

Tratamientos biológicos en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal

M. P. Martínez-Montiel y M. T. Muñoz-Yagüe

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) constituyen la denominada enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EII). Los avances producidos en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la EII han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos, como son las terapias biológicas, que suponen, al menos teóricamente un manejo más específico de esta enfermedad y con menos efectos secundarios. En el momento actual, la única terapia biológica eficaz y aceptada para el tratamiento de la EC intraluminal y fistulizante es el infliximab, tanto para inducir la remisión como para el mantenimiento de la misma. El papel de otros anticuerpos monoclonales como el adalimumab no está claramente establecido. Se podría perfilar como una alternativa en los pacientes con reacciones alérgicas al infliximab y en aquellos que han perdido la respuesta al fármaco por el desarrollo de anticuerpos al mismo. Sin embargo quedan por determinar aspectos importantes como son las dosis y al pauta de administración. Las terapias anti-integrina $\alpha 4$, a pesar de los resultados prometedores de los estudios en fase 3, no se encuentran aún disponibles por estar detenida la comercialización del fármaco debido a la comunicación de varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En un futuro próximo, quizá tenga gran relevancia la terapia inmunoestimulante que utiliza una nueva estrategia frente a la enfermedad y que incluye factores estimulantes de las colonias de los granulocitos y monocitos.

En la colitis ulcerosa, los resultados de los estudios ACT-1 y ACT-2, han demostrado que el infliximab es un fármaco útil en el tratamiento de los brotes graves de CU sin respuesta al tratamiento estándar lo que obligará a revisar los algoritmos de tratamiento y anteponer este fármaco a la ciclosporina intravenosa. En los próximos años, probablemente quedará definido el papel de los fármacos anti-CD3 (vilisilizumab) y de las terapias inhibitoras de los linfocitos T o del empleo de factores estimulantes de la reparación y cicatrización epitelial.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa. Terapia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) constituyen la denominada enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta entidad se han correlacionado con la aparición de nuevos agentes terapéuticos. En el momento actual, el tratamiento médico es la piedra angular del manejo de estos procesos y la cirugía queda reservada

para las complicaciones o la falta de respuesta al mismo (1). El arsenal terapéutico disponible incluye fármacos antiinflamatorios (aminosalicilatos y esteroides), antibióticos e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina y metotrexate). Todos estos fármacos producen una supresión inespecífica de los procesos inflamatorios y la utilización de los mismos en los últimos años ha determinado un gran avance en el control de la EII. Sin embargo, presentan una eficacia limitada y no se encuentran exentos de efectos secundarios. Las terapias biológicas, al menos teóricamente, tendrían mayor eficacia terapéutica y presentarían menos efectos secundarios, por lo que constituirían medios más específicos para el manejo de la enfermedad. La eficacia y seguridad del infliximab en la enfermedad de Crohn intraluminal y fistulizante (2-5), tanto para la inducción de la respuesta como para el mantenimiento de la misma, ha dado lugar a la investigación de nuevas terapias biológicas dirigidas a mecanismos específicos del proceso inflamatorio.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Las terapias biológicas están constituidas por cinco tipos de agentes (6):

1. Preparaciones de origen biológico naturales o modificadas. Entre ellas figuran productos de origen sanguíneo, hormonas y vacunas (con microorganismos vivos, atenuados o muertos).
2. Péptidos o proteínas recombinantes.
3. Terapias basadas en anticuerpos.
4. Terapias basadas en ácidos nucleicos.
5. Terapias génicas y celulares.

Los preparados biológicos que se utilizan en la práctica clínica o están en evaluación para el tratamiento de la EII son, fundamentalmente, proteínas recombinantes, anticuerpos y ácidos nucleicos.

FUNDAMENTOS DE LOS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

En el momento actual, la EII es considerada el resultado de una respuesta inmune anormal frente a antígenos

intraluminales inoos que se produce en un huésped genéticamente predispuesto y que da como resultado una inflamación crónica del tracto gastrointestinal acompañada de destrucción tisular (7).

En condiciones normales, el sistema inmune es capaz de reconocer a los antígenos intraluminales inoos, pero frente a ellos muestra una tolerancia inmunológica. En presencia de distintos patógenos, el sistema inmune es capaz de poner en marcha diversas respuestas que se regulan a la baja evitando de esta manera la lesión tisular y permiten la eliminación del agente causal. El hecho de que la EC y la CU se presenten clínicamente de forma heterogénea (localización, gravedad, respuesta al tratamiento), se cree que sería el resultado de diferentes alteraciones en la vías inmunorreguladoras, lo que a su vez sería reflejo de la variabilidad genética y de la influencia medioambiental (8). Así pues, la EII sería consecuencia de una compleja interrelación entre factores genéticos, medioambientales y microbianos, que provocarían una inflamación mantenida en la mucosa intestinal, favorecida por la alteración en la barrera mucosa y por defectos del sistema inmune (9).

El primer nivel de defensa del tubo digestivo lo constituye el epitelio intestinal, formado por una única capa de células epiteliales cilíndricas que presentan estrechas uniones intercelulares, de forma que crean una barrera prácticamente impenetrable para las macromoléculas (a excepción de los nutrientes y de los gérmenes invasivos). Además, todo ello está revestido por moco que impide el paso hacia la lámina propia de agentes patógenos y antígenos intraluminales (8). Junto a ello, la IgA secretora aglutina bacterias y virus, formando complejos de gran tamaño que incluidos en el moco de la barrera mucosa son expulsados con las heces sin entrar en contacto con el epitelio (10,11). Se ha demostrado que en la EII la barrera mucosa está alterada, ya que existen anomalías de las uniones intercelulares y hay disminución de la producción de moco lo que permite el paso libre de antígenos hacia la lámina propia (8). Durante la inflamación, el daño tisular puede ser reparado mediante factores citoprotectores como el factor transformante del crecimiento (TGF- α y TGF- β), el factor trefoil, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), la interleuquina 11 (IL-11) y la hormona del crecimiento, que, al ser secretados en la mucosa intestinal, restauran la integridad mucosa (12). Por lo tanto, un grupo potencial de tratamientos biológicos estaría constituido por factores tróficos y de crecimiento, ya que serían capaces de restaurar la integridad de la mucosa y, de esta forma, frenar la respuesta inmunológica.

En condiciones normales, en la mucosa existen determinadas células epiteliales que están especializadas en la presentación de antígeno. Entre ellas figuran las células M, que transportan antígenos intraluminales hacia los folículos linfoides o hacia las placas de Peyer y las células dendríticas, que, a través de las células M o mediante la emisión de prolongaciones entre los enterocitos, son capaces

de captar y presentar antígenos intraluminales a las células T "naïves" de los folículos linfoides y de las placas de Peyer (8). Los linfocitos así activados secretan interferón gamma (IFN γ) e IL-2 y las células T indiferenciadas maduran hacia células T efectoras (Th1 o Th2) o bien hacia células T reguladoras (Th3 o Tr1), en respuesta al estímulo recibido por las células presentadoras de antígeno (8,10). El exceso de células T efectoras conduce a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias destinadas a eliminar el agente patógeno. Una vez conseguido su objetivo, las citoquinas antiinflamatorias, por ejemplo, la IL-10, las células Th3 y los factores tróficos, detienen la respuesta inflamatoria. Un defecto en este mecanismo frenador conduce a una grave agresión inflamatoria tisular y a la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad. La abundancia de células T reguladoras, por el contrario, determina la tolerancia inmune y la anergia (13).

Clásicamente, la enfermedad de Crohn se manifiesta con un perfil de citoquinas del tipo Th1, originada por la exposición de los linfocitos T inmaduros a la IL-12, IL-18 o IL-23. Las células Th1 producen IL-2 e IFN- γ . El IFN- γ aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales lo que facilita el reclutamiento de células inflamatorias y activa los macrófagos. Estos últimos, a su vez, producen radicales libres y grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18). Se ha demostrado que los linfocitos T de la mucosa intestinal de los pacientes con EC son resistentes a la apoptosis lo que conduce a la acumulación de células T y a la perpetuación de la respuesta inflamatoria (9). Este fenómeno parece depender de la IL-6, la cual es capaz de activar genes antiapoptóticos en los linfocitos T intestinales (14). La colitis ulcerosa presenta un patrón de citoquinas tipo Th2 caracterizado por la producción de IL-4, IL-5 e IL-10. La respuesta Th2 implica la activación de las células *natural killer* (NKT) que pueden ser responsables de la inflamación a través de la producción de IL-13 (15). En la actualidad, se admite que en la colitis ulcerosa existe una respuesta inmunológica mixta Th1 y Th2 que explicaría la respuesta que se puede obtener con el tratamiento con anti-TNF. En el momento actual, se acepta que la EC se caracterizaría por una elevada producción de IFN- γ y baja de IL-13, mientras que la CU se caracterizaría por una elevada producción de IL-13 en las células de la lamina propia intestinal (15). La inflamación producida en la mucosa intestinal se encuentra amplificada por el reclutamiento de células T "naïve", células T activadas y polimorfonucleares desde el torrente circulatorio hasta las zonas inflamadas, mediante la interacción entre moléculas de adhesión expresadas en la superficie de los linfocitos y en las células endoteliales. De esta forma, los linfocitos T "naïve" son captados por los ganglios mesentéricos mediante la interacción de L-selectinas asociadas a las células T y su ligando ICAM-1, mientras que los linfocitos T activados se dirigen hacia las placas de Peyer mediante la interacción de la integrina

$\alpha 4\beta 7$ y su contraligando adreína mucosa, molécula de adherencia (MadCAM-1) (16). Las citoquinas proinflamatorias, las antiinflamatorias, las diferentes células que intervienen en la cascada inflamatoria y los mecanismos implicados en el reclutamiento de linfocitos en los lugares de la inflamación son dianas potenciales para las terapias biológicas.

Actualmente, se considera que las células dendríticas que dirigen la respuesta inmune son responsables de los mecanismos de tolerancia o activación de la respuesta inflamatoria, determinan si el tipo de respuesta debe ser Th1 o Th2 y ligan la inmunidad innata y adaptativa. En pacientes con enfermedad de Crohn, se ha encontrado que determinadas células dendríticas producen niveles elevados de TNF- α en respuesta al lipopolisacárido LSP (endotoxina de bacterias gram negativas) (17) y se ha sugerido que la modulación de la actividad de estas células pudiera tener un papel terapéutico.

Se conoce desde hace tiempo que en la patogenia de la EII interviene un componente genético ya que la prevalencia de esta enfermedad es mucho más alta entre los miembros de una misma familia. Las alteraciones genéticas mejor conocidas son las de la enfermedad de Crohn. La primera de ellas está en relación con el gen NOD2/CARD15 (dominio de reclutamiento de una caspasa C-terminal) situado en el cromosoma 16; este gen codifica una proteína que es fundamental para el reconocimiento de antígenos (polisacáridos bacterianos) y para la activación del factor nuclear NF- κ B que interviene en la transcripción de citoquinas proinflamatorias (18,19). Paradójicamente, las mutaciones de dicho gen producen una disminución de la actividad del NF- κ B y una regulación a la baja de los procesos inflamatorios (9). Hasta el momento, se han propuesto tres posibles explicaciones a ello, las cuales están basadas en estudios experimentales realizados en ratones con mutaciones del gen NOD2: a) los macrófagos derivados de la médula ósea de estos ratones responden en exceso al dipéptido muramilo bacteriano aumentando la producción de IL-1 β , la cual estimularía al NF κ B (20); b) la pérdida de la función en la mutación NOD2 afectaría más a las células epiteliales de las criptas intestinales que a los macrófagos (21); y c) se ha demostrado que líneas celulares de ratón que expresan NOD2 mutado o ausente junto con TLR2 (receptor *Toll-like* tipo 2) estimulados con dipéptido muramilo producen una activación aumentada de NF κ B a través de vías dependientes de TLR 2; por lo tanto, la función de NOD2/CARD15 podría ser la de controlar la inflamación a través de los receptores TLR-2. Las mutaciones de NOD2 producirían un aumento de citoquinas proinflamatorias a través de los TLR 2 no inhibidos (22). El segundo gen implicado en la enfermedad de Crohn es el IBD5, localizado en el cromosoma 5. Este gen codifica dos proteínas (OCTN1 y OCTN2) que están presentes en las células epiteliales, macrófagos y linfocitos T pero no en los B. Los defectos genéticos pueden causar una disminución en el transporte de carnitina en las células epiteliales y con ello la interrupción de la β -oxidación. Alternativamente, pueden

aumentar el transporte de antígenos bacterianos y regular al alza la respuesta inmune (23). En la CU, las variaciones alélicas del gen MDR1 determinan la extensión y susceptibilidad para padecer la enfermedad así como la respuesta al tratamiento (24). Los desordenes genéticos son complejos y múltiples en la enfermedad inflamatoria, por lo que la terapia génica en esta enfermedad es poco viable, sin embargo, su conocimiento nos permite entender mejor los mecanismos etiopatogénicos y la respuesta y toxicidad de los diferentes agentes terapéuticos (9).

En 1990, se descubrieron los receptores *Toll-like* (TLR); estos receptores reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) que son compartidos por muchos agentes microbianos. Estos receptores se encuentran en las células epiteliales, endoteliales y dendríticas, macrófagos y otras células del sistema inmune. Su activación culmina con la activación del NF κ B, que a su vez da lugar a la síntesis de citoquinas proinflamatorias responsables de respuestas específicas Th (8). El polimorfismo y el diferente grado de expresión de estos receptores se han asociado a la EII (25,26) y quizás en un futuro puedan ser dianas para posibles terapias. El mecanismo de acción de algunos probióticos podría tener lugar a través de la inducción o interacción con estos receptores. En las tablas I y III se resumen las características y mecanismos de acción de las principales terapias biológicas de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

Terapias antifactor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria producida por los macrófagos, linfocitos T activados, monocitos y mastocitos de la mucosa intestinal. Sus niveles se encuentran muy elevados en el suero, en la orina y en la mucosa intestinal de los pacientes con EC activa. Existen varios tratamientos destinados a neutralizar el TNF α (Tabla II).

Infliximab

El primer agente anti-TNF que demostró su eficacia en la EC y fue aprobado para su tratamiento por la Agencia Europea del Medicamento y por la FDA fue el infliximab. El infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal del tipo IgG1 dirigido contra el TNF- α soluble y el de las membranas celulares, que fija el complemento, favorece la citotoxicidad mediada por anticuerpos e induce la apoptosis de las células T (27) (Tabla II). En el momento actual se encuentra aprobado para inducir la remisión de la EC activa intraluminal y fistulizante (perianal y enterocutánea) en pacientes corticodependientes o que no responden al trata-

Tabla I. Terapias biológicas que han sido aprobadas o están siendo evaluadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Fármaco y diana biológica	Laboratorio fabricante	Indicación	Fase de investigación
Inhibidores proinflamatorios			
<i>Terapias anti-TNF</i>			
<i>Infliximab</i> (anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 anti TNF)	Centocor y Schering Plough	Enfermedad de Crohn	Aprobado por uso terapéutico por FDA
<i>CDP571</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 anti TNF)	Celltech	Enfermedad de Crohn	Fallo fase 3/fallo fase 4
<i>CDP870</i> (fragmento humanizado de Fab anti TNF unido a PEG)	Celltech	Enfermedad de Crohn	Fase 3
<i>Etanercept</i> (proteína de fusión recombinante formada por un fragmento de anticuerpo IgG1 Fc unido a dos receptores humanos p75 TNF)	Amgen	Enfermedad de Crohn	Fallo fase 2
<i>Adalimumab</i> (anticuerpo humano monoclonal IgG1 anti TNF)	Abbott	Enfermedad de Crohn	Fase 3
<i>Receptores</i>			
<i>MRA</i> (anticuerpo humanizado antirreceptor de IL-6)	Roche	Enfermedad de Crohn	Fase 2
Citoquinas antiinflamatorias			
<i>Interleuquina 10</i>	Schering Plough	Enfermedad de Crohn	Fallo fase 3/fallo fase 2
<i>Interleuquina 11</i>	Instituto Genético	Enfermedad de Crohn	Fallo fase 2
Terapias antiadhesión leucocitaria			
<i>Natalizumab</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 contra integrina α 4)	Elan Farmacéuticos y Biogénicos	Enfermedad de Crohn	Fase 3, suspendida la comercialización
<i>Antegrem MLN-02, LDP-02</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra integrina α 4- β 7)	Millenium Phramaceuticals	Enfermedad de Crohn	Fase 2
<i>Alicaforsen, Isis 2302</i> (oligonucleótido antisense para ICAM)	Isis Pharmaceuticals	Enfermedad de Crohn	Fallo fase 3
Inhibidores de la polarización Th1			
<i>Anticuerpo anti-interleuquina 12</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 dirigido al receptor p40 IDL-12)	Abbot	Enfermedad de Crohn	Fase 2
<i>Fontolizumab</i> (anticuerpo anti-interferón gamma humanizado)	Protein Design Labs	Enfermedad de Crohn	Fase 2
Cicatrización y restitución epitelial			
<i>Somatropin</i> (hormona humana del crecimiento recombinante)	Eli Lilly	Enfermedad de Crohn	Fase 2
Inmunoestimulación			
<i>Filgrastim</i> (un factor recombinante humano estimulante de la colonia de los granulocitos)	Amgen	Enfermedad de Crohn	Fase 2a
<i>Sargamostrim</i> (un factor recombinante humano estimulante de la colonia de los granulocitos y macrófagos)	Berlex	Enfermedad de Crohn	Fase 3

miento estándar. Se utiliza en dosis de 5 mg/kg/i.v. administrados las semanas 0, 2 y 6. El mantenimiento de la remisión clínica se puede lograr mediante la administración esporádica o programada con una dosis de 5 mg/kg/i.v.

cada 8 semanas (3,4,28,29). Los ensayos ACCENT I y ACCENT II demostraron la eficacia del fármaco, el perfil de seguridad, las dosis y la pauta más idónea de administración (3,4). Aunque el infliximab es un fármaco bien to-

Tabla II. Mecanismo de acción de los distintos agentes antifactor de necrosis tumoral (TNF)

Agente	Estructura biológica	Liga TNF soluble	Liga TNF transmembrana	Fija el complemento	Media ADC	Causa apoptosis de células T	Eficaz en pacientes no seleccionados	Sólo eficaz en pacientes con PCR alta
<i>Infliximab</i>	Anticuerpo monoclonal quimérico IgG1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No
<i>Etanercept</i>	Proteína de fusión compuestas por un anticuerpo IgG1 unido a dos receptores solubles humanizados p75 TNF	Sí	Sí	No	No	No	No	?
<i>Adalimumab</i>	Un anticuerpo monoclonal completamente humanizado al TNF	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	?	?
<i>CDP870</i>	Fragmento humanizado de Fab unido a PEG	Sí	Sí	No	No	?	No	Sí
<i>CDP571</i>	Anticuerpo monoclonal humanizado IgG4	Sí	Sí	No	No	?	No	Sí
<i>Onercept</i>	Receptor P55 TNF completamente humanizado que liga el TNF	Sí	Sí	No	No	No	No	?

Tabla modificada de Sandborn WJ and Faubion WA. Gut2004; 53: 1366-73.

Tabla III. Principales terapias biológicas en evaluación para el tratamiento de la colitis ulcerosa

Fármaco y diana biológica	Laboratorio fabricante	Indicación	Fase de investigación
Terapias anti-TNF			
<i>Infliximab</i> (anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 anti-TNF)	Centocor y Schering Plough	Colitis ulcerosa	Fase 3
<i>CDP571</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 anti-TNF)	Celltech	Colitis ulcerosa	Fallo fase 4
Citoquinas anti-inflamatorias			
<i>Interleuquina 10</i>	Schering Plough	Colitis ulcerosa	Fallo fase 2
Terapias antiadhesión leucocitarias			
<i>Natalizumab</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 contra integrina 4)	Elan Farmacéuticos y Biogénicos	Colitis ulcerosa	Fase 3, suspendida la comercialización
<i>Antegrem MLN-02, LDP-02</i> (anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra integrina $\alpha 4$ - $\beta 7$)	Millenium Pharmaceuticals	Colitis ulcerosa	Fase 2
<i>Alicaforsen, Isis 2302</i> (oligonucleótido antisense para ICAM)	Isis Pharmaceuticals	Colitis ulcerosa	Fase 3
Inhibidores de la proliferación de células T			
<i>Daclizumab humanizado</i> (anticuerpo al receptor de la interleuquina 2)	Protein Design Labs	Colitis ulcerosa	Fase 2
<i>Basiliximab</i> (anticuerpo quimérico dirigido al receptor de interleuquina 2)	Novartis	Colitis ulcerosa	Fase 2a
Terapias anti CD3			
<i>Visilizumab</i> (anticuerpo antiCD3)	Protein Design Labs	Colitis ulcerosa	Fase 2
Restituciones y reparaciones epitelial			
<i>Factor de crecimiento epidérmico</i>	Heber Biotec	Colitis ulcerosa	Fase 2
<i>Factor de crecimiento de queratinocitos (repifermin)</i>	Human Genome Sciences	Colitis ulcerosa	Fallo fase 2

lerado en la mayoría de los casos, pueden aparecer efectos secundarios graves, entre los que figuran: infecciones graves (3,4), síndrome lupoide (30), reacciones infusionales agudas y de hipersensibilidad retardada (5), procesos desmielinizantes (31), insuficiencia cardíaca (32), posible riesgo aumentado de linfomas (33) y muerte (5). Entre los procesos infecciosos, merece destacar en nuestro medio la reactivación de una tuberculosis latente, lo que obliga a que a todo paciente que va a ser sometido a este tratamiento se le realice una historia clínica detallada, radiografía de tórax y la prueba de la tuberculina de forma basal (con *booster* si estuviera inmunodeprimido). Recientemente, se ha comunicado la reactivación de infecciones por el virus de la hepatitis B en pacientes portadores de este virus, por lo que es necesario detectar este grupo de pacientes de riesgo (34). Existe un subgrupo de pacientes que desarrollan anticuerpos contra el infliximab (ATI); estos anticuerpos se han relacionado con el desarrollo de reacciones agudas post-infusionales y retardadas así como con la pérdida o con la disminución de la eficacia de este fármaco. Se ha demostrado que la administración regular de infliximab cada 8 semanas con la utilización simultánea de inmunosupresores disminuye la aparición de estos anticuerpos desde un 30 a un 8% y aumenta la eficacia terapéutica del mismo. No obstante, debemos señalar que el número de pacientes que presentan una reacción post-infusional es relativamente bajo (1-5%) (5) y en pocas ocasiones se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE que impida el uso continuado de infliximab (35). En general, las reacciones pueden evitarse o controlarse mediante la administración previa o posterior de paracetamol, antihistamínicos o corticoides.

La atenuación o pérdida de la respuesta al infliximab es un problema complejo en el que pueden estar implicados varios factores; uno de ellos sería la aparición de ATI, pero en otros casos se debe a la sobreexpresión de otras citoquinas proinflamatorias o bien a la aparición de obstrucciones (36,37).

Estos problemas han llevado al desarrollo de nuevos fármacos anti-TNF, entre los que figuran el CDP571 Y CDP 870, el etanercept y onercept y el adalimumab.

CDP 571

El CDP 571 es un anticuerpo monoclonal quimérico humanizado tipo IgG4 frente al TNF- α que se administra por vía intravenosa y cuyo mecanismo de acción queda reseñado en la tabla II. Los estudios en fase 2 no confirmaron la eficacia esperada, por lo que ha dejado de ser fabricado por los laboratorios Celltech (38,39).

CDP 870 (certolizumab pegol)

Es un fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado que se encuentra ligado a una molécula de po-

lietilenglicol para aumentar su vida media biológica. Se administra por vía subcutánea. El CDP870 se liga al TNF soluble y asociado a las membranas, pero, al tratarse de un fragmento Fab, se piensa que no fija al complemento, no induce citotoxicidad mediada por anticuerpos y tampoco produce la apoptosis de los linfocitos T. Un estudio en fase 2, en el que fueron aleatorizados 292 pacientes con EC activa para recibir placebo o bien CDP 870 subcutáneo a dosis de 100, 200 y 400 mg las semanas 0, 4 y 8, demostró que la dosis de 400 mg fue la más eficaz y la que produjo una respuesta clínica más precoz a las 2 semanas; sin embargo, no se obtuvieron resultados significativos a las 12 semanas (40). Al analizar posteriormente los datos por subgrupos de pacientes, aquellos con proteína C reactiva > 10 mg/dl mostraron una diferencia de respuesta significativamente mejor con todas las dosis comparadas con el placebo (41). Un pequeño estudio en fase 2, con el fármaco administrado por vía intravenosa, no demostró resultados significativos en relación con el placebo (42). En el momento actual, se han realizado dos grandes estudios en fase 3 en pacientes con EC activa cuyos resultados no han sido aún comunicados. En todos los estudios, el fármaco, tanto administrado por vía subcutánea como intravenosa, ha sido bien tolerado.

Etanercept y onercept

El TNF- α ejerce su efecto proinflamatorio al unirse a los receptores de membrana p55 y p75. El etanercept es un agente anti-TNF- α aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide. Se trata de una proteína humana formada por la unión de un fragmento Fc de un anticuerpo IgG1 humano a dos receptores humanos p75 del TNF. El onercept es una forma recombinante del receptor soluble p55 del TNF. Ambos fármacos actúan ligando la forma soluble y transmembrana del TNF- α . Los estudios en fase 2 no han logrado demostrar su eficacia en el tratamiento de la EC (43,44).

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante IgG1 completamente humanizado que se une específicamente al TNF- α soluble y transmembrana, fija al complemento, favorece la toxicidad mediada por anticuerpos y produce la apoptosis de las células T. El adalimumab está aprobado actualmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, artritis psoriásica y artritis de reciente comienzo. En los últimos años se han publicado varios estudios (45-47) en pacientes que no toleraban el infliximab o que habían perdido su respuesta a este fármaco. En ellos se ha demostrado que no existen reacciones de hipersensibilidad cruzadas entre ambos fármacos y que la mayoría de los pacientes presentaban respuesta clínica. Un estudio en fase 3 realizado en 299 pacientes con EC con el fin conocer la dosis respuesta demos-

tró que los niveles terapéuticos en sangre son superponibles a las concentraciones terapéuticas en la artritis reumatoide (48). En el momento actual, podemos concluir que se trata de un fármaco que se puede administrar con seguridad en pacientes intolerantes a infliximab o que han dejado de responder a este, que es bien tolerado, que se administra por vía subcutánea y cuyos efectos secundarios más frecuentes son las reacciones locales en el punto de administración. Sin embargo, no conocemos la dosis y la pauta de administración idónea. Se ha descrito la aparición de anticuerpos al adalimumab en los pacientes tratados con artritis reumatoide (36) pero se ignora en el momento actual su implicación en la respuesta al fármaco y posibles reacciones de hipersensibilidad en los pacientes con EC. Únicamente el 25% de los pacientes que presentan pérdida de la respuesta al infliximab tienen anticuerpos positivos frente a este, pero desconocemos si este grupo de pacientes responderán de forma indiscriminada al adalimumab. Se necesitan nuevos estudios para conocer el papel de este anticuerpo en la EC.

Inhibidores de los receptores de las citoquinas proinflamatorias

Interleuquina 6 (IL-6)

La IL-6 es una citoquina proinflamatoria cuyos niveles en sangre y los de su receptor (IL-6R) se correlacionan con la actividad de la EC en humanos y modelos animales. La IL-6, al unirse a su receptor soluble, estimula una cascada de genes antiapoptóticos en las células T, lo que conduce a la acumulación de estas últimas en la mucosa intestinal y a la perpetuación de la respuesta inflamatoria (9).

Se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal dirigido frente al IL-6R que ha sido utilizado en 36 pacientes con EC activa y refractaria al tratamiento convencional. Los resultados iniciales son alentadores y el fármaco ha sido bien tolerado, pero es necesario utilizarlo en un número mayor de pacientes para conocer su utilidad real (49).

Citoquinas antiinflamatorias

Interleuquina 10 (IL-10)

La IL-10 es una citoquina antiinflamatoria que inhibe la producción de IL-2 y de IFN γ en las células Th1 y disminuye la producción de IL-12 por los macrófagos. El papel de la IL-10 en la EII queda demostrado por el hecho de que los ratones *knockout* para la IL-10 desarrollan enterocolitis crónica (50) y la administración de IL-10 a estos ratones previene su aparición. Si la IL-10 se administra cuando la enfermedad está ya establecida, se produce una mejoría del cuadro pero no la curación completa (51). Un estudio inicial de dosis-respuesta (fase 2a)

utilizando IL-10 a dosis de 0,5, 1, 5, 10 o 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{i.v.}$ durante 7 días, mostró resultados superiores al placebo en 46 pacientes con EC activa resistente a tratamiento (52). Sin embargo, tres estudios posteriores en fase 3, realizados en 797 pacientes, no mostraron diferencias significativas en relación con el placebo y hoy carece de utilidad administrada por vía sistémica (53,54).

El descubrimiento de receptores para la IL-10 en las células entéricas ha planteado la posibilidad de utilizar esta citoquina por vía tópica ya que de esta forma se lograría aumentar sus concentraciones en la mucosa colónica y mejorar su eficacia. En animales de experimentación, la administración oral de lactobacilos manipulados genéticamente para secretar IL-10 y la administración de IL-10 en forma de enemas (mediante un vector adenoviral o contenida en microesferas de gelatina), han mostrado resultados alentadores (55-57). Recientemente se han comunicado resultados esperanzadores en un reducido grupo de pacientes con EC tratados con lactobacilos manipulados genéticamente para producir IL-10 (58).

Interleuquina 11 (IL-11)

La interleuquina 11 (IL-11) es una citoquina producida por células mesenquimales que posee acciones trombopoyéticas y antiinflamatorias mediante la inhibición del NF κB y secundariamente de citoquinas proinflamatorias. Además, ejerce efectos protectores de la barrera de la mucosa intestinal.

Basados en estos hallazgos, Sand y cols. (59,60) valoraron la eficacia de la IL-11 recombinante administrada por vía subcutánea en el tratamiento de 224 pacientes con EC, sin encontrar diferencias significativas frente al placebo. Estos autores observaron la aparición de trombocitosis, que fue más frecuente en los pacientes que recibieron las dosis más elevadas o en los que fue administrada a intervalos más cortos, lo que podría suponer un grave efecto secundario en un enfermedad de por sí trombogénica.

Se ha comprobado que la IL-11 mantiene su acción antiinflamatoria y reparadora cuando se administra de forma tópica. Administrada a sujetos sanos por vía oral, se ha comprobado que no se absorbe por el intestino, por lo cual disminuyen los efectos adversos de la misma. Se está realizando un ensayo en fase 2 cuyos resultados no han sido publicados.

Tratamientos basados en la inhibición de la adhesión celular

La migración y el reclutamiento de linfocitos por la mucosa intestinal es un paso fundamental en el inicio y auto-perpetuación de la inflamación en la EII. El bloqueo selectivo de las moléculas de adhesión implicadas en este proceso se ha logrado mediante la utilización de anticuer-

pos monoclonales antiintegrina $\alpha 4$ (natalizumab) y antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (MLN-02, LDP-02) así como por oligonucleótidos antisentido dirigidos a la molécula-1 de adhesión intercelular (ICAM-1).

Natalizumab

Es un anticuerpo quimérico recombinante humano tipo IgG4 dirigido frente a la molécula de la $\alpha 4$ integrina. Tras demostrar su eficacia y seguridad en estudios preclínicos y estudios en fase 2 (10,27), se realizó un estudio en fase 3 (ENACT-1) que incluía 248 pacientes con EC moderada-grave. Estos fueron aleatorizados en los cuatro regímenes de tratamiento siguientes: a) dos infusiones de placebo; b) una infusión de natalizumab de 3 mg/kg de peso seguida de placebo; c) dos infusiones de 3 mg/kg; y d) dos infusiones de 6 mg/kg de natalizumab separadas por cuatro semanas. Los pacientes tratados con natalizumab presentaron mejores porcentajes de respuesta y remisión que el grupo placebo, aunque sin llegar a alcanzar diferencias significativas estadísticamente. Las únicas diferencias significativas se dieron en la mejoría de la calidad de vida y en la disminución de los niveles de proteína C reactiva. Los mejores resultados se obtuvieron en los pacientes tratados con dos perfusiones de natalizumab a razón de 3 y de 6 mg/kg, respectivamente. En los que recibieron dos infusiones la respuesta fue rápida, se observó a las dos semanas de la primera infusión y duró 12 semanas. El fármaco fue bien tolerado y sin graves efectos secundarios pero 13 pacientes (7%) desarrollaron anticuerpos al fármaco y 2 de ellos presentaron reacciones infusionales agudas. Estos resultados fueron similares a los obtenidos inicialmente con el infliximab. Actualmente se considera que la dosis idónea es de dos infusiones de 3 mg/kg/i.v. separadas por cuatro semanas (61). Recientemente, se han comunicado los resultados del estudio ENACT-2 cuyo objetivo era determinar la capacidad del fármaco para mantener la respuesta/remisión clínica durante 12 meses en los pacientes que habían respondido al tratamiento en el estudio ENACT-1. Los resultados globales han sido los siguientes: el natalizumab es un fármaco que consigue porcentajes de respuesta/remisión clínica significativamente superiores al placebo y es útil en la inducción de la respuesta/remisión clínica en pacientes no respondedores al infliximab y resistentes al tratamiento inmunosupresor (azatioprina, 6-MP y metotrexate) (62-64). Sin embargo, ha sido suspendida la distribución del natalizumab tras la comunicación de tres casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, dos de ellos en pacientes con esclerosis múltiple que seguían simultáneamente tratamiento con IFN- β y otro en un paciente con EC (63).

MLN-02 (LDP-02)

El MLN-02 es un anticuerpo tipo IgG1 recombinante humano que está constituido por la unión de las regiones

CDR de un anticuerpo murino dirigido frente a la integrina humana $\alpha 4\beta 7$ y un fragmento de la IgG1 humana. Actúa impidiendo la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos con el ligando MadCAM-1. Estudios realizados en fase 2 (66) no han mostrado que sea eficaz en el tratamiento de la EC activa. No obstante, tras el análisis de los resultados se cree que la dosis empleada no fue la óptima y que aquellos pacientes en quienes se consigue saturar los receptores $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos tienen más posibilidades de entrar en remisión. Son necesarios más estudios para poder determinar su utilidad terapéutica.

ISIS 2302 (alicaforfen)

La integrina $\alpha \beta 2$ y su ligando ICAM-1 son fundamentales en el reclutamiento de leucocitos en los focos inflamatorios. La expresión tisular de ICAM-1 se correlaciona con la actividad de la EIL. El ISIS 2302 es un oligodeoxinucleótido fosforotioato de 20 bases que se une al extremo de la región 3' no translacional del RNAm humano del ICAM-1. El dímero formado por la unión de ISIS 2302 y el RNAm de ICAM-1 es degradado por una familia de RNAsas celulares y como resultado de ello disminuye la expresión celular de ICAM-1.

Un estudio piloto en fase 2a controlado frente a placebo mostró algunos resultados alentadores (67). Sin embargo, dos estudios posteriores, uno con 75 pacientes (fase 2) y otro con 299 (fase 3) no mostraron que este fármaco fuera eficaz (10,27). Cuando los resultados fueron analizados por subgrupos, se observó que el subgrupo de mujeres con niveles más elevados de ISIS 2302 presentaron porcentajes más elevados de respuesta, lo que sugiere que pudiera ser más eficaz si se administrara a dosis más altas. El fármaco fue bien tolerado y no provocó efectos secundarios graves (68). En el momento actual hay dos estudios en fase 3 en marcha en los que el alicarforfen se administra en dosis altas por vía intravenosa (10).

Inhibidores de la polarización Th1

Con el fin de inhibir la polarización Th1 se pueden emplear anticuerpos monoclonales frente a la IL-12, el interferon γ , los anticuerpos contra la IL-18 y los anticuerpos frente al receptor de la IL-12 e IL-10 recombinante.

Anticuerpos frente a la IL-12

La IL-12 secretada por las células presentadoras de antígeno, es una citoquina clave en la promoción de la diferenciación y activación de los linfocitos T cooperadores hacia una respuesta del tipo Th1.

En un estudio en fase 2, randomizado, doble ciego, multicéntrico, se incluyeron 79 pacientes con EC activa que

fueron tratados con placebo o con anticuerpos frente a la IL-12 a dosis de 1 mg o de 3 mg/kg/semana administrados por vía subcutánea. Se hicieron dos cohortes de enfermos; en la primera, entre la primera y la segunda dosis, se dejaba un intervalo de 4 semanas; en la segunda, se administra semanalmente hasta completar las 7 dosis. Los resultados sólo alcanzaron significación estadística en relación con el grupo placebo ($p = 0,03$), que recibió 3 mg/kg/semanales de forma consecutiva. El fármaco fue bien tolerado, siendo el efecto secundario más frecuente el debido a las reacciones locales en el lugar de la inyección. Tres pacientes desarrollaron anticuerpos frente al fármaco y dos de ellos perdieron la respuesta clínica. Al estudiar el perfil de citoquinas en la lámina propia de la mucosa colónica de los pacientes que habían mejorado al recibir los anti-IL-12, se demostró que había en ellos una disminución de la secreción de IL-12, IFN- γ y TNF- α por las células mononucleares. De los resultados disponibles no se puede llegar a conclusiones definitivas, por lo que se necesitan nuevos estudios (69).

Anti-interferón γ (fontolizumab, huzab)

La producción de IFN- γ por las células Th1 favorece la polarización de la respuesta inmune hacia la vía Th1 e inhibe la proliferación de células Th2. El fontolizumab es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el IFN- γ . En un estudio en fase 2, en el que 196 pacientes fueron tratados con fontolizumab a dosis de 1 mg/kg/s.c. o 4 mg/kg/s.c., no se observó ninguna eficacia (70). Un segundo estudio multicéntrico en fase 2, en el que 133 pacientes fueron tratados con una dosis intravenosa de 4 o de 10 mg/kg, demostró que, a las cuatro semanas de la primera dosis, el 31% de los pacientes presentaba mejoría clínica y el 38% remisión clínica; 96 de estos pacientes reciben una segunda dosis del fármaco a las cuatro semanas de la primera tras lo que se logró mejoría clínica en el 53 y 59% al día 56 y 84 de la última perfusión, respectivamente (71). Se necesitan más estudios para conocer el papel de fontolizumab en la inducción y mantenimiento de la EC.

Anti-interleuquina 18 (anti-IL 18)

La IL-18 es una citoquina producida por los macrófagos activados y las células epiteliales y al igual que la IL-12, favorece la diferenciación Th1. Se ha sintetizado un anticuerpo humano anti IL-18, que ha sido eficaz en ratones para disminuir la inflamación de la colitis inducida por sulfato de sodio (72); sin embargo, hasta el momento no existen estudios realizados en el hombre.

Inhibidores de la activación de células T

La activación de las células T es un proceso complejo que depende de otros varios simultáneos entre los que fi-

gura el reconocimiento del antígeno mostrado por las células presentadoras de antígeno (CPA), la fijación de moléculas coestimulantes y la secreción de citoquinas por las CPA. Cuando los linfocitos T interactúan con una CPA y el antígeno es reconocido por estos linfocitos, se produce la expresión del ligando CD40 en la superficie de los linfocitos; este ligando se une al receptor CD40 de las CPA y ello estimula la expresión de la molécula B7 en las CPA, la cual a su vez, interactúa con el receptor CD28 de los linfocitos. Un posible tratamiento se podría basar en la inhibición de la activación de las células T por anticuerpos dirigidos contra estos antígenos. En este sentido, se ha desarrollado un anticuerpo monoclonal dirigido frente al CD40, el IDEC-13, pero estudios en fase 2 han tenido que ser suspendidos por procesos tromboembólicos (10).

Terapia anti-CD4

Se han descrito diversas observaciones que muestran la completa remisión de la enfermedad de Crohn en pacientes infectados por el VIH. Basadas en estas observaciones se han desarrollado varios anticuerpos anti-CD, tales como el CM-T412, el Max-1645 y el BF-5. Se han publicado cuatro estudios en fase 1 que han mostrado resultados muy variables en pacientes con EC y CU. El efecto secundario más importante fue la disminución de los linfocitos CD4, pero ello no se asoció con la aparición de infecciones oportunistas. Necesitamos más estudios para determinar la utilidad terapéutica de estos anticuerpos (10,73).

Factores de crecimiento

Los factores del crecimiento son citoquinas que estimulan la cicatrización tisular y la síntesis de matriz extracelular, los cuales contribuyen a la curación de los tejidos y, en situaciones anormales, a fibrosis patológica. En la EC, la hormona del crecimiento se ha utilizado con el fin de revertir los procesos catabólicos asociados con la inflamación y de reducir la grasa mesentérica. Un estudio en fase 2, en el que 19 pacientes con EC moderada-severa recibieron somatotropin (hormona del crecimiento recombinante humana) por vía subcutánea durante 4 meses con dieta hiperprotéica que fueron comparados con un grupo placebo (18 pacientes), mostró que producía una disminución de los índices de actividad y un menor consumo o, incluso, la retirada de los esteroides (74); sin embargo, el reducido número de pacientes tratados y la escasa información sobre el número de pacientes que consiguieron la remisión total, limitan la validez de estos resultados. Se necesitan más estudios antes de conocer la eficacia real del fármaco, las dosis recomendables y su perfil de seguridad (desarrollo de fibrosis y estenosis cuando se utiliza a largo plazo).

Terapia inmunoestimulante

Los principios teóricos para la utilización de tratamientos inmunoestimulantes se basan en la existencia de síndromes provocados por la alteración de la función de los neutrófilos. Entre estos figuran la enfermedad granulomatosa crónica, el síndrome de Chediak-Higashi y la glucogenosis tipo Ib, que producen en la mucosa intestinal una inflamación granulomatosa similar a la EC. En los polimorfonucleares de los pacientes con enfermedad de Crohn se han detectado diversas alteraciones funcionales (75). Estas entidades son tratadas con filgastrin (un factor recombinante humano estimulante de las colonias de los granulocitos GM-CSF) y sargramostin (factor recombinante humano estimulante de las colonias de los granulocitos y macrófagos). Este tratamiento tiene por objeto estimular al sistema inmune innato, en lugar de suprimir la respuesta inflamatoria. Los linfocitos CD4+ y las células de Paneth del epitelio intestinal expresan receptores GM-CSF; estos hallazgos sugieren que el GM-CSF pudiera desempeñar un papel clave en el mantenimiento de la inmunidad innata de la barrera intestinal (76). Estudios en fase 2a han mostrado resultados que son alentadores (77,78). Recientemente, se ha publicado un ensayo aleatorizado en el que 124 pacientes con EC activa moderada-grave recibieron 6 µg/kg subcutáneos de sargramostin o bien placebo durante 56 días. Los pacientes pudieron seguir el tratamiento con aminosalicilatos o antibióticos; sin embargo, los tratamientos inmunosupresores (azatioprina, 6-MP o metotrexato) y el infliximab fueron suspendidos 4 y 12 semanas antes de iniciar el mismo, respectivamente. Si bien en el grupo tratado con sargramostrin hubo un mayor número de pacientes en remisión/respuesta, las diferencias no alcanzaron significación estadística. En general, el fármaco fue bien tolerado y los efectos secundarios más frecuentes fueron reacciones locales en el lugar de la inyección, dolores óseos y leucocitosis con neutrofilia. Tres pacientes presentaron efectos secundarios graves: una paciente desarrolló un cuadro migrañoso grave; otra, sufrió un episodio de anorexia, debilidad y letargia y la tercera presentó un cuadro desmielinizante. En relación con la aparición de anticuerpos neutralizantes, estos sólo se positivizaron en un paciente (79).

Inmunomoduladores

Los interferones son un conjunto de citoquinas producidas de forma natural por las células cuando son infectadas por virus que poseen propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antitumorales. La respuesta celular a los interferones parece estar mediada por la vía JAK-STAT (*Janus Kinase- Signal transducers and activators of transcription*). Estudios no controlados realizados en pacientes con EC tratados con INFα2b han mostrado porcentajes de respuesta que oscilan entre el 30 y el 50% y

en los tratados con el INF-α2a del 50% (80,81). Un estudio piloto en 8 pacientes con EC mostró mejoría en el 80% de los casos tratados (82). Evidentemente, se trata de resultados provisionales que deben ser confirmados por otros más amplios.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS EN LA COLITIS ULCEROSA

Tratamiento con antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF)

El TNF-α, al igual que en la EC, parece jugar un papel importante en la CU. Se ha demostrado que están muy elevados los niveles de TNF-α en la mucosa colónica de los pacientes con CU, que las células mononucleares de la lámina propia producen mucho TNF-α y que los niveles de esta citoquina en heces y en orina están muy elevados en estos enfermos.

Hasta el momento actual existe una gran disparidad de resultados en la literatura publicada sobre la eficacia del infliximab en los pacientes con CU (83-88). Sin embargo, recientemente se han comunicado los resultados de dos estudios multicéntricos, controlados, en fase 3, el ACT-I y el ACT-II, destinados a valorar la eficacia del infliximab en la CU. El ACT-I (89) es un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyen 364 pacientes con CU moderada-grave que no respondían a corticoides, azatioprina o 6-mercaptopurina. Estos enfermos fueron divididos en tres grupos: a) placebo; b) infliximab a dosis de 5 mg/kg/i.v.; y c) infliximab a dosis de 10 mg/kg/i.v. en las semanas 0, 2, 6 y, posteriormente, cada 8 semanas hasta la semana 46. En los dos grupos tratados con infliximab, fue significativamente mayor la tasa de respuesta clínica, de remisión clínica, de curación de la mucosa y de retirada del tratamiento esteroideo que en el grupo placebo. El estudio ACT-2 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, que fue realizado en 364 pacientes con CU resistente, al menos, a uno de los siguientes tratamientos: 5-ASA, esteroides, azatioprina o 6-mercaptopurina. Los pacientes se dividieron en tres grupos: a) placebo; b) infliximab a dosis de 5 mg/kg/i.v.; y c) infliximab a dosis de 10 mg/kg/i.v. a las 0, 2, 6, 14 y 22 semanas. Los resultados obtenidos fueron superponibles a los logrados en el ACT-1 (90). El perfil de seguridad fue similar al de infliximab en la EC. Ambos estudios concluyeron que el infliximab es eficaz y seguro en la inducción de la respuesta clínica y en el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave resistente a otras opciones terapéuticas. El tratamiento produce la curación de la mucosa y logra que se puedan retirar los esteroides.

RDP-58

Es un decapeptido antiinflamatorio, que bloquea el p38 y las vías de la p38 MAPK y de la JNK, inhibe la

producción del TNF- α , interferon γ , IL-2 e IL-12. En un estudio en fase 2, 127 pacientes con CU activa leve-moderada fueron aleatorizados para recibir placebo o una solución oral de RDP 58 a dosis de 100, 200 ó 300 mg/día, durante 28 días (91). Los pacientes tratados con 200 y 300 mg alcanzaron la remisión clínica en el 72 y 70% de los pacientes, respectivamente, frente al 40% del grupo placebo ($p = 0.0006$). Los índices histológicos también mejoraron en los grupos de 200 y 300 mg ($p = 0.008$). No se observaron diferencias significativas en los efectos secundarios entre los cuatro grupos. El RDP 58 parece ser eficaz y seguro a las dosis de 200 mg/día y los efectos secundarios son escasos.

Inhibidores de los factores de transcripción

El factor de transcripción denominado NF- κ B desempeña unas funciones muy importantes en el control del sistema inmune intestinal, controlando la transcripción de los genes de diversas citoquinas proinflamatorias (IL-1B, IL-2, IL-12 y TNF- α), de receptores de superficie celular, de factores de transcripción y de moléculas de adhesión (ICAM-1). La sulfasalacina y mesalamina figuran entre los inhibidores no selectivos del NF- κ B. Se ha demostrado una sobreexpresión del NF- κ B en el colon de los pacientes con EC o CU. La administración en forma de enemas de un oligonucleótido fosforotioato antisentido dirigido a la subunidad p65 del NF- κ B, reduce considerablemente la producción de citoquinas proinflamatorias en animales de experimentación (10). Se ha publicado en forma de resumen un pequeño estudio en el que 11 pacientes con EC o CU refractarias al tratamiento convencional, presentaron mejorías clínica, endoscópica e histológica, tras recibir una dosis única de enema con este oligonucleótido antisentido sin que ello provocara complicaciones infecciosas (92). Se necesitan más estudios para conocer la utilidad real de estos oligonucleótidos.

Terapias anti-adhesión leucocitaria

El MLN-02 es un anticuerpo monoclonal humanizado, al que ya nos hemos referido previamente, que reconoce específicamente los heterodímeros $\alpha 4\beta 7$ de integrinas, lo que le confiere tropismo por los vasos del tubo digestivo. En un estudio en fase 2, doble ciego, frente a placebo, en el que 181 pacientes recibieron dos dosis de placebo o bien MLN-02 a dosis de 0,5 mg/kg/i.v. o de 2 mg/kg/i.v., separadas por 4 semanas, se observaron tasas de remisión a la sexta semana del 15, 33 y 34%, respectivamente ($p = 0,03$), con tasas de respuesta del 33, 57 y 66%, respectivamente ($p = 0,001$) (93). Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en el que 181 pacientes diagnosticados de CU fueron divididos en tres grupos: a) placebo; b) MLN-02 a dosis de 0,5 mg/kg/i.v.; y c) MLN-02 a dosis de 2 mg/kg/i.v. los

días 1 y 29. En ambos grupos, el fármaco fue más eficaz que el placebo en inducir la remisión clínica alcanzando significación estadística. También se produjo mejoría endoscópica e histológica en los pacientes tratados. El fármaco fue bien tolerado. Tres pacientes presentaron efectos secundarios graves. Uno de ellos presentó una reacción infusional aguda con angiodema; en esta paciente existían anticuerpos al fármaco a títulos 1:3125. Otra paciente desarrolló una infección por citomegalovirus y el último, una neumonía lobar. El 44% de los pacientes tratados con MLN-02 desarrollan anticuerpos contra el fármaco, en el 24% de los casos con títulos superiores a 1:125. Estos enfermos muestran una disminución de la saturación de los lugares de unión $\alpha 4\beta 7$, si bien la remisión clínica no se vio afectada por la presencia de esos anticuerpos. Un hallazgo interesante es que no se acompaña de la linfocitosis que ocurre tras el tratamiento con natalizumab. Este hecho apoyaría la hipótesis de que actúa de forma selectiva sobre una pequeña población de linfocitos T implicados en la inmunidad intestinal y, por lo tanto, carecería de los efectos sistémicos del natalizumab (94).

El *alicaforfen* (ISIS 2302) administrado en forma de enemas, pudiera ser de utilidad para el tratamiento de la CU izquierda y de la pouchitis crónica resistente a antibióticos (95,96). Recientemente, se ha publicado un estudio en fase 2, doble ciego, controlado con placebo en el que 120 pacientes con CU izquierda activa fueron tratados con enemas de alicaforsen a diferentes dosis. El mantenimiento se realizó con placebo cuando la CU se encontraba inactiva. Las conclusiones finales indican que el alicaforsen en enemas, a dosis de 240 mg/cuatro veces al día durante 6 semanas, disminuye la actividad de la CU de forma significativa y que la duración media de la respuesta es de 6 meses (97). Se trata de un fármaco que es bien tolerado. Los estudios farmacocinéticos muestran que existe una mínima absorción sistémica cuando el fármaco es administrado en forma de enemas (98).

Inhibidores de la proliferación de células T

Anticuerpos dirigidos frente al receptor de la IL-2

La IL-2 es producida por las células Th1. Cuando esta citoquina se une a su receptor específico en la membrana en las células T, induce la expansión clonal de células T efectoras. La IL-2 parece que juega un papel en la inducción de la resistencia a los esteroides en las células T. Se ha demostrado que los linfocitos de pacientes resistentes a los corticoides producen niveles mayores de IL-2 y que los linfocitos T *in vitro* sensibles a los esteroides se vuelven resistentes a los mismos al añadir IL-2 al medio de cultivo (99,100). Además, parece que las vías de activación celular de la IL-2 interfieren con las de los glucocorticoides (10).

La ciclosporina intravenosa, que actúa inhibiendo la producción de IL-2 por vía de la calcineurina, es eficaz

en el tratamiento de los brotes graves de la CU corticorresistente. Esto ha llevado a desarrollar anticuerpos monoclonales que bloqueen el receptor de la IL-2. En el momento actual, existen dos anticuerpos en estudio anti-IL 2: el daclizumab y el basiliximab.

Daclizumab

Es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 recombinante humano que se une con gran afinidad al receptor de la IL-2 e impide la unión de la IL-2 al mismo.

En un estudio en fase 2a, se administraron a 10 pacientes con CU refractaria al tratamiento, dos dosis de 1 mg/kg separadas por un intervalo de 4 semanas. Ocho de los 10 pacientes mejoraron clínicamente y en 5 de ellos se consiguió la remisión de la enfermedad a las 4 semanas de la última dosis (101). La mejoría clínica precedió a la mejoría endoscópica e histológica (102). En el momento actual se está realizando un nuevo estudio en fase 2 en el que se ha incluido un elevado número de pacientes (10,27).

Basiliximab

Es un anticuerpo quimérico monoclonal humano que se une también al receptor de la IL-2. En un estudio en fase 2, que incluía 10 pacientes con CU corticorresistente tratados con una dosis única de basiliximab de 40 mg/i.v., se consiguió la remisión clínica en 9 casos a la primera semana, si bien 8 de ellos recidivaron a la novena semana. Los resultados de este estudio han hecho considerar la posibilidad de que pueda ser utilizado como tratamiento "puente" en los pacientes corticorresistentes evitando la colectomía y los efectos secundarios de los esteroides (103). Se ha detectado la aparición de anticuerpos contra este fármaco y, por lo tanto, la repetición de las infusiones pudiera asociarse con reacciones de hipersensibilidad y con la pérdida de la eficacia del mismo.

Tratamientos dirigidos contra el CD3

Visilizumab

Es un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado dirigido contra la región CD3 del receptor de las células T que actúa induciendo la apoptosis de las células T activadas. Un estudio en fase 1/2 a, en el que se incluyeron 7 pacientes con CU grave resistente a esteroides, mostró que 5 pacientes entraron en remisión clínica y endoscópica tras recibir una dosis de 15 µg/kg/día i.v. durante dos días. El efecto secundario más importante y frecuente (63%) que se observó fue el síndrome de liberación de citoquinas (náuseas, cefalea, escalofríos, fiebre, artralgias), que aparece varias horas tras la infusión, es transitorio y

se maneja con facilidad (104). Se ha demostrado que a las dos horas de la administración intravenosa de visilizumab se produce una elevación muy importante de TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, MCP-1, IP-10 y VEGF. Elevaciones menores, pero significativas, se producen en los niveles de IFN- γ , IL-2 y de FGF- β . Salvo los niveles de IL-10 y de IP-10, los de las restantes citoquinas vuelven a sus niveles basales a las 24 horas y no se elevan tras una segunda dosis. La IL-10 se eleva de nuevo a la hora de administrar la segunda dosis y regresa a los valores basales al octavo día. Más importante es el comportamiento de los niveles de la quimoquina de células T, la IP-10, que se correlacionan de forma inversa con el recuento de células T. Hasta que no se alcanzan los niveles basales de esta quimoquina no se recupera el recuento de linfocitos, por lo que se piensa que este efecto pudiera ser clave en la eficacia de visilizumab (105). La disminución transitoria del recuento de células T en sangre periférica se mantiene entre 2 y 6 semanas. Previo al tratamiento con visilizumab se debe investigar la presencia de una infección oculta por el virus de Epstein-Barr y se realizarán búsquedas seriadas del DNA de dicho virus durante el tratamiento. Si el DNA es positivo o los títulos ascienden, el tratamiento no debe ser administrado o se suspenderá. Se ha observado una correlación inversa entre el descenso de las células T, la presencia del virus de Epstein-Barr y la aparición de la enfermedad linfoproliferativa en el post-trasplante de médula ósea. En los estudios realizados en pacientes con CU no se han observado estos efectos secundarios, si bien el número de pacientes es menor (105,106). En el momento actual, se deben realizar más estudios antes de conocer el papel real del fármaco.

Factores de crecimiento

Factor del crecimiento de los queratinocitos (repifermin)

El factor fibroblástico 7, también llamado factor 1 de crecimiento de los queratinocitos, es un potente estimulador de la proliferación de células epiteliales del tracto gastrointestinal. El repifermin (factor 2 de crecimiento de los queratinocitos) es un homólogo del factor 1. En un estudio realizado en fase 2 en pacientes con CU no se ha demostrado que sea eficaz (107). Estudios en fase 1/2 con enemas de factor trefoil asociados con 5-ASA oral en pacientes con CU izquierda leve-moderada tampoco han demostrado que sea eficaz (108).

Factor de crecimiento epidérmico

Es un péptido producido por la glándulas de Brunner y salivares que estimula la proliferación de las células del tracto gastrointestinal. Existe un estudio en fase 2, en el

que 24 pacientes con CU izquierda o con proctitis fueron aleatorizados en dos grupos: a) enemas con EGF (8 µg en 100 ml de una solución inerte); y b) placebo durante 14 días; simultáneamente los pacientes recibieron tratamientos concomitantes con mesalamina, corticoides o inmunosupresores. A las 2 semanas, 10 de los 12 pacientes (83%) incluidos en el grupo con EGF estaban en remisión mientras que esto ocurrió sólo en uno (8%) del grupo placebo ($p < 0,001$) (109). Se necesitan más estudios que confirmen estos resultados y que valoren la seguridad del fármaco, ya que el EGF induce la expresión de protooncogenes tales como el c-fos y el c-jun y por ello pudiera aumentar el riesgo para el desarrollo de tumores (10).

Inmunomoduladores

El papel de los interferones α y β ya ha sido evaluado en el tratamiento de la CU. En un estudio realizado en 32 pacientes con colitis izquierda leve-moderada, el interferon $\alpha 2a$ se ha mostrado tan eficaz como los enemas de esteroides (110). Un estudio con interferon $\alpha 2b$ -pegilado mostró que este fármaco fue mal tolerado por los pacientes (111).

Los interferones $\beta 1a$ y $\beta 1b$ también han sido valorados y los resultados son alentadores (112,113) pero se necesitan más estudios que valoren su utilidad real.

CONCLUSIONES

En el momento actual, la única terapia biológica eficaz y aceptada para el tratamiento de la EC intraluminal y fistulizante, tanto para inducir la remisión como para su mantenimiento, es el infliximab. El papel de otros anticuerpos monoclonales como el adalimumab no está claramente establecido. Se podría perfilar como una alternativa en los pacientes con reacciones alérgicas al infliximab y en aquellos que han perdido la respuesta al fármaco por el desarrollo de anticuerpos al infliximab. Las terapias anti-integrina $\alpha 4$, a pesar de los resultados prometedores de los estudios en fase 3, no se encuentran aún disponibles por estar detenida la comercialización del fármaco debido a la comunicación de varios casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En un futuro próximo, quizá tenga gran relevancia la terapia inmunoestimulante que utiliza una nueva estrategia frente a la enfermedad y que incluye factores estimulantes de las colonias de los granulocitos y monocitos.

En la colitis ulcerosa, los resultados de los estudios ACT-1 y ACT-2, han demostrado que el infliximab es un fármaco útil en el tratamiento de los brotes graves de CU sin respuesta al tratamiento estandar lo que obligará a revisar los algoritmos de tratamiento y anteponer este fármaco a la ciclosporina intravenosa. En los próximos años, probablemente quedará definido el papel de los fármacos anti-CD3 (vilisilizumab) y de las terapias inhibitoras de los linfocitos T o del empleo de factores estimulantes de la reparación y cicatrización epitelial.