

# Nuevas terapias en enfermedad inflamatoria intestinal

J.K. Yamamoto-Furusho\*

*Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F., México*

## Resumen

Los avances en el campo de la investigación en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han identificado nuevas moléculas involucradas en la etiopatogenia de la EII y ello ha permitido el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos. Esta revisión se enfoca a los nuevos tratamientos que fueron recientemente aprobados en EUA y Europa como: 1) esteroide tópico como la budesonida MMX para pacientes con CUCI, previo al uso de esteroides sistémicos; 2) un nuevo agente anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) 100% humano como el golimumab como otra alternativa en el tratamiento de pacientes con CUCI; 3) inhibidor de las integrinas humanas como el vedolizumab, que ofrece buena eficacia y perfil de seguridad en pacientes con EII con actividad moderada a grave que han fallado a la terapia convencional incluyendo la terapia anti-TNF. Finalmente, nuevos agentes biológicos como el ustekinumab y tofacitinib formarán parte del algoritmo de tratamiento en pacientes con EC y CUCI, respectivamente. Otros agentes se encuentran en desarrollo en fase II para evaluar su eficacia y seguridad con el fin de ofrecer nuevas estrategias terapéuticas a pacientes con EII.

**Palabras clave:** Nuevas terapias. Colitis ulcerosa. EII. Enfermedad de Crohn.

## Abstract

*The advances in the research field of inflammatory bowel disease (IBD) have identified new molecules involved in the etiopathogenesis of IBD and have allowed the development of new therapeutic targets. This review is focused to new treatments recently approved in USA and Europe such as: 1) Topical steroids like MMX budesonide in ulcerative colitis (UC) patients previous to the use of systemic steroids; 2) New 100% human anti tumoral necrosis factor alpha (anti-TNF) antibody named golimumab for its use in patients with*

---

### Correspondencia:

\*Jesús K. Yamamoto-Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Tlalpan, C.P. 14000

México, D.F., México.

E-mail: kazuofurusho@hotmail.com

---

Fecha de recepción: 12-06-2015

Fecha de aceptación: 03-07-2015

---

UC; 3) Inhibitors of the human integrins such as vedolizumab, who offers good efficacy and security profiles in patients with IBD who have failed to conventional therapy including anti-TNF therapy. Finally, new therapies like ustekinumab and tofacitinib will be incorporated in the treatment algorithm for patients with Crohn's disease and UC, respectively. Other treatments are under evaluation for efficacy and security in phase 2 studies in order to provide novel therapeutic strategies in patients with IBD. (IBD Rev. 2015;1:15-24)

**Corresponding author:** Jesús K. Yamamoto-Furusho, kazuofurusho@hotmail.com

**Key words:** New therapies. Ulcerative Colitis. IBD. Crohn's Disease.

## Introducción

La era de la terapia biológica se inició en 1998 cuando se aprobó por la *Food and Drug Administration* (FDA) el uso del primer agente biológico (infliximab), un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC), y posteriormente para la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) en el 2006. A la fecha, se han aprobado otros dos agentes dirigidos en contra del TNF- $\alpha$ , como son el adalimumab y el certolizumab pegol; y otros dirigidos contra las moléculas de adhesión celular, como el natalizumab para pacientes con EC, y vedolizumab para CUCI y EC. La mayoría de la evidencia clínica de la utilidad de los agentes biológicos se enfoca a aquellos dirigidos contra el TNF- $\alpha$  y recientemente en contra de las moléculas de adhesión celular. Las metas de la terapia biológica incluyen: inducción y mantenimiento de la remisión clínica; inducción y mantenimiento en el cierre de fístulas; cicatrización de la mucosa, y como ahorrador de esteroides.

La fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es compleja; esto se refleja ante la gran diversidad de mediadores que son liberados, tales como: moléculas de adhesión y reclutamiento celular (integrinas, selectinas, ICAM); factores citoprotectores (factor de crecimiento transformante  $\alpha$  y  $\beta$ , factor de crecimiento epidérmico y hormona del crecimiento); así como aumento en la producción de citocinas pro inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18) y disminución de citocinas

antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-11 e IL-13)<sup>1</sup>. Gracias a los avances en la fisiopatología se han desarrollado nuevos agentes biológicos que se han aprobado recientemente y otros que se encuentran en estudios clínicos controlados fase II para evaluar su utilidad en el futuro, como se ilustra en la tabla 1.

## Nuevos esteroides

### *Budesonida MMX*

Es un glucocorticoide oral con efectos sistémicos mínimos formulado con un sistema multi-matriz (Multi Matrix System; MMX), lo que le confiere una liberación dependiente del pH intestinal, optimizando de esta manera su efecto local desde el ileon terminal hasta el recto. Actualmente ya está aprobado por la FDA y la EMEA para su uso en pacientes con CUCI. El estudio CORE II evalúa la eficacia de este medicamento comparado con placebo en pacientes con CUCI leve a moderada. Los resultados de este estudio demuestran que las tasas de remisión endoscópica y clínica con budesonida MMX de 9 mg, 6 mg, budesonida convencional y placebo administrados diariamente durante 8 semanas fueron del 17.4, 8.3, 12.6 y 4.5%, respectivamente. La diferencia entre budesonida MMX 9 mg y placebo fue significativa (RM: 4.49; IC 95%: 1.47-13.72; p = 0.004). Budesonida MMX 9 mg se asoció a altas tasas de mejoría clínica comparada con placebo (42.2 vs. 33.7%), mejoría endoscópica (42.2 vs. 31.5%), histológica (16.5 vs. 6.7%; p = 0.03) y sintomática (23.9 vs. 11.2%;

**Tabla 1.** Terapias biológicas dirigidas a diferentes blancos terapéuticos

| Agentes biológicos | Origen                                | Mecanismo de acción   | Vía de administración                                     | Esquema y dosis  | Tipo de EII | Eficacia |
|--------------------|---------------------------------------|---|---|--|-------------|----------|
| Golimumab          | Anticuerpo monoclonal<br>100% humano  | Inhibidor TNF- $\alpha$   | Subcutánea  | I: semanas 0-2<br>200/100 o<br>400/200 mg<br>M: 100/50 mg<br>mensuales | CUCI        | ✓        |
| Ustekinumab        | Anticuerpo monoclonal<br>100% humano  | Inhibidor IL-12<br>IL-23  | Inducción:<br>intravenosa<br>Mantenimiento:<br>subcutáneo | I: 6 semanas<br>6 mg/kg iv.<br>M: semanas<br>8-16 sc.                  | EC          | ✓        |
| Tofacitinib        | Inhibidor de<br>pequeñas<br>moléculas | Inhibidor JAK<br>(JAK1, JAK3)                                       | Oral  | Pendiente  | CUCI        | ✓        |
| Natalizumab        | Anticuerpo monoclonal<br>100% humano  | Inhibidor de<br>integrinas<br>$\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ | Intravenosa   | I: semanas 0-4-8<br>300 mg<br>M: 300 mg<br>mensuales                   | EC          | ✓        |
| Vedolizumab        | Anticuerpo monoclonal<br>100% humano  | Inhibidor de<br>integrina $\alpha 4\beta 7$                         | Intravenosa   | 300 mg cada 4 u<br>8 semanas<br>durante 52<br>semanas                  | EC/CUCI     | ✓        |
| Etolizumab         | Anticuerpo monoclonal<br>100% humano  | Inhibidor de<br>integrinas<br>$\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$ | Intravenosa   | En evaluación  | CUCI        | ✓        |
| Anti IP-10         | Anticuerpo monoclonal<br>100% humano  | Inhibidor del<br>receptor de IP-10<br>(CXCR3)                       | Intravenosa   | En evaluación  | CUCI        | ✓        |
| Budesonida<br>MMX  | Esteroides tópicos                    | Antiinflamatorio<br>esteroideo                                      | Oral  | 9 mg cada 24 h   | CUCI        | ✓        |

p = 0.02). Por estas razones se considera como un tratamiento seguro y efectivo en la inducción de remisión clínica, endoscópica e histológica en pacientes con CUCI leve a moderada<sup>2</sup>.

### Nuevo agente anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ )

#### *Golimumab (Simponi®)*

Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  de origen humano utilizado en pacientes con CUCI moderada a grave, de administración

subcutánea, el cual está aprobado por la FDA y EMEA. En un estudio multicéntrico aleatorizado fase II (dosis/respuesta) y fase III (confirmatoria), doble ciego, placebo-control, en 2007 llamado PURSUIT-SC donde se estudiaron 1,064 pacientes con CUCI moderada a grave (Mayo 6-12 [Clínica Mayo, rango del 0 al 12], subpuntaje endoscópico  $\geq 2$ ). Los pacientes fueron aleatorizados en grupos donde recibieron golimumab en dosis de 100 mg/50 mg (sólo fase II), 200 mg/100 mg o 400 mg/ 200 mg, cada dos semanas. En la fase III se utilizó como punto de corte 6 semanas en espera de respuesta clínica. Los

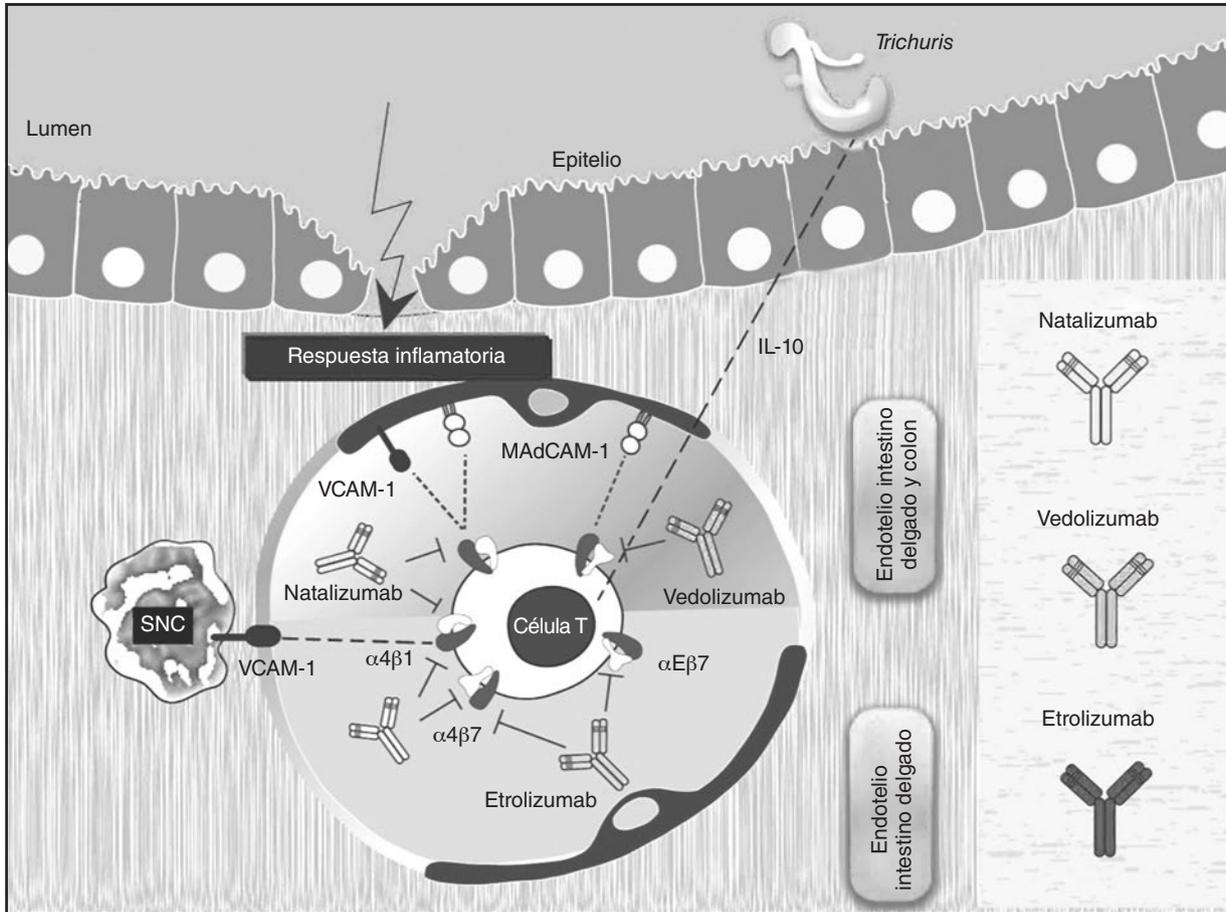


Figura 1. Terapias biológicas dirigidas contra las moléculas de adhesión celular.

resultados correspondientes a las dosis 100 mg/50 mg, 200 mg/100 mg y 400 mg/200 mg corresponden al puntaje Mayo  $-1.0$ ,  $-3.0$ ,  $-2.0$ , respectivamente, comparado con placebo  $-3.0$ . En la fase III las tasas de respuesta a la semana 6 fueron del 51.0% con dosis de 200 mg/100 mg y 54.9% en la dosis 400 mg/200 mg de golimumab en los pacientes con CUCI, comparado con el 30.3% del grupo placebo ( $p \leq .0001$ ). Las tasas de remisión clínica y cicatrización de la mucosa fueron significativamente altas en los grupos con golimumab en comparación al placebo ( $p \leq 0.0014$ ). El tratamiento con golimumab subcutáneo induce respuesta clínica, cicatrización de la mucosa y mejoría en la calidad de vida de los pacientes con CUCI activa comparado con el grupo placebo<sup>3</sup>.

### Inhibidores de moléculas de adhesión celular

Las moléculas de adhesión intestinal como las subunidades de las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$  son inducidas en la mucosa intestinal por células T, las cuales favorecen el paso de células del sistema inmune del espacio intravascular al sitio inflamado<sup>4,5</sup>. Se han diseñado nuevas terapias que inhiben diferentes subunidades o receptores de dichas moléculas de adhesión, tal como se ilustra en la figura 1.

#### *Natalizumab (Tysabri®)*

Es el primer anticuerpo monoclonal recombinante de origen humano que inhibe la adhesión molecular en pacientes con EC<sup>6</sup>. Actualmente

sólo se encuentra aprobado por la FDA para su uso en pacientes con EC. Su mecanismo de acción es bloquear las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha 4\beta 7$ <sup>7,8</sup>. Los ligandos de estas dos integrinas están localizados en el endotelio de la lámina propia intestinal, pero adicionalmente la integrina  $\alpha 4\beta 1$  se encuentra involucrada en la migración leucocitaria hacia el sistema nervioso central (SNC) a través de la interacción con la molécula de adhesión endotelial VCAM-1<sup>5,9</sup>. Es por esta razón que natalizumab es un medicamento de uso aprobado para esclerosis múltiple debido a su habilidad para limitar la inflamación neuronal y reducir el riesgo de progresión de esta enfermedad<sup>7,10</sup>. El efecto de natalizumab sobre el bloqueo en la adhesión leucocitaria hacia el SNC es considerado un efecto adverso, ya que aumenta la posibilidad de neuroinfección (leucoencefalopatía focal progresiva) por agentes patógenos oportunistas como el virus JC. Es por eso que antes de su administración debe realizarse la búsqueda de este virus.

En dos estudios se evaluó al natalizumab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con EC activa. En el primer estudio, 905 pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir natalizumab o placebo a las semanas 0, 4 y 8. El principal objetivo de este estudio fue la respuesta, definida como una disminución del puntaje de actividad para EC (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) de al menos 70 puntos, a la semana 10. En el segundo estudio, 339 pacientes que respondieron a natalizumab en el primer estudio se aleatorizaron para recibir 300 mg de natalizumab o placebo cada 4 semanas en un periodo de 56 semanas. El objetivo principal de este estudio es la respuesta alrededor de la semana 36. El objetivo de ambos estudios fue la remisión de la EC (CDAI  $\leq$  150). Los resultados del primer estudio demostraron que natalizumab y placebo obtuvieron tasas de respuesta similares (56 y 49%, respectivamente;  $p = 0.05$ ) y remisión (37 y 30%, respectivamente;  $p = 0.12$ ) a la semana 10. Los pacientes que continuaron con natalizumab en el

segundo estudio resultaron en altas tasas de respuesta sostenida (61 vs. 28%,  $p = 0.001$ ) y remisión (44 vs. 26%,  $p = 0.003$ ) en la semana 36 en comparación con placebo. Un paciente tratado con natalizumab falleció a causa de leucoencefalopatía, asociada con poliomavirus (virus JC)<sup>7</sup>.

### ***Vedolizumab (Entyvio®)***

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico cuyo blanco es la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (glucoproteína de superficie variablemente expresada en la superficie de las células B y T circulantes) que interactúa con la molécula de adhesión MAdCAM-1, que es expresada específicamente en la vasculatura intestinal<sup>7,11-14</sup>. Existen altas expectativas alrededor de vedolizumab ya que es el único tratamiento selectivo para EII, que puede ser potencialmente utilizado como una alternativa terapéutica de la falla al tratamiento con terapia anti-TNF- $\alpha$  o como tratamiento de primera línea en EC y CUCI<sup>15</sup>. GEMINI es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo control, diseñado en fases separadas de inducción y mantenimiento, conducido en 211 hospitales en 34 países. En el estudio de inducción, 374 pacientes (cohorte 1) recibieron vedolizumab 300 mg o placebo vía intravenosa en las semanas 0 y 2. Quinientos veintiún pacientes (cohorte 2) recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 con evaluación de la enfermedad en la semana 6. En el estudio de mantenimiento se seleccionaron a los pacientes de ambas cohortes que obtuvieron respuesta con vedolizumab a la semana 6, donde posteriormente se designaron aleatoriamente para recibir vedolizumab cada 4 u 8 semanas o cambio por placebo durante 52 semanas. Se definió respuesta a la disminución del puntaje Mayo de al menos 3 puntos. Las tasas de respuesta a la semana 6 fueron de 47.1 y 25.5% en los pacientes en el grupo de vedolizumab y placebo, respectivamente. A la semana 52, 41.8% de los pacientes que continuaron recibiendo vedolizumab cada 8 semanas y

44.8% de los pacientes que recibieron vedolizumab cada 4 semanas se encontraron en remisión clínica ( $\text{Mayo} \leq 2$ , no subpuntaje  $> 1$ ), comparado con 15.9% de los pacientes que cambiaron a placebo. La frecuencia de eventos adversos fue similar en el grupo de vedolizumab y el grupo placebo. El estudio GEMINI 1 demostró la efectividad de vedolizumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI moderada a grave refractaria al tratamiento convencional y terapia anti-TNF<sup>16</sup>.

El estudio GEMINI 2 demostró la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC ya que su función y efectividad en esta enfermedad es desconocida. Los resultados con vedolizumab en pacientes con EC activa demostraron que los pacientes que recibieron vedolizumab a dosis de 300 mg presentaron una tasa de remisión del 15% comparado al 7% ( $p = 0.02$ ) observado con placebo durante la inducción (6 semanas). En la fase de mantenimiento (300 mg cada 4 u 8 semanas) en pacientes que respondieron a la inducción, éstos presentaron remisión de la enfermedad a la semana 52 en un 36% ( $p = 0.004$ ) y 39% ( $p < 0.001$ ) respectivamente comparado con el 22% que recibieron placebo<sup>17</sup>.

GEMINI 1 y GEMINI 2 demostraron que el efecto de este anticuerpo monoclonal sobre EC y CUCI es similar en ambas<sup>18,19</sup>.

El estudio GEMINI 3 evaluó el efecto y la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC moderada a grave que habían tenido falla al menos a un agente anti-TNF. En este estudio se incluyeron un total de 315 pacientes que fueron aleatorizados a recibir placebo o vedolizumab a dosis de 300 mg al día a las semanas 0, 2 y 6. El desenlace primario fue la remisión clínica a la semana 6 en un 15.2% del grupo de vedolizumab comparado con el 12.1% del placebo ( $p = 0.433$ ). Además, como desenlace secundario se evaluó la remisión clínica a la semana 10 documentándose una diferencia estadística a favor del grupo de vedolizumab del 26.6% versus el 12.1% del grupo placebo ( $p = 0.001$ )<sup>20</sup>.

## ***Etrolizumab***

Es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo blanco es la subunidad  $\beta 7$  de las integrinas heterodiméricas  $\alpha 4\beta 7$  y  $\alpha E\beta 7$ , las cuales están implicadas en la migración y retención leucocitaria en CUCI. En un estudio aleatorizado fase I se analizó la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con CUCI moderada a grave. En la fase de dosis ascendente, se administró etrolizumab dosis única (0.3, 1.0, 3.0, 10 mg/kg intravenoso [iv.], 3.0 subcutáneo [sc.] o placebo) 4:1 ( $n = 25$ ) en cada cohorte. En la fase de multi-dosis, nuevos pacientes recibieron mensualmente etrolizumab (0.5 mg/kg sc. [ $n = 4$ ], 1.5 mg/kg sc. [ $n = 5$ ], 3.0 mg/kg sc. [ $n = 4$ ], 4.0 mg/kg iv. [ $n = 5$ ] o placebo [ $n = 5$ ]). Tanto en la fase de dosis de ascenso como en la de multi-dosis no se reportó dosis límite tóxica o efectos adversos. El tiempo de ocupación total del receptor  $\beta 7$  es dependiente de la dosis. Se observó respuesta clínica en 12 de 18 pacientes, remisión clínica en 3/18 pacientes tratados con etrolizumab en la fase de multi-dosis comparado con 4/5 y 1/5 pacientes que recibieron placebo, respectivamente. Etrolizumab demostró ser adecuadamente tolerado en pacientes con CUCI moderada a grave, no obstante se necesitan más estudios a largo plazo que demuestren la eficacia de este medicamento<sup>21</sup>.

## **Anti-integrina $\alpha 4$ oral (AJM300)**

Es una molécula pequeña oral que inhibe la integrina  $\alpha 4$  y que fue evaluada en un estudio multicéntrico en Japón, clínico controlado y aleatorizado con placebo que incluyó a 102 pacientes con CUCI moderada. Los resultados mostraron que se observó una respuesta clínica del 62.7 vs. 25.5% en el grupo con AJM300 comparado con placebo, respectivamente (RM: 5.35; IC 95%: 2.23-12.82;  $p = 0.0002$ ). La remisión clínica en la semana 8 fue del 23.5 vs. 3.9% (RM: 7.81; IC 95%: 1.64-37.24;  $p = 0.0099$ ) y la cicatrización de

la mucosa a la semana 8 fue del 58.8 vs. 29.4% (RM: 4.65; IC 95%: 1.81-11.90;  $p = 0.0014$ ) en el grupo AJM300 comparado con placebo, respectivamente<sup>22</sup>.

## Inhibidores de citocinas inflamatorias

### *Ustekinumab (Stelara®)*

Es un anticuerpo monoclonal designado a unirse a la subunidad p40 de la interleucina 12 y 23. La unión de este anticuerpo con la fracción libre de IL-12 e IL-23 bloquea la interacción del receptor de IL-12 (12R $\beta$ 1) expresado en células T y B, células NK, macrófagos y células dendríticas<sup>23</sup>. Se evaluó ustekinumab en adultos con EC con actividad moderada a grave resistente al tratamiento con anti-TNF. Durante la fase de inducción, 526 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ustekinumab iv. a dosis de 1, 3 o 6 mg/kg, o placebo. Durante la fase de mantenimiento, 145 pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento a las 6 semanas entraron a una fase aleatoria donde recibieron inyecciones sc. de ustekinumab (90 mg) o placebo a las semanas 8 y 16.

El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta clínica a la semana 6 fueron 36.6, 34.1 y 39.7% para las dosis de 1, 3 y 6 mg/kg de ustekinumab, respectivamente, comparado con el 23.5% de los pacientes que recibió placebo ( $p = 0.005$  en comparación con el grupo de 6 mg/kg). La tasa de remisión clínica del grupo que recibió 6 mg/kg no difiere significativamente de la tasa que recibió placebo, a las 6 semanas. La terapia de mantenimiento con ustekinumab, comparada con placebo, demostró una tasa significativamente alta de remisión clínica (41.7 vs. 27.4%,  $p = 0.03$ ) y respuesta (69.4 vs. 42.5%,  $p < 0.001$ ) a las 22 semanas. Por lo que el uso de ustekinumab en pacientes con EC con actividad moderada a grave resistentes al tratamiento con anti-TNF resulta ser efectiva en comparación con placebo<sup>24</sup>.

## Inhibidores de janus cinasa (JAK/STAT)

### *Tofacitinib (CP-690,550)*

Es el primer inhibidor selectivo de la familia janus cinasa (*Janus Kinase*, JAK) probado en humanos<sup>25,26</sup>. Posee mayor especificidad por las tirosina cinasas JAK1 y JAK3, las cuales están involucradas en la transducción de señales de diversas interleucinas como: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21<sup>27,28</sup>, mediante la estimulación de la cadena gamma que poseen en común en la superficie de los receptores para estas interleucinas, que son necesarias para la activación, función y proliferación linfocitaria. Se propone que el bloqueo de una vía común de señalización utilizada por seis importantes citocinas debería tener como resultado la supresión de linfocitos T y B<sup>27,29,30</sup>.

En un estudio doble ciego, placebo controlado, fase II, se evaluó la eficacia de tofacitinib en 194 adultos con CUCI de actividad moderada a grave. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a dosis de 0.5 mg, 3 mg, 10 mg o 15 mg o placebo dos veces al día durante 8 semanas. Se obtuvo una respuesta clínica del 32, 48, 61 y 78% a la semana 8 en pacientes con tofacitinib a dosis de 0.5 mg ( $p = 0.39$ ), 3 mg ( $p = 0.55$ ), 10 mg ( $p = 0.10$ ) y 15 mg ( $p < 0.001$ ), respectivamente, comparado con el 42% de los pacientes que recibieron placebo. Se obtuvo remisión clínica (definida como un puntaje Mayo  $\leq 2$ ) a la semana 8 en 13, 33, 48, y 41% de los pacientes que recibieron tofacitinib a dosis de 0.5 mg ( $p = 0.76$ ), 3 mg ( $p = 0.01$ ), 10 mg ( $p < 0.001$ ) y 15 mg ( $p < 0.001$ ) respectivamente, comparado con el 10% de los pacientes que recibieron placebo.

Este estudio demostró que los pacientes tratados con tofacitinib, con CUCI moderada a grave, presentaron remisión clínica en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Debido a la vía de administración por vía oral de este tratamiento, tofacitinib se ha convertido en una excelente alternativa terapéutica

en pacientes con CUCI refractaria al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Aun así se requieren estudios posteriores que demuestren la seguridad a largo plazo de esta alternativa terapéutica<sup>31,32</sup>. Actualmente se están realizando estudios fase III para confirmar su eficacia y seguridad.

## Potenciales tratamientos

### *Tralokinumab*

Es un anticuerpo humanizado tipo IgG4 que inhibe selectivamente la interleucina 13 (IL-13). En un estudio europeo multicéntrico, clínico controlado fase II en el cual se incluyó a 111 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tralokinumab 300 mg por vía sc. o placebo cada 15 días por un total de 12 semanas. Los resultados mostraron que existió respuesta clínica en el 38% en el grupo con tralokinumab comparado con el 33% del placebo ( $p = 0.41$ ); la remisión clínica fue del 18 vs. 6%, respectivamente ( $p = 0.03$ ) y la cicatrización de la mucosa del 32 vs. 20%, respectivamente ( $p = 0.10$ )<sup>33</sup>.

### *Eldelumab (anti IP-10)*

Es un anticuerpo monoclonal 100% humanizado cuyo blanco terapéutico es la proteína IP-10. La proteína IP-10 es una quimiocina que desempeña un papel importante en la activación de integrinas y la migración celular, incluyendo células T activadas, monocitos, eosinófilos, células NK, células epiteliales y endoteliales<sup>34</sup>. La estimulación del receptor de IP-10 (CXCR3, cys-x-cys receptor 3) está directamente relacionada con la generación y reclutamiento de células pro inflamatorias que son responsables del daño tisular<sup>35,36</sup>. La IP-10 ejerce su función quimiotáctica sobre las células T cooperadoras tipo 1 (Th1) y Th17, el bloqueo de IP-10 propone la inhibición de un perfil de citocinas producidas por la respuesta inmune Th1 y Th17<sup>37</sup>. IP-10 parece ser un mediador celular independiente del receptor CXCR3, incluyendo la proliferación y migración celular epitelial vía

heparán-sulfato<sup>38,39</sup>. Estos mecanismos de acción adicionales contribuyen a la importancia de IP-10 como inductor de la respuesta inflamatoria. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, fase II, placebo controlado donde se incluyeron 109 pacientes con CUCI activa para recibir placebo o BMS-936557 (10 mg/kg) iv. durante 2 meses semanalmente. El principal objetivo de este estudio se basó en obtener altas tasas de respuesta clínica al día 57. De los 109 pacientes incluidos, 55 recibieron BMS-936557 y 54 placebo. La respuesta clínica al día 57 fue de 52.7 vs. 35.2% para BMS-936557 vs. placebo ( $p = 0.083$ ), remisión clínica de 18.2 vs. 16.7% ( $p = 1.00$ ) y cicatrización de la mucosa de 41.8 vs. 35.2% ( $p = 0.556$ ), respectivamente. Los resultados de este estudio son prometedores, anti IP-10 parece funcionar adecuadamente en pacientes con CUCI activa moderada a grave; sin embargo se necesitan más estudios que determinen la dosis-respuesta ya que se ha observado una respuesta clínica e histológica positiva directamente proporcional a la administración de mayores dosis<sup>40</sup>.

### *ISIS 2302 (Alicaforsen)*

La interacción de linfocitos asociados con  $\alpha_4\beta_2$  integrina o antígeno de función leucocitaria (LFA-1) y su ligando ICAM-1 es importante para el reclutamiento de leucocitos en los sitios inflamatorios. El ISIS 2302 es un oligonucleótido antisentido de 20 pares de bases, cuya función es la hibridación de la región 3' no traducida del ARN mensajero del ICAM-1.

Existen 2 estudios aleatorizados, uno con 75 y otro con 299 pacientes con EC tratados con dosis de 0.5 mg/kg y 2 mg/kg por vía iv. con duración de 2 a 4 semanas, observándose 33% de remisión comparado con el 0% del grupo placebo en la semana 14. El análisis farmacocinético mostró una relación significativa entre la exposición al fármaco y la respuesta, lo que sugiere que podría ser efectivo en dosis adecuadas. Estudios con dosis superiores se están llevando a cabo<sup>41</sup>.

### ***Anti-interleucina 12 (IL-12)***

La IL-12 es clave para la diferenciación a Th1 en linfocitos T ayudadores. Un estudio clínico controlado incluyó a 79 pacientes con EC activa quienes fueron aleatorizados para recibir tratamiento sc. con anti-IL-12 a dosis de 1 o 3 mg/kg o placebo; las tasas de respuesta al final del tratamiento (9 semanas) fueron del 63% (1 mg), 56% (3 mg) y 38% (placebo), mientras que las tasas de remisión fueron 31, 44 y 38%, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. El grupo de 3 mg mantuvo tasas del 50% en remisión y respuesta al final de las 18 semanas de seguimiento. La frecuencia de reacciones adversas fue similar en el grupo de tratamiento y placebo<sup>42</sup>.

### ***Anti-receptor de interleucina 6 (IL-6R) o Atlizumab***

Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la IL-6, debido a que es una citocina pro inflamatoria; hay correlación entre su elevación sérica y el grado de actividad e inflamación de la EC. Un estudio con 36 pacientes con EC activa refractaria al tratamiento convencional fueron aleatorizados para recibir infusiones iv. 2 veces por semana de IL-6R (8 mg/kg) o placebo durante 12 semanas. La respuesta y tasa de remisión fueron del 80% en el grupo con IL-6R versus 31% del placebo ( $p = 0.01$ )<sup>43</sup>.

### ***Anti-interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) (fontolizumab)***

Es un anticuerpo anti-IFN- $\gamma$  humanizado. Esta citocina incrementa la respuesta inmune mediada por Th1 y suprime la respuesta Th2. Estudios fase I/II incluyeron a 28 pacientes con actividad moderada a grave de EC aleatorizados para recibir anticuerpo monoclonal anti-IFN- $\gamma$  a diferentes dosis (0.1, 1 o 4 mg/kg) y placebo. Se observó respuesta dosis-dependiente; las mayores tasas de remisión fueron con la dosis más alta de hasta un 71 vs. 33% del grupo placebo.

Recientemente, un estudio evaluó la eficacia y seguridad de fontolizumab en 133 pacientes con actividad moderada a grave de EC. Se observó mejoría clínica en los grupos de tratamiento que recibieron 4 o 10 mg/kg comparado con el placebo. Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con ambas dosis presentaron remisión de la enfermedad al día 45 comparado con el 14% del placebo. El anticuerpo fue bien tolerado.

### **Conclusiones**

El tratamiento con esteroides tópicos como la budesonida MMX forma parte del algoritmo de tratamientos en pacientes con CUCI previo al uso de esteroides sistémicos.

Un nuevo agente anti-TNF 100% humano como el golimumab ya está disponible en Norte América y Europa como otra alternativa en el tratamiento de pacientes con CUCI.

La terapia con vedolizumab ofrece buena eficacia y perfil de seguridad en pacientes con EII con actividad moderada a grave que no han respondido a la terapia convencional, y ya está disponible en Norte América y Europa. Sin embargo, la aprobación en países de Latinoamérica está próxima.

Nuevos agentes biológicos como el ustekinumab y tofacitinib formarán parte del algoritmo de tratamiento en pacientes con EC y CUCI, respectivamente.

Otros agentes se encuentran en desarrollo en fase II para evaluar su eficacia y seguridad con el fin de ofrecer nuevas estrategias terapéuticas a pacientes con EII.

### **Bibliografía**

1. Yamamoto-Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13:1893-6.
2. Travis SP, Danese S, Kupcinkas L, et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut.* 2014;63:433-41.
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:85-95.
4. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, et al. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity.* 2004;21:527-38.
5. Sheridan BS, Lefrançois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol.* 2011;12:485-91.
6. FDA Approval of Natalizumab for use in Crohn's disease. 2008. Available from: URL:[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/appletter/2008/125104s003ltr.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2008/125104s003ltr.pdf).

7. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2005;353:1912-25.
8. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology.* 2007;132:1672-83.
9. Haanstra KG, Hofman SO, Lopes-Estêvão DM, et al. Antagonizing the  $\alpha\beta 1$  integrin, but not  $\alpha 4\beta 7$ , inhibits leukocytic infiltration of the central nervous system in rhesus monkey experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol.* 2013;190:1961-73.
10. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2006;354:899-910.
11. Arihiro S, Ohtani H, Suzuki M, et al. Differential expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (Mad CAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathol Int.* 2002;52:367-74.
12. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule 1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1997;151:97-110.
13. Fedik ER, Wyatt T, Yang LL, et al. Exclusive antagonism of the  $\alpha 4\beta 7$  integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway on primates. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2034-42.
14. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab, an anti  $\alpha 4\beta 7$  integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;330:864-75.
15. Fedyk ER, Wyatt T, Yang LL, et al. Exclusive antagonism of the  $\alpha 4\beta 7$  integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2107-19.
16. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699-710.
17. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711-21.
18. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *N Engl J Med.* 2005;352:2499-507.
19. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1370-7.
20. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147:618-27.
21. Rutgeerts P, Fedorak R, Hommes D. A randomized phase I study of etrolizumab (rhuMAb  $\beta 7$ ) in moderate to severe ulcerative colitis. *Gut.* 2013;62: 1122-30.
22. Watanabe M, Yoshimura N, Motoya S, et al. AJM300, an Oral  $\alpha 4$  Integrin Antagonist, for Active Ulcerative Colitis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2A Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3-6. Chicago, Illinois. 370.
23. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al. Structural basis for the dual recognition of IL-12 and IL-23 by ustekinumab. *J Mol Biol.* 2010;402:797-816.
24. Sandborn WJ, Gasnik C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519-28.
25. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550). *J Immunol.* 2011;186: 4234-43.
26. Williams NK, Bamert RS, Patel O, et al. Dissecting specificity in the Janus Kinases: the structures of JAK-specific inhibitors complexed to the JAK1 and JAK2 protein tyrosine kinase domains. *J Mol Biol.* 2009;387:219-32.
27. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood.* 2008;111:2155-7.
28. Flanagan ME, Blumenkop TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP-690,550: A potent and selective Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J Med Chem.* 2010;53: 8468-84.
29. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550) *J Immunol.* 2011;186:4234-43.
30. Sewgobind VD, Quedackers ME, Van der Laan LJ, et al. The JAK inhibitor preserves the function of CD4CD25FoxP3 regulatory T cells and inhibits effector T cells. *Am J Transplant.* 2010;10:1785-95.
31. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Phase 2 Randomized Study of CP-690,550, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2011;140:S124.
32. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus Kinase inhibitor in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367: 7.
33. Danese S, Rudzinski JC, Brandt W, et al. Tralokinumab (CAT-354), an Interleukin 13 Antibody, in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Phase 2A Randomized Placebo-Controlled Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3-6. Chicago, Illinois. 863.
34. Kuhne MPB, Wallace S, Chen S, et al. MDX-1100, a fully human anti-CXCL 10(IP-10) antibody, is a high affinity, neutralizing antibody phase I clinical trials for the treatment of Ulcerative Colitis (UC). *J Immunol.* 2007;178:20.
35. Kabashima H, Yoneda M, Nagata K, et al. The presence of chemokine (MCP-1, MIP-1(alpha), MIP-1(beta), IP-10, RANTES)-positive cells and chemokine receptor (CCR5, CXCR3)-positive cells in inflamed human gingival tissues. *Cytokine.* 2002;20:70-7.
36. Molesworth-Kenyon S, Mates A, Yin R, et al. CXCR3, IP-10, and Mig are required for CD4+ T cell recruitment during the DTH response to HSV-1 yet are independent of the mechanism for viral clearance. *Virology.* 2005;333:1-9.
37. Romagnani P, Maggi L, Mazzinghi B, et al. CXCR3-mediated opposite effects of CXCL10 and CXCL4 on TH1 or TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1372-9.
38. Suzuki K, Kawachi Y, Palaniyandi SS, et al. Blockade of interferon-gamma inducible protein-10 attenuates chronic experimental colitis by blocking cellular trafficking and protecting intestinal epithelial cells. *Pathol Int.* 2007;57:413-20.
39. Luster AD, Greenberg SM, Leder P. The IP-10 chemokine binds to a specific cell surface heparan sulfate site shared with platelet factor 4 and inhibits endothelial cell proliferation. *J Exp Med.* 1995; 182:219-31.
40. Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, et al. Anti IP-10 antibody (BMS-936557) for ulcerative colitis: a phase II randomized study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;1136:303-9.
41. Yacyszyn BR, Chey WY, Goff J, et al. Double blind, placebo controlled trial of the remission inducing and steroid sparing properties of an ICAM-1 antisense oligodeoxynucleotide, alicaforsen (ISIS 2302), in active steroid dependent Crohn's disease. *Gut.* 2002;51:30-6.
42. Mannon PJ, Fuss IJ, Mayer L, et al. Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351:2069-79.
43. Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, et al. A pilot randomized trial of a human anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in active Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;126:989-96.47. Hommes D, Mikha-jlova T, Stoinov S, et al. Fontilizumab (Huzaf), a humanized anti-IFN-gamma antibody, has clinical activity and excellent tolerability in moderate to severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127:332.