

ACTUALIZACIÓN EN LA TERAPÉUTICA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

PRIMERA
PARTE

pendiente título en inglés...

INTRODUCCIÓN AL TRATAMIENTO DE LA EII.
TERAPIA DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS

RUBÉN
MARTÍNEZ GUTIÉRREZ¹

MARINA
BLANCO PANIAGUA²

¹ ENFERMERO
COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO
DE LEÓN

² ENFERMERA
HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE
VALDECILLA

📍 C/ Altos de Nava s/n
24071 León

✉ leosanitario@gmail.com

Resumen

La Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa suelen englobarse bajo la denominación de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Los mecanismos etiopatogénicos aún no son del todo bien conocidos, pero sí una de sus características principales, la inflamación. Desde el inicio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal se ha propugnado el control inflamatorio como uno de los pilares del tratamiento con el empleo de variados medicamentos. Esta serie de artículos pretende abordar la evolución de la terapéutica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, sin pretender ser un manual de tratamiento. En esta primera aproximación se recorre el uso de la Terapia de Pequeñas Moléculas siguiendo el esquema de tratamientos previos vs nuevos, haciendo un recorrido desde los primeros fármacos empleados hasta los más novedosos.

Palabras clave

*enfermedad inflamatoria intestinal,
enfermedad de crohn, colitis ulcerosa, terapia,
pequeña molécula*

Abstract

Crohn's Disease and Ulcerative Colitis are often referred to as Inflammatory Bowel Disease. The etiopathogenic mechanisms are not yet fully known, but one of their main characteristics, inflammation, is. Since the beginning of Inflammatory Bowel Disease, inflammatory control has been advocated as one of the pillars of treatment with the use of various drugs. This series of articles aims to address the evolution of the therapeutics of Inflammatory Bowel Disease, without pretending to be a treatment manual. In this first approach, the use of Small Molecule Therapy is reviewed following the scheme of previous vs. new treatments, making a journey from the first drugs used to the newest ones.

Keywords

*inflammatory bowel disease,
crohn disease, ulcerative colitis, therapy,
small molecule*

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) suelen englobarse bajo la denominación de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), en especial cuando se hace referencia a determinados aspectos en los que pueden considerarse semejantes. Entre las similitudes que comparten se debe reseñar su carácter idiopático, su curso crónico y un desarrollo de las mismas de manera tórpida en ocasiones, manifestada por períodos de brote y períodos de remisión **1**.

Como característica principal, incluida en su denominación común, cabe citar a la inflamación. Es este proceso el responsable de las diferentes manifestaciones que se producen en la evolución de la EII. Del mismo modo se ha comprobado que una inflamación crónica de la mucosa intestinal eleva las posibilidades de padecer algún tipo de cáncer de asiento digestivo, como son el adenocarcinoma de intestino delgado y el cáncer colorrectal **2**.

Este estado inflamatorio, perpetuado, inadecuado y crónico, podría obedecer a una disregulación del Sistema Inmune. Un factor de riesgo del desar-

rollo de EII consistiría en esa disregulación propiciada por el hecho de un menor contacto, en la infancia **3**, con agentes microbianos patógenos. Sin embargo, las teorías unicau-sales se han descartado para explicar la etiología de la EII, aceptándose que su génesis es consecuencia de la interacción de diversas esferas **4**.

Desde que se describiera la EII el control del proceso inflamatorio se ha erigido en uno, sino el principal, de los pilares fundamentales de su tratamiento. De esta manera desde principios de la centuria pasada diversas investigaciones han ido propugnando, y comprobando, cómo determinados fármacos podrían ser útiles en dicho control inflamatorio y, por extensión, en el tratamiento de la EII.

Así, y de una manera resumida, se pueden establecer una serie de puntos de inflexión debidos al empleo de determinados grupos farmacológicos en diferentes momentos temporales, desde mediados del siglo pasado hasta la actualidad **5**:

- En torno a las décadas de 1940 y 1950 se comienzan a usar corticoides y aminosalicilatos (como la sulfasalazina).

- A partir de los años 60 del Siglo XX se introducen los inmunosupresores como las tiopurinas (en un primer momento la mercaptopurina y posteriormente la azatioprina)
- A finales de siglo y comienzos del nuevo milenio la era de los tratamientos biológicos, con el inicio de los primeros fármacos anti-TNF, comienza a abrirse camino como una terapia muy prometedora que poco a poco se consolida.

La presente serie de artículos tiene por objetivo ofrecer al profesional una actualización sobre los diferentes grupos y tratamientos farmacológicos que se emplean (o se encuentran en fase de estudio), junto a otras terapias, en el tratamiento y control de la EII, sin llegar a plantear que su lectura pudiera servir como un manual de tratamiento. Para la consecución de tal objetivo se ha propuesto la siguiente distribución:

1. Un primer artículo en el que se desarrolla el uso de fármacos fundamentalmente orales y que se describirán en los apartados siguientes a tenor del esquema previos vs nuevos bajo la denominación de Terapia de Pequeñas Moléculas.

2. Una segunda entrega centrada en los Tratamientos Biológicos y Biosimilares, que son de administración eminentemente parenteral.

3. El cierre de la serie traerá como contenido el uso de Otras terapias.

TERAPIA DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS

En la terapéutica de la EII se puede establecer una clasificación en dos grupos farmacológicos en función del tamaño de los mismos **6**. De esta manera se habla de pequeñas moléculas (small molecules, SMS) con tamaños que oscilan entre los 200 y 500 Da, o moléculas grandes (large molecules, LMs, también denominadas biológicos) cuyo peso molecular se aproxima a los 150 KDa.

Existen varias diferencias fundamentales entre ambos grupos **6**. En relación a las pequeñas moléculas estas suelen ser estructuras químicas, administrarse por vía oral de forma principal, diariamente, con vida media corta y que no generan inmunogenicidad. Por contra las moléculas grandes son estructuras proteicas, se administran por vía parenteral principalmente, de manera más espaciada (semanal o quince-

Tabla 1.
**Características pequeñas
moléculas vs moléculas grandes***

Característica	Pequeña Molécula	Molécula Grande
Estructura	química	proteica
Vía de Administración	oral	parenteral
Posología	diaria	semanal/ quincenal
Vida Media	corta	larga
Inmunogenicidad	no	si

*Adaptado de Wan (2016) ⁶

nalmente), con vida media más larga (días, semanas) y presentan inmunogenicidad. En la **Tabla 1** se muestran las características de ambos grupos.

Como se ha comentado previamente, la evolución ⁵ del tratamiento de la EII ha sido notoria con la implementación progresiva de diferentes fármacos. Con la intención de centrar al lector, a continuación, se procederá a describir y comentar los principales fármacos pertenecientes al denominado grupo de pequeñas moléculas, haciendo una distribución de los mismos en dos categorías no tan científicas sino más bien educativas: previos y nuevos.

PEQUEÑAS MOLÉCULAS: TRATAMIENTOS PREVIOS

Dentro del cada vez más extenso arsenal terapéutico, del que se dispone para el tratamiento de la EII, se pueden distinguir varios grupos farmacológicos que podrían considerarse como previos dado que su empleo comenzó ya a mediados del siglo XX ⁵.

Corticoides

Este grupo de fármacos basan su actividad en la disminución de la producción de sustancias que comportan inflamación.

Son empleados especialmente en la fase de inducción de la enfermedad, pero no así en la fase de mantenimiento ⁷. Ello es debido a los numerosos efectos secundarios que producen, unos de tipo reversible (aparición de vello y estrías, cara redondeada, aumento de peso, diabetes, hipertensión arterial...) y otros de carácter más crónico (desarrollo o evolución de osteoporosis, cataratas...).

Dos fenómenos, a vigilar, pueden aparecer en los pacientes tratados con corticoides:

- Corticorresistencia o no respuesta a los corticoides.
- Corticodependencia o dependencia continua de los corticoides.

La vía principal de administración es la oral, en forma de comprimidos o cápsulas. En este segundo caso la budesonida merece una mención aparte dado que es un tipo de corticoide formulado específicamente para este tipo de enfermedades, puesto que es de acción local. En los casos

más graves, como los brotes, también pueden administrarse por vía intravenosa, sin olvidar su aplicabilidad rectal (como la propia budesonida o la beclometasona).

Aminosalicilatos

Son un grupo de fármacos cuyo nombre hace referencia a la estructura química que contienen, el ácido aminosalicílico (5-ASA). Su empleo se fundamenta en, parecer ser, una combinación de diversas acciones como inhibir la síntesis de prostaglandinas, leucotrienos y citoquinas, y la captación de radicales libres ⁸. Todas ellas acciones antiinflamatorias.

Al contrario que los corticoides, los aminosalicilatos si son fármacos empleados en la fase de remisión de la EII, pues las propiedades antiinflamatorias si compensan la aparición de los efectos secundarios de su uso.

La gran mayoría de estos efectos secundarios son más frecuentes con la sulfasalazina debido a que en su formulación esta molécula lleva asociada al 5-ASA otra porción denominada sulfapiridina (actúa como transportadora) que es la causante de la mayoría de los efectos, entre los que se puede desta-

Desde que se describiera la EII el control del proceso inflamatorio se ha erigido en uno, sino el principal, de los pilares fundamentales de su tratamiento

Las pequeñas moléculas estas suelen ser estructuras químicas, administrarse por vía oral de forma principal, diariamente, con vida media corta y que no generan inmunogenicidad

car náuseas, dolor de cabeza, fiebre, molestias gástricas y en menor medida pancreatitis, hepatitis, neumonitis y oligospermia reversible al suspender su toma.

Para evitar esos efectos, presentes en hasta un 40% de pacientes, se han desarrollado diversas formulaciones que eliminan la sulfapiridina y utilizan otras formas de transporte del 5-ASA, dando lugar a las distintas presentaciones comerciales de la mesalazina, el otro gran aminosalicilato cuyos efectos secundarios son muchísimo mejor tolerados y van desde náuseas y vómitos con dolor abdominal hasta pancreatitis y alteraciones renales (se aconseja monitorizar función renal).

Son fármacos que se pueden

emplear por vía oral, tanto sulfasalazina como mesalazina, pero dado que hasta entre una tercera y cuarta parte de los pacientes con CU tienen afectación distal, las formulaciones rectales de mesalazina (bien en forma de supositorios, espumas o enemas) son de una gran indicación y utilidad para estos pacientes.

Inmunosupresores

Este conjunto de fármacos presenta la característica común de ser capaces de inhibir de manera global la respuesta inmune. Se pueden considerar dos grandes subconjuntos, las tiopurinas (azatioprina y mercaptopurina) y los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), junto a los fármacos metotrexato y micofenolato de mofetilo que no se encuadra en ninguno de los dos anteriores.

Son fármacos que se suelen emplear en el mantenimiento de la EII así como cuando aparecen los fenómenos de corticorresistencia y corticoddependencia.

Tiopurinas

El mecanismo principal de acción de las tiopurinas es la inhibición de la síntesis de ribonucleótidos de purina, de ahí

que también sean conocidos como análogos de las purinas, lo que conlleva la inhibición de la proliferación celular.

Los efectos secundarios ⁹ que pueden aparecer son de dos tipos:

- Idiosincráticos: son independientes de la dosis, suelen manifestarse al inicio del tratamiento, es común su aparición con la reintroducción del fármaco y cesan al suspender el fármaco. Consisten en una reacción pseudogripal con fiebre, artralgias, así como intolerancia digestiva y pancreatitis aguda.
- Dosis-dependientes: como la mielotoxicidad y la hepatotoxicidad.

Además, también pueden darse casos de infecciones así como la aparición de tumores (de piel, linfomas, urinarios). Todo ello hace necesario un control analítico que puede ir espaciándose en el tiempo a medida que avanza el tratamiento y un control vacunal previo al uso de estos fármacos.

La vía de administración es la oral en forma de comprimidos. Dado que son tratamientos crónicos se recomienda la ingesta de la dosis indicada en

una sola toma para mejorar la adherencia al tratamiento. Decir también que sus efectos no son inmediatos, hay que esperar unos 3-4 meses hasta que alcancen su máximo.

Inhibidores de la calcineurina

Por su parte los inhibidores de la calcineurina bloquean la acción de esta enzima impidiendo la transcripción de genes que codifican citoquinas, y por ende, bloqueando la inflamación.

La ciclosporina es un fármaco que no se considera de primera elección ya que, si bien puede ayudar a inducir remisión en un lapso corto de tiempo, los efectos secundarios que manifiesta desaconsejan su uso prolongado. Entre estos efectos cabe citar toxicidad renal, hipertensión arterial, temblores, convulsiones, parestesias, linfomas e infecciones. Además presenta un margen terapéutico estrecho que obliga a monitorizar con frecuencia su dosis en sangre. Por todo ello suele ser empleada como "terapia puente" ¹⁰, con esa rapidez de acción que otros fármacos no poseen.

El tacrolimus es un fármaco que parece tener buena apli-

Tabla 2.
Resumen tratamientos previos

Grupo Farmacológico	Principio Activo	Vía Administración
Corticoides	Budesonida Beclometasona Prednisona Metilprednisolona Deflazacort	Oral
	Budesonida Beclometasona	Rectal
Aminosalicilatos	Sulfasalazina Mesalazina	Oral
	Mesalazina	Rectal
Inmunosupresores		
Tiopurinas	Azatioprina Mercaptopurina (6-MP)	Oral
Inhibidores calcineurina	Ciclosporina Tacrolimus	Oral
	Ciclosporina	Intravenosa
Otros	Metotrexato	Oral
		Subcutánea
	Micofenolato de Mofetilo	Oral

Elaboración propia

cabilidad en el caso de la CU, empleándose sobre todo en los casos corticorresistentes, al inducir de manera temprana respuesta clínica [10]. Sus efectos secundarios incluyen alteraciones analíticas (aumento de creatinina, hiperkaliemia), parestesias o temblores e infecciones oportunistas.

La forma de administración suele ser oral, sobre todo en caso del tacrolimus, si bien la inducción inicial con ciclosporina suele hacerse de forma intravenosa para continuar con la vía oral posteriormente.

Metotrexato

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico, necesario en la síntesis del ADN por lo que su empleo impide la proliferación celular, y su efecto antiinflamatorio parece relacionarse

con su capacidad de bloquear la producción de la citocina interleucina 1.

Originariamente empleado como fármaco antineoplásico, hoy en día es piedra angular del tratamiento de ciertas enfermedades de tipo inmunológico como la Artritis Reumatoide o la Psoriasis. En relación a la EII podría usarse como primer tratamiento inmunosupresor, si bien la tendencia es emplearlo cuando las tiopurinas no resultan eficaces o han tenido que retirarse por sus efectos secundarios [11]. Especialmente utilizado en EC corticodependiente, su uso en CU aún está menos estudiado y contrastado.

Los efectos secundarios principales son de tipo digestivo (náuseas, vómitos, diarreas, aftas bucales) sin olvidar otros como hepatotoxicidad y su carácter teratogénico, que implica la necesidad de usar métodos anticonceptivos hasta al menos 6 meses después de la suspensión del fármaco (esto es aplicable tanto al varón como a la mujer).

Como se ha comentado es un agente anti fólico por lo que debe suplementarse ácido fólico (una vez a la semana de forma oral), además su uso ayuda a reducir los efectos se-

cundarios de tipo digestivo.

Aunque existe presentación oral del fármaco la vía de administración más empleada es la subcutánea, con una pauta de una inyección semanal.

Micofenolato de Mofetilo

Es un profármaco del ácido micofenólico y su mecanismo de acción radica en su capacidad de inhibir la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa. Se asemeja en su comportamiento a las tiopurinas, pero a diferencia de estas su efecto se dirige a los linfocitos de manera específica impidiendo su proliferación.

Ha sido empleado ampliamente para la prevención del rechazo de trasplante de órgano sólido, así como para el manejo de enfermedades autoinmunes como Psoriasis y Artritis Reumatoide. Sin embargo, los estudios realizados en EII deben ser mayores [12] (aleatorios, doble ciego) para comprobar su eficacia en el tratamiento de la EII. Sí parece tener una buena aplicabilidad en pacientes que presentan intolerancia a las tiopurinas [13].

Los efectos secundarios principales se relacionan con componente digestivo (náuseas y

vómitos, diarrea, dolor abdominal) sin olvidar, como inmunosupresor que es, la posibilidad de aparición de infecciones.

La forma de administración es la vía oral en forma de cápsulas o comprimidos.

En la Tabla 2 se resumen los principios activos y vías de administración de los grupos farmacológicos que componen el denominado grupo de tratamientos previos.

PEQUEÑAS MOLÉCULAS: TRATAMIENTOS NUEVOS

La existencia de pacientes afectados de EII que desarrollan reacciones adversas a los fármacos antiguos descritos anteriormente, y el hecho de la pérdida de respuesta a los fármacos biológicos, que se analizarán en el siguiente artículo, hace necesario el empleo de tratamientos nuevos cuyas dianas terapéuticas sean eficaces en el control de la enfermedad.

De esta manera surgen una serie de grupos farmacológicos prometedores para su uso en el contexto de la EII que se han agrupado bajo la denominación de tratamientos nuevos. Algunos de ellos ya han mostrado su eficacia y son actualmente utilizados, sin embargo, otros

La existencia de pacientes afectados de EII que desarrollan reacciones adversas a los fármacos antiguos, y el hecho de la pérdida de respuesta a los fármacos biológicos, hace necesario el empleo de tratamientos nuevos cuyas dianas terapéuticas sean eficaces en el control de la enfermedad

aún se encuentran en fase de estudio. Se pueden dividir **14**, según su acción, en dos conjuntos:

- Bloqueantes de la comunicación de células inmunitarias:
 - Inhibidores de las Janus quinasas (JAK).
 - Oligonucleótidos antisentido: SMAD7.
 - Inhibidores de la PDE4.
- Bloqueantes de la migración de células inmunitarias
 - Moduladores de los receptores S1P.
 - Fármacos antimovilidad.

Inhibidores de las Janus quinasas (JAK)

Las Janus quinasas (JAKs) son un conjunto de enzimas, con actividad tirosin-quinasa, compuesto por cuatro integrantes (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) cuya función principal es la de comunicar las señales del exterior celular al interior. Actúan transmitiendo diferentes tipos de señales al núcleo celular de forma que influyen en la expresión de diferentes genes implicados no solo en la respuesta inmune, sino también en fenómenos como la hematopoyesis.

Los diferentes fármacos que existen dentro de esta familia intentan bloquear la acción

de estas JAKs, en concreto las señales de las citocinas proinflamatorias en el caso de la EII, razón por la que suele referirse a ellos como Jakinibs **15**. Como la inhibición de estas enzimas, por analogía estructural, puede bloquear otras tirosin-quinatas, se ha intentado diseñar moléculas con bloqueos específicos sobre una de ellas, con resultados no claros sobre si ese bloqueo se correspondería con selectividad terapéutica.

Entre los fármacos que se emplean para la EII se encuentra el tofacitinib, inhibidor reversible de la JAK1 y la JAK3. Su uso se circunscribe a la CU ya que los estudios en EC no han arrojado eficacia en su tratamiento. Como fármaco inhibidor selectivo de la JAK1 se puede citar el filgotinib con resultados preliminares interesantes en la esfera del tratamiento de la EC **15**.

Los efectos secundarios más frecuentes de los Jakinibs incluyen infecciones de tipo banal como nasofaringitis o gastroenteritis y otras más importantes como reactivaciones por infección del virus varicela-zóster. También se han descrito acciones sobre el metabolismo lipídico (con incremento de niveles de LDL y HDL, si

bien con filgotinib la LDL no suele verse alterada) y eventos de tipo tromboembólico.

La administración es por vía oral.

Oligonucleótidos antisentido: SMAD7

La SMAD7 es una proteína que actúa bloqueando al factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$). El TGF- $\beta 1$ está implicado en la regulación de la respuesta inmune a través de diversos mecanismos que se pueden resumir en un marcado carácter antiinflamatorio. Cuando los niveles de SMAD7 son elevados la acción del TGF- $\beta 1$ se ve claramente disminuida y por lo tanto el efecto antiinflamatorio casi anulado. Por ello la inhibición de la SMAD7 se ha propugnado como una posible diana terapéutica en la EII.

Se ha procedido a realizar diversos estudios con la molécula mongersen que parecía podría convertirse en una opción muy válida de tratamiento en la EII, con resultados prometedores en fases iniciales que por desgracia no se han confirmado para la EC; en el caso de la CU aún hay resultados pendientes de conocer **14**.

De hecho en los estudios ape-

nas reportaron efectos secundarios, se comunicó un caso de obstrucción intestinal que podría tener relación con la capacidad de inducir fibrosis por parte del TGF- $\beta 1$.

La formulación del fármaco se realizó en forma de comprimido de liberación modificada en ileon terminal y colon derecho para ser administrado oralmente.

Inhibidores de la PDE4

La fosfodiesterasa 4 pertenece a un amplio grupo de enzimas (denominadas de PDE1 a PDE11) cuya función principal es la de hidrolización de enlaces fosfodiéster. En el caso concreto de la PDE4 es específica del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la mayoritaria en las células inflamatorias. Su inhibición conlleva que los niveles de AMPc se incrementen de forma que se disminuye la respuesta inflamatoria mediada por determinadas citocinas inflamatorias (ej interleucina -IL- 17).

Apremilast es una molécula que ha comenzado a utilizarse dentro de la esfera de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), sobre todo en la Psoriasis y la Artritis Psoriásica. Del mismo modo la EII com-

parte mecanismos patógenos con ellas [16](#), por lo que se han iniciado estudios que parecen prometedores con resultados ya publicados [17](#).

Sobre los efectos secundarios los estudios realizados en las potenciales EAS tratables con este fármaco han arrojado como principales los relacionados con el sistema digestivo (diarreas, náuseas), infecciones respiratorias superiores, cefaleas, pero no se notificaron infecciones graves, problemas cardíacos o mayores tasas tumorales (seguramente debido a que los datos aún son escasos [16](#)).

La administración del compuesto se realiza por vía oral.

Moduladores de los receptores S1P

La esfingosina 1 fosfato (S1P) es un fosfolípido de señalización de la membrana celular con diversos cometidos en función de uno de los cinco receptores (S1PR1-5) a los que puede unirse. En el caso del receptor S1PR1 este modula el movimiento de los linfocitos, de tal forma que un linfocito migrará en función de la cantidad de S1P que detecte su receptor S1PR1. Dicho receptor se encuentra fundamentalmente en los linfocitos y el en-

dotelio vascular, favoreciendo la migración linfocítica desde los tejidos linfoides a la sangre y linfa [18](#).

Por tanto, en última instancia, si se administra alguna sustancia moduladora del receptor S1PR1, el linfocito no detectará el gradiente de S1P y por tanto no migrará hacia los tejidos reduciendo la inflamación de los mismos [18](#).

El fenómeno descrito es la base de diversos fármacos que se han probado, y continúan haciéndolo. El primero en ser utilizado ha sido el fingolimod en el contexto de la Esclerosis Múltiple, si bien en la EII no ha sido testado en humanos, sólo en modelos animales.

El fármaco que cuenta con mayores probabilidades de éxito en el contexto de la EII es el ozanimod. Esta molécula está siendo probada tanto para la CU como para la EC, con estudios de fase 3 que finalizarán en marzo de 2021 para la CU, y si confirman los datos de los estudios de fase 2, podría autorizarse a finales de 2021 (en el caso de la EC los estudios se encuentran en fase de reclutamiento) [18](#).

Por último, destacar los compuestos etrasimod (en CU) y

amiselimod (en EC) también como posibles candidatos.

Los perfiles de seguridad de estos fármacos están aún por conocerse del todo, pero la experiencia de uso con fingolimod arrojó problemas cardíacos (bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular) que parece podrían reducirse con ozanimod dado que es más selectivo en su acción que el fingolimod.

Son fármacos de administración oral.

Fármacos antimovilidad

Se ha procedido a agrupar bajo este epígrafe a una serie de fármacos cuya acción principal consiste en dificultar la migración de linfocitos. Los principales fármacos en este sentido pertenecen al grupo de biológicos y serán desarrollados en profundidad en el próximo capítulo, pero también existe alguna pequeña molécula que trata de impedir ese proceso.

De manera muy resumida la migración linfocitaria se compone de una serie de pasos [19](#) (unión, activación, adhesión y finalmente migración) en los que participan diversas sustancias que pueden bloquearse e impedir tal movimiento. Se puede

hablar de los siguientes [19](#):

- AJM300: se trata de una molécula cuya función principal es similar al biológico natalizumab, bloquear la interacción de la integrina $\alpha 4$ y sus contra receptores (VCAM-1 y MAdCAM-1). A diferencia del natalizumab donde se observó la presencia de Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (LMP), con el AJM300 no ha sucedido así. Es un fármaco de administración oral.
- PTG-100: péptido antagonista de la integrina $\alpha 4\beta 7$, de uso oral que actúa uniéndose a la proteína MAdCAM-1. Sin embargo, los estudios no son concluyentes.
- Alicaforsen: actúa bloqueando la ICAM-1, molécula de adhesión intercelular por lo que su uso tendría un efecto antiinflamatorio. Formulada en aplicación rectal (para el tratamiento de la reservoritis) y oral, aún está pendiente de realización de estudios que concluyan su utilidad.

En la [tabla 3](#) se resumen los principios activos y vías de administración de los grupos farmacológicos que componen el denominado grupo de tratamientos nuevos. ■

Tabla 3.
Resumen
tratamientos nuevos

Grupo Farmacológico	Principio Activo	Vía Administración
Inhibidores de las JAK Quinasas	Tofacitinib Filgotinib	Oral
Oligonucleótidos Antisentido: SMAD7	Mongersen	Oral
Inhibidores PDE4	Apremilast	Oral
Moduladores Receptores S1P	Onazimod Fingolimod Etrasimod Amiselimod	Oral
Fármacos Antimovilidad	AJM300 PG-100	Oral
	Alicaforsen	Oral
		Rectal

Elaboración propia

Bibliografía:

- Martínez Gutiérrez R. Binomio Tabaco-Colitis Ulcerosa, qué se conoce y cómo se actúa: Estudio Descriptivo. *Tiempos Enfermería y Salud*. 2019;2(7):30-5.
- Andrea Jiménez H, Daniela Simian M, Rodrigo Quera P. Mortalidad en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Latinoam*. 2017;28(4):231-7.
- López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda De Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: A Spanish casecontrol study. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(12):1464-71.
- Actis GC, Pellicano R, Fagoonee S, Ribaldone DG. History of Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2019;8(11):1970.
- Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(5):341-8.
- Wan H. An overall comparison of small molecules and large biologics in ADME testing. *ADMET DMPK*. 2016;4(1):1-22.
- Gonzalez Y M, Ossa JC, Alliende G F, Canales R P, Cofré D C, Faúndez R, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal en pediatría (EII): revisión. Grupo de trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SLAGHNP). *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2018;48(3):226-41.
- Jiménez-García A, Argüelles-Arias F, Castro-Laria L, Caunedo-Álvarez Á, Herrerías-Gutiérrez J. 5-ASA: una vieja molécula muy actual en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Rev Andaluza Patol Dig*. 2012;35(6):465-9.
- Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):205-21.
- Hemperly A, Sandborn WJ, Castele N Vande. Clinical Pharmacology in Adult and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(12):2527-42.
- Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de metotrexato en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(1):24-30.
- Lawrance IC. What is left when anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases fails? *World J Gastroenterol*. 2014;20(5):1248-58.
- Smith MR, Cooper SC. Mycophenolate mofetil therapy in the management of inflammatory bowel disease - A retrospective case series and review. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(8):890-7.
- Na S-Y, Moon W. Perspectives on Current and Novel Treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver*. 2019;13(6):604-16.
- Serra López-Matencio JM, Morell Baladrón A, Castañeda S. Inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT en el tratamiento de las enfermedades inmunomediadas. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(9):353-60.
- Spadaccini M, D'Alessio S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. PDE4 inhibition and inflammatory bowel disease: A novel therapeutic avenue. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6):1-14.
- Danese S, Neurath MF, Kopoń A, Zakko SF, Simmons TC, Fogel R, et al. Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;(February).
- Parigi TL, Roda G, Argollo M, Gilardi D, Danese S. Is there a role for therapeutic sphingolipids in inflammatory bowel disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(1):47-54.
- Shukla T, Sands BE. Novel Non-biologic Targets for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(5).