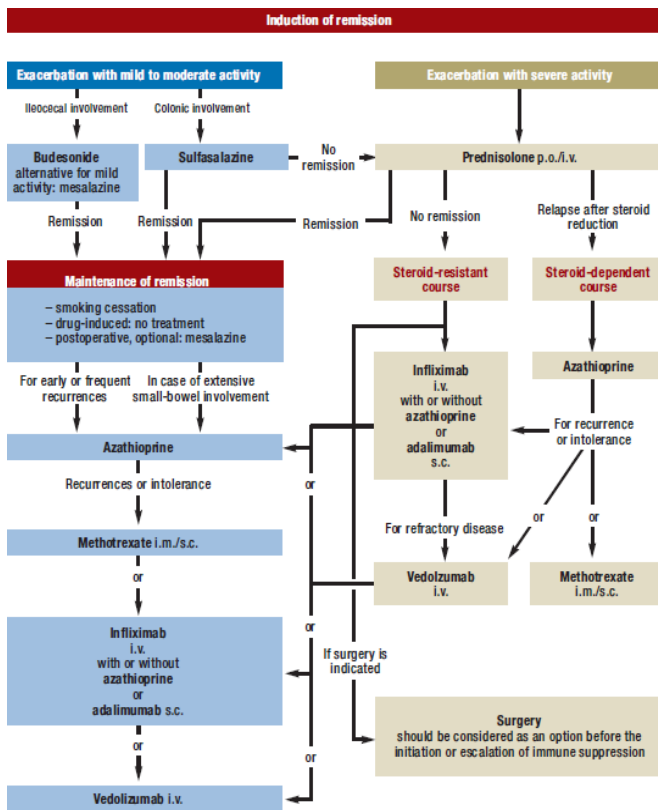
BIBLIOGRAFÍA

1. Crohn's and Colitis Foundation of America (CCFA). The Facts about Inflammatory Bowel Diseases. 2014 Nov.
2. Fundación Ernst&Young (EY). Enfermedad Inflamatoria Intestinal: situación actual y retos asistenciales. 2016. Disponible en: [http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-informe-enfermedad-inflamatoria-intestinal/\\$FILE/EY-enfermedad-inflamatoria-intestinal-situacion-actual-y-retos-asistenciales.pdf](http://www.ey.com/Publication/vwLUAssets/EY-informe-enfermedad-inflamatoria-intestinal/$FILE/EY-enfermedad-inflamatoria-intestinal-situacion-actual-y-retos-asistenciales.pdf).
3. Economou M, Pappas G. NewGlobal Map of Crohn's disease: Genetic, Environmental, and Socioeconomic Correlations. Crohn's and Colitis Foundation of America (CCFA). 2007.
4. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology. Datamonitor. 2012.
5. Arrizabalaga JJ. Manejo nutricional de la Enfermedad Inflamatoria intestinal. Endocrinol Nutr. 2007; 54(3): pp.151-68.
6. Martínez-Montiel M.P, Muñoz-Yagüe M.T. Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Rev Esp Enferm Dig. 2006; 98(4): pp. 265-291.
7. Kúslas-Delint D, González-Regueiro JA, Rodríguez-Aldama JC et al. Chron's disease. Review and current concepts. Rev Invest Med Sur Mex. 2016 Jan-Mar; 23(1): pp. 10-20.
8. Ferrer I, Hinojosa del Val J. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. Medicine, 2012; 11(5): pp. 257-65.
9. Torrejón Herrera A, Castells Carner I, Borrueal Sainz N. Enfermedad de Crohn, todo lo que necesitas saber. 2010. Disponible en página web oficial de Unitat d'Atenció Crohn-Colitis (UACC): <http://www.ua-cc.org/es/crohn-colitis/enfermedad-de-crohn>
10. Bosques-Padilla FJ, Galindo-Marines SL, Yamamoto-Furusho JK. Conceptos actuales acerca del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal mediante terapia biológica. Rev Gastroenterol Mex. 2008 Dic; 73(4).
11. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange E.F. Inflammatory Bowel Disease, 2016.
12. Nos Mateu P, Clofent Vilaplana J. Enfermedad de Crohn. Sección III; pp. 293-03.

13. Garrigues Sebastián M, Andrés Navarro N. Informe técnico anti TNF Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Infliximab y Adalimumab, Servicio de Salud de Castilla la Mancha (SESCAM). Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacologia/infliximab_y_adalimumab.pdf
14. Ficha técnica de infliximab. Disponible en: <http://www.vademecum.es/principios-activos-infliximab-l04ab02>
15. Ficha técnica de Adalimumab (Humira®). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf
16. Ficha técnica de Golimumab (Simponi®). Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000992/WC500052368.pdf
17. Fausel R, Afzali A. Biologics in the management of ulcerative colitis – comparative safety and efficacy of TNF- α antagonists, 2015.
18. Ficha técnica certolizumab pegol (Cimzia®), disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001037/WC500069763.pdf.
19. Ficha técnica natalizumab (Tysabri®). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; Comunidad Autónoma de Andalucía; □ Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha; Vera Mendoza MI. Informe de Posicionamiento Terapéutico de vedolizumab (Entyvio®). 2015 Jun. Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>.
21. Ficha técnica vedolizumab (Entybio®). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf
22. Van Deventer SJ, Tami JA, Wedel MK. A randomised, controlled, double blind, escalating dose study of alicaforsen enema in active ulcerative colitis. Gut 2004; 53: pp. 1646-1651.

23. Ficha técnica de ustekinumab (STELARA®). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf)
24. Ba S, D'Haens G, Hommes DW, Lee S, Lonovics J, Mikhajlova TL et al. Fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, demonstrates safety and clinical activity in patients with moderate to severe Crohn's disease. Gut 2006; 55: pp. 1131-1137.
25. Ficha técnica daclizumab (Zynbrite®). Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/003862/WC500210598.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003862/WC500210598.pdf)
26. Graeme-Cook F, Hanauer SB, Isaacs KL, Katz S, Loftus EV Jr, Odenheimer DJ et al. Repifermin (keratinocyte growth factor-2) for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-escalation trial. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: pp. 1355-1364.
27. Macías-Abraham C, del Valle-Pérez LO, Baganet-Cobas A, Dorticós-Balea E, Jaime-Fagundo JC, Lam-Díaz RM et al. Caracterización fenotípica de las células madre de médula ósea utilizadas en la terapia celular regenerativa. Rev Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia 2011; 27(2): pp. 233-243.
28. Guo J, Jiang X, Gui S. RNA interference-based nanosystems for inflammatory bowel disease therapy, International Journal of Nanomedicine 2016;11 5287–5310
29. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, Enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Mayo 2014.

ANEXO I: Algoritmo de tratamiento de la EC (Wehkamp et al. 2016).



ANEXO II: Algoritmo de tratamiento de la CU (Wehkamp et al. 2016)

