

EL PAPEL DE LOS NUEVOS FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN EL ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

THE ROLE OF NEW BIOLOGICAL DRUGS IN THE TREATMENT ALGORITHM OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

T. Castro, A. Piñero, A. Ferré, C. Cepero, I. Pavón

Hospital de Jerez. Cádiz.

Resumen

Los fármacos anti-TNF, infliximab y adalimumab, son eficaces en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. No obstante, aproximadamente un tercio de los pacientes no responden inicialmente al tratamiento y una proporción relevante experimenta pérdida de eficacia o intolerancia al mismo. Por ello, es evidente que precisamos nuevos fármacos, dirigidos a otras dianas terapéuticas distintas del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Dentro de las alternativas terapéuticas destacan los fármacos dirigidos contra las integrinas como vedolizumab que es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, inhibiendo la unión de los linfocitos T a las moléculas de adhesión (MAdCAM-1) que se expresan principalmente en el intestino delgado y colon, está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa activas, de moderadas a graves, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta

o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un antagonista del TNF- α . Otros anticuerpos dirigidos a otras dianas como el PF-00547659 (anti-MAdCAM-1), el ustekinumab (anti-IL23/IL12) o el MEDI2070 (anti-IL23) muestran resultados esperanzadores en diversas situaciones clínicas. Mongersen (oligonucleótido antisentido, anti-Smad7) y ozanimod (modulador del SP-1) son nuevas alternativas que también han demostrado eficacia en condiciones de ensayo clínico en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, respectivamente. El abanico de posibles tratamientos es cada vez más amplio, y la investigación futura debe concentrarse en la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente y en los estudios comparativos entre las diversas opciones.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento.

Abstract

Anti-TNF drugs, infliximab and adalimumab are effective in treating inflammatory bowel disease. However, about a third of patients do not respond initially to treatment and a significant percentage of them experiences loss of efficacy or intolerance to it. Therefore, it is clear that we need new drugs aimed at several therapeutic targets other than the tumor necrosis factor α (TNF- α). Within the therapeutic alternatives the most important are drugs against integrins as Vedolizumab, a humanized monoclonal

CORRESPONDENCIA

Teresa Castro Aguilar-Tablada
ttablada@hotmail.com

antibody that specifically binds to integrin $\alpha 4\beta 7$, inhibiting the binding of T lymphocytes to adhesion molecules (MAdCAM-1) expressed primarily in the small intestine and colon. It is indicated for the treatment of Crohn's disease and moderate to severe active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response, who have shown a loss of response or are intolerant to conventional treatment or to a TNF- α antagonist. Other antibodies directed to other targets such as PF-00547659 (anti-MAdCAM-1), ustekinumab (anti-IL23 / IL12) or MEDI2070 (anti-IL23) show promising results in various clinical situations. Mongersen (antisense oligonucleotide, anti-Smad7) and ozanimod (SP-1 modulator) are new alternatives that have also demonstrated their efficacy in clinical trial conditions in Crohn's disease and ulcerative colitis, respectively. The range of possible treatments is ever expanding, and future research should focus on selecting the most appropriate treatment for each patient and on comparative studies between the various options.

Keywords: inflammatory bowel disease, treatment.

Introducción

El tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) es cada vez más complejo por tres razones fundamentales: se reconoce una mayor variabilidad de escenarios clínicos; cada vez se dispone de más tipos de tratamientos y se está en un constante proceso de aprendizaje sobre el mejor uso de los tratamientos ya disponibles.

Los corticoides son eficaces para inducir la remisión pero no para el mantenimiento, además un porcentaje elevado de pacientes son corticodependientes o corticorresistentes¹. Los inmunosupresores son eficaces en el mantenimiento de la remisión aunque con efectos secundarios frecuentes^{2,3}. Los anti-TNF han demostrado eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión, disminución en la necesidad de cirugía y tienen un efecto ahorrador de esteroides^{4,9}. Ningún anti-TNF ofrece una clara ventaja sobre los demás según los resultados de distintos metaanálisis^{6,8}, excepto en el brote grave de colitis ulcerosa, en el que el infliximab es el único que ha probado su efectividad frente a placebo y frente al estándar previo, la ciclosporina. Las conclusiones son muy similares: tanto los datos procedentes de ensayos clínicos como los de estudios observacionales sugieren fuertemente que las diferencias de eficacia entre los diversos anti-TNF no son relevantes a la hora de tomar una decisión. La elección del primer tratamiento biológico debe adaptarse a cada paciente y al patrón evolutivo de la enfermedad. Aunque a pesar de la eficacia demostrada del anti-TNF, en los ensayos clínicos la tasa de falta de respuesta primaria a éstos oscila entre el 20-40%¹⁰ y en los estudios observacionales las tasas de no respuesta son de hasta el 25%¹¹. Además hasta el 40% de los pacientes inicialmente respondedores a anti-TNF sufren efectos secundarios o pierden la respuesta con el tiempo^{12,13}, debido al desarrollo de anticuerpos neutralizantes que suelen aparecer en los primeros 6 meses de tratamiento en hasta el 40% de los pacientes⁴.

En los últimos años han aparecido nuevos tratamientos biológicos, como vedolizumab, ustekinumab, anti-MAdCAM-1 (PF-00547659), MEDI2070, mongersen, ozanimod, de los cuales el primero en llegar a los pacientes en la clínica diaria ha sido el

vedolizumab, aprobado por las agencias reguladoras. El uso del ustekinumab en la práctica clínica es todavía muy limitado por no haber sido aprobado aún por estas agencias y por su alto coste. Hasta la introducción del vedolizumab no había alternativa terapéutica a los anti-TNF en pacientes intolerantes, dependientes o no respondedores a la terapia convencional, sólo la escalada de dosis o cambio a otro anti-TNF eran las únicas opciones de tratamiento en los pacientes que fracasaba el biológico.

Vedolizumab

Los linfocitos juegan un papel clave en la patogenia de la EII. Los inhibidores de las integrinas constituyen un grupo de fármacos que tienen como diana terapéutica la interrupción de los sistemas de adhesión y tráfico leucocitario, con la consiguiente reducción de la inflamación¹⁵. La capacidad de alterar los mecanismos intrínsecos de adhesión y trans migración de los linfocitos T a través de las células endoteliales del intestino inflamado puede contribuir a la resolución de la inflamación existente, así como al potencial control de la enfermedad a largo plazo¹⁶.

Dentro de las alternativas terapéuticas al bloqueo del TNF α destacan los fármacos dirigidos contra las integrinas^{17,18}. El primero de ellos fue natalizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina $\alpha 4$ y, por tanto, ubicua en el organismo. A pesar de haber demostrado eficacia en el tratamiento de la EII activa, el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al inhibir la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica desaconsejó su uso en estos pacientes.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ que se expresa mayoritariamente en linfocitos T^{19,21}. Mediante su unión a $\alpha 4\beta 7$ linfocitaria, vedolizumab inhibe la unión de estas células a moléculas de adhesión (MAdCam-1) que se expresan principalmente en las células endoteliales del intestino delgado y colon, jugando un papel crítico en la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal^{18,22,28}. Por este motivo se considera un inmunosupresor biológico específico del intestino, lo que hace de vedolizumab un anticuerpo monoclonal muy atractivo en el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales²⁹, porque no induce alteraciones en la inmunosupresión sistémica, hecho que no afecta a los mecanismos de vigilancia inmunológica del sistema nervioso central. Aunque el tratamiento con natalizumab está asociado con un aumento en el riesgo de LMP, una enfermedad desmielinizante progresiva del sistema nervioso central causada por un tipo oportunista de poliomavirus humano (el virus John Cunninghamo virus JC), durante el desarrollo clínico de vedolizumab, que incluyó aproximadamente 3.000 pacientes (media de exposición de 19 meses), no se ha comunicado ningún caso de LMP en pacientes tratados con este último fármaco a pesar de que más del 80% de los pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor previamente a su inclusión en el estudio^{30,31}.

La eficacia y seguridad de vedolizumab en colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) se ha demostrado en tres ensayos clínicos (GEMINI 1, GEMINI 2 y GEMINI 3), donde se evalúa la respuesta de pacientes con EC y CU moderada-severa que habían fracasado al menos a un tratamiento previo (corticoides, inmunosupresores o anti-TNF)^{32,34}.

Eficacia de vedolizumab en CU

Una proporción elevada de pacientes con CU activa (brote moderado-severo) no alcanzan la remisión a largo plazo con el tratamiento convencional. Hasta un 40% no responden a la primera terapia de inducción con anti-TNF y hasta un 40% de los que han respondido a un primer anti-TNF pierden la respuesta a éste con el tiempo⁴².

La eficacia y seguridad de vedolizumab se ha estudiado en un ensayo clínico fase 3 en pacientes con CU (GEMINI 1)³². Este ensayo integraba los resultados de 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. En el estudio se incluyó a pacientes con CU activa definida como una puntuación en el índice de Mayo de 6 a 12, con una subpuntuación mínima de 2 en la sigmoidoscopia, y con fracaso de tratamientos previos (falta de respuesta o efectos adversos), incluyendo glucocorticoides, medicaciones inmunosupresoras o anti-TNF. En el estudio de terapia de inducción se incluyeron 2 cohortes: la cohorte 1 estaba formada por 374 pacientes que fueron tratados con 300 mg de vedolizumab i.v. o placebo en las semanas 0 y 2, y la cohorte 2 (estudio abierto), formada por 521 pacientes tratados con vedolizumab en estas mismas semanas. Se evaluó la respuesta clínica en ambas cohortes a la sexta semana. En el estudio de terapia de mantenimiento, los pacientes de ambas cohortes que mostraron respuesta a vedolizumab en la sexta semana fueron aleatorizados a continuar siendo tratados con vedolizumab, cada 4 u 8 semanas, o placebo hasta las 52 semanas. La variable principal en la fase de inducción fue la respuesta clínica a la sexta semana, definida como una disminución de la puntuación del índice de Mayo como mínimo de 3 puntos y una reducción como mínimo del 30% respecto a la puntuación basal, con una disminución como mínimo de un punto en la puntuación de rectorragia o una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 a 1. Las variables secundarias incluían la remisión clínica (puntuación del índice Mayo de 2 o inferior sin subpuntuación de rectorragia superior a uno y curación mucosa definida como subpuntuación endoscópica de 0 a 1). La variable principal para la fase de mantenimiento era la remisión clínica a la semana 52 y las variables secundarias fueron la respuesta clínica y la remisión clínica sostenida (a las 6 y 52 semanas), la curación mucosa a las 52 semanas y la ausencia de tratamiento con corticoides en los pacientes que recibían esta medicación en situación basal. La calidad de vida se midió con el cuestionario específico para pacientes con EII (IBDQ).

Tanto en el ensayo de tratamiento de inducción como en el de mantenimiento, las diferencias entre los grupos de tratamiento con vedolizumab y placebo fueron estadísticamente significativas en todas las variables de interés primarias y secundarias. Asimismo, los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron mejorías más significativas en la puntuación parcial del índice de Mayo, en el IBDQ, en la concentración de calprotectina fecal y en el uso de glucocorticoides, que los pacientes tratados con placebo. En un análisis posthoc, no se observaron diferencias aparentes en eficacia de vedolizumab administrado cada 4 o cada 8 semanas. Respecto a los efectos adversos más frecuentes (cefalea, nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores, artralgia, náuseas, dolor abdominal, fatiga, anemia y tos) no se observaron diferencias entre los grupos de vedolizumab y placebo, si bien las infecciones graves fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento activo (2,9 vs. 1,9%). No se observó ningún caso de LMP.

Los resultados del ensayo GEMINI 1 demostraron que vedolizumab era más eficaz que el placebo como tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con CU activa. Asimismo, los análisis adicionales en otros subgrupos de pacientes de este ensayo, incluyendo el fracaso previo del tratamiento con anti-TNF o del tratamiento con inmunomoduladores³⁵ o de los pacientes de las cohortes 1 y 2 no respondedores a la sexta semana³⁶, también mostraron la superioridad de vedolizumab frente a placebo a las 6 y 52 semanas. La medición de la calidad de vida utilizando instrumentos genéricos, también han demostrado que el tratamiento con vedolizumab ejerce efectos beneficiosos en la calidad de vida de los pacientes³⁷.

Por otra parte, se dispone ya de datos de eficacia de vedolizumab a más largo plazo derivados del estudio abierto de extensión del ensayo GEMINI 1 (GEMINI LTS), que incluyen resultados de remisión clínica hasta la semana 104³⁸. Así, en un total de 275 pacientes que completaron el ensayo GEMINI 1 y recibieron cualquier dosis de vedolizumab durante el GEMINI LTS, se obtuvo una remisión clínica en el 73% de los casos. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con fracaso previo al tratamiento con anti-TNF, un 65% mantenían la remisión clínica a la semana 104³⁹. Más allá de la actividad clínica, también disponemos de resultados preliminares con relación a la cicatrización mucosa a las 52 semanas, que fue del 28% en el grupo del vedolizumab frente al 8,7% en el grupo placebo ($p < 0,001$), con tasas de mejoría endoscópica y remisión clínica del 31 y 13%, respectivamente ($p = 0,001$)⁴⁰.

Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia y seguridad de vedolizumab y anti-TNF incluyen una gran proporción de pacientes con pancolitis moderada a grave, por lo que tanto vedolizumab como los anti-TNF han de ser considerados las opciones terapéuticas de primera línea en aquellos pacientes con CU moderada-severa que no responden a la terapia convencional.

Recomendaciones para el tratamiento con vedolizumab en la CU moderada a grave

A la hora de dar estas recomendaciones nos hemos basado en guías de práctica clínica⁴¹ y en consensos de expertos⁴².

- El tratamiento de primera línea para la CU izquierda activa o pancolitis (brote moderado-severo) que no tolera o no responde a tratamiento convencional incluye a anti-TNF- α o vedolizumab (GR 1a).
- Vedolizumab y anti-TNF- α deben considerarse como tratamiento de primera línea alternativa para los pacientes con CU activa moderada-grave que son refractarios o intolerantes a inmunomoduladores (GR 1b).
- Vedolizumab se debe considerar como tratamiento de inducción en pacientes con CU moderada-severa que son refractarios a anti-TNF (GR 1b).
- Vedolizumab (GR 1b) y los anti-TNF (GR 1b) deberían ser considerados el tratamiento de inducción de primera línea para poder retirar los corticoides en los pacientes con CU activa moderada-severa corticodependientes.

Eficacia de vedolizumab en EC

La eficacia y seguridad de vedolizumab para el tratamiento de pacientes adultos con EC activa moderada o grave (es decir, con una puntuación del *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de 220-450) ha sido evaluada en 2 ensayos clínicos denominados GEMINI II³³ y III³⁴. Los pacientes participantes en estos estudios habían fracasado al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides, inmunomoduladores y/o anti-TNF (incluyendo tanto pacientes no respondedores primarios como secundarios, es decir, con respuesta inicial pero posterior pérdida de respuesta a un anti-TNF). En ambos estudios se permitieron dosis estables concomitantes por vía oral de inmunomoduladores (fundamentalmente fármacos tiopurínicos, como la azatioprina y la mercaptopurina)^{33,34}.

El estudio GEMINI II³³ es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que las variables de eficacia se evaluaron en las semanas 6 y 52. Los pacientes (n = 368) fueron aleatorizados en un diseño doble ciego (3:2) a recibir 2 dosis de 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0 y 2. Las 2 variables principales fueron la proporción de pacientes en remisión clínica (definida como una puntuación del CDAI \leq 150) en la semana 6 y la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución \geq 100 puntos en la puntuación del CDAI con respecto al nivel basal) en la semana 6. El ensayo incluía 2 cohortes de pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2: en la cohorte 1, los pacientes fueron aleatorizados a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo mediante un diseño doble ciego y, en la cohorte 2, los pacientes fueron tratados con 300 mg de vedolizumab en régimen abierto. Para evaluar la eficacia en la semana 52, 461 pacientes de las cohortes 1 y 2 que fueron tratados con vedolizumab y que habían logrado una respuesta clínica (definida en este caso como una disminución \geq 70 puntos en la puntuación del CDAI) en la semana 6 fueron aleatorizados mediante un diseño doble ciego (1:1:1) a 1 de los siguientes regímenes, que comenzaron a partir de la semana 6: 300 mg de vedolizumab cada 8 semanas, 300 mg de vedolizumab cada 4 semanas, o placebo cada 4 semanas. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 52. El estudio GEMINI III³⁴ es un segundo ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó la eficacia en las semanas 6 y 10 en el subgrupo de pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional y además al tratamiento con anti-TNF, así como en la población total, que también incluía pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento convencional y que no habían recibido tratamiento previo con anti-TNF. Los pacientes (n = 416), de los que aproximadamente un 75% habían fracasado previamente al tratamiento con un anti-TNF, fueron aleatorizados mediante un diseño doble ciego (1:1) a recibir 300 mg de vedolizumab o placebo en las semanas 0, 2, y 6. La variable principal fue la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 6 de la subpoblación que había fracasado al tratamiento con anti-TNF. Aunque no se demostraron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal, los análisis exploratorios/subanálisis mostraron resultados clínicamente relevantes en las demás variables de estudio.

La eficacia de vedolizumab a largo plazo se evaluó

inicialmente en un estudio en el que los pacientes con EC fueron aleatorizados a recibir 2, 6 o 10 mg/kg de vedolizumab⁴³. Los pacientes fueron tratados con un esquema de inducción en los días 1, 15 y 43, seguido de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas durante aproximadamente 18 meses. Al final del seguimiento (día 491), la eficacia se pudo evaluar en tan solo 10 pacientes con EC. La remisión clínica se constató en el 40% de los casos, mientras que el 70% evidenciaron una respuesta clínica. Más recientemente se han publicado los datos del estudio GEMINI LTS⁴⁴. Se trata de un estudio de extensión, abierto, en el que 295 pacientes que completaron el GEMINI III (durante el primer año de tratamiento) fueron seguidos a lo largo de un segundo año, durante el cual recibían vedolizumab a dosis de 300 mg cada 4 semanas. La tasa de remisión global a los 2 años de comenzar el tratamiento con vedolizumab fue del 61%.

Vedolizumab está indicado para el tratamiento de pacientes con EC con fracaso previo al tratamiento convencional, por lo que en esa indicación coincidiría -competiría- con los 2 fármacos anti-TNF actualmente aprobados en España, infliximab y adalimumab. Vedolizumab ha demostrado ser más eficaz que el placebo para inducir la remisión clínica de la EC y, sobre todo, para mantenerla a lo largo del seguimiento (al menos durante un año). Si bien la rapidez de su efecto inicial en la inducción de la remisión de la EC parece ser modesto y podría ser menor que la de los fármacos anti-TNF, la eficacia a más largo plazo parece ser similar a la de infliximab y adalimumab. En cualquier caso, la ausencia de estudios que comparen directamente vedolizumab frente a fármacos anti-TNF hace difícil extraer conclusiones definitivas respecto a la eficacia y rapidez relativa de ambos tipos de fármacos. Por otra parte, uno de los escenarios más atractivos para el empleo de vedolizumab es el de aquellos pacientes con exposición previa a anti-TNF. Es conocido que aproximadamente un tercio de los pacientes no tienen respuesta primaria a un primer anti-TNF, y un porcentaje difícil de cuantificar presentarán solo una respuesta parcial que puede resultar insuficiente a largo plazo; en estas situaciones la eficacia de un segundo anti-TNF es todavía menor⁴⁵. Por otro lado, la pérdida secundaria de respuesta a los fármacos anti-TNF suele manejarse mediante la optimización (intensificación) del tratamiento, estrategia que incrementa notablemente los costes⁴⁶. El cambio a otro anti-TNF tras la pérdida de eficacia constituye también una maniobra muy extendida en la actualidad, pero su eficacia es discreta a corto plazo y pobre a medio plazo⁴⁵. Por último, en caso de que hubieran fracasado varios fármacos anti-TNF previamente, vedolizumab sería también una alternativa terapéutica, en lugar de los medicamentos de uso compasivo -en situaciones especiales- que se venían empleando hasta este momento, como certolizumab o ustekinumab⁴⁷.

Finalmente, la inmunogenicidad (esto es, la formación de anticuerpos frente a vedolizumab) parece ser infrecuente, y menor a la descrita con infliximab y adalimumab³³.

Recomendaciones para el tratamiento con vedolizumab en la EC

A la hora de dar estas recomendaciones nos hemos basado en un consenso de expertos⁴².

- Vedolizumab y anti-TNF- α son los tratamientos de

elección en pacientes con EC luminal activa moderada a grave, sin complicaciones, en los que ha fallado o son intolerantes al tratamiento convencional (GR 1a).

- Vedolizumab (GR 1b), anti-TNF- α (GR 1a) son los tratamientos de elección para poder suspender los corticoides en pacientes con EC moderada a severa activa corticodependiente.

- Vedolizumab es el tratamiento de elección en pacientes con EC no complicada activa moderada a severa en los que ha fracasado o no toleran los anti-TNF (GR 1a).

- La elección del primer tratamiento biológico se debe adaptar a cada paciente de forma individual ya que no existe clara ventaja de una opción sobre la otra en términos de eficacia (GR 1b).

- En pacientes con EC que alcanzan la remisión tras tratamiento de inducción con vedolizumab, es aconsejable continuar con dicho tratamiento durante al menos 1 año (GR 1a).

- La azatioprina (GR 1b), vedolizumab (GR 1 b) y anti-TNF- α (GR 1b) se deben considerar como tratamiento de mantenimiento de primera línea en pacientes con EC moderada a severa corticodependientes.

Ustekinumab

Ustekinumab no es otro fármaco anti-TNF. Se trata de un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citosinas humanas IL-12 e IL-23⁴⁸. La IL-12 y la IL-23 son citosinas heterodiméricas segregadas por células presentadoras de antígeno activadas, tales como los macrófagos y las células dendríticas. Ustekinumab impide que la IL-12 y la IL-23 se unan a las proteínas receptoras expresadas en la superficie de los inmunocitos, reduciendo así su activación. Por lo tanto, se cree que ustekinumab interrumpe la señalización y las cascadas de citosinas que son relevantes en las patologías inflamatorias⁴⁹.

A día de hoy, este fármaco no tiene aprobada su indicación para el tratamiento de la EC en nuestro país, sin embargo sí está autorizado su empleo en otras patologías inflamatorias como la psoriasis y la artritis psoriásica. Las dosis utilizadas en estas dos patologías son inferiores a las necesarias en la enfermedad de Crohn, encareciendo su coste.

El ensayo clínico más relevante y que ha aportado datos más robustos sobre la eficacia y seguridad de ustekinumab en EC ha sido el estudio CERTIFI, ensayo clínico fase 2b, aleatorizado, controlado con placebo en el que han participado muchos países, entre ellos varios centros de GETECCU, donde en 526 pacientes con EC moderada-grave refractaria a anti-TNF (en ocasiones más de uno) evalúan la eficacia de ustekinumab en inducción y mantenimiento. Una de las peculiaridades del estudio es que, en la fase de inducción, comparan una sola dosis de ustekinumab (1, 3 o 6 mg/kg vía endovenosa) con placebo, mientras que en la fase de mantenimiento comparan 90 mg subcutáneo cada 8 semanas con placebo. En cuanto a los resultados en la inducción, no se alcanzaron diferencias significativas en remisión ni en la semana 6ª ni en la 8ª, pero en esas mismas semanas, sí unas tasas mayores de

respuesta clínica con 6 mg/kg de ustekinumab que con placebo⁵⁰. En cuanto al mantenimiento de la remisión, en la semana 22ª, tanto en tasas de respuesta como de remisión, ustekinumab fue superior a placebo. Los autores concluyen que ustekinumab es un fármaco efectivo en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada-grave que previamente han recibido tratamiento anti-TNF.

Se han publicado independientemente dos series de casos procedentes de nuestro país que han aportado información sobre el uso de este fármaco en práctica clínica^{51,52}. Además, la serie abierta más extensa también proviene de nuestro país, el estudio consiste en una serie de 33 pacientes de 15 hospitales en los que retrospectivamente se obtuvieron datos clínicos de pacientes en los que se había utilizado ustekinumab como uso compasivo. Lo primero que llama la atención del estudio es que son un grupo de pacientes muy graves: casi la mitad habían sido operados y todos habían recibido tratamiento al menos con un anti-TNF, si bien el 58% habían recibido previamente dos y un 24%, tres fármacos anti-TNF. Al ser una serie retrospectiva, la posología empleada es heterogénea, aunque el régimen más empleado ha sido la inducción con 90 mg/subcutáneo semanal (4 dosis a las semanas 0, 1ª, 2ª y 3ª) y mantenimiento con 90 mg/8 semanas. En los resultados destaca una tasa de respuesta al año del 57% de los pacientes y que, además de tener un alto perfil de seguridad, el 52% de los pacientes con respuesta a la inducción presentaron remisión al año de tratamiento⁵³.

Tanto en los datos de seguridad provenientes de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y EC, no se han observado un número significativo de mayores efectos adversos en los pacientes tratados con ustekinumab respecto de los tratados con placebo⁵⁰. No existen muchos datos sobre tumores y, en principio, la tasa de reactivación de tuberculosis descrita es menor que con los anti-TNF. El hecho de la poca experiencia con el fármaco hace que no se hayan reportado efectos adversos, sin embargo recientemente se ha descrito un caso de desmielinización en un paciente con EC⁵⁴.

Cada vez son más comunes las publicaciones que nos confirman los efectos paradójicos de los biológicos, que son aquellos que aparecen tras el uso de estos medicamentos, a pesar de que para estas complicaciones estos mismos fármacos tienen un efecto beneficioso conocido⁵⁵. Sin duda el efecto paradójico más descrito en los pacientes con EC es la psoriasis. Dado que ustekinumab es un fármaco tan eficaz para el tratamiento de la psoriasis, se podría pensar que podría ser el fármaco de elección en este tipo de efectos paradójicos. De hecho, se ha referido su empleo con excelentes resultados en casos aislados⁵⁶; sin embargo, también se han referido casos de psoriasis pustular en pacientes con tratamiento con ustekinumab⁵⁷.

Anti-MAdCAM-1 (PF-00547659)

Dentro de las estrategias que implican a las moléculas de adhesión se detallan los resultados de ensayos clínicos con el PF-00547659, un anticuerpo monoclonal anti-MAdCAM-1, tanto en EC como en CU. El estudio OPERA⁵⁸, comunicado por Sandborn et al, analiza la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la EC, en el que a pesar de no alcanzarse el objetivo primario (la respuesta

en la semana 12 no fue estadísticamente superior a la obtenida con placebo) parecía que al menos en los subgrupos con mayor inflamación basal el anticuerpo podría mostrar eficacia. En el estudio TURANDOT⁵⁹, realizado en pacientes con CU, los resultados son mucho más claros a favor del anticuerpo, que muestra eficacia tanto en la respuesta clínica como en la cicatrización mucosa, y es más eficaz en los pacientes no tratados previamente con anti-TNF, con un cierto patrón dosis-respuesta⁵⁹. Se necesitan trabajos más amplios, duraderos y, a ser posible, comparativos, antes de obtener conclusiones con este nuevo anticuerpo, que no mostró problemas de seguridad en ninguno de los estudios realizados.

MEDI2070 anti-IL23

Tratando de ser más selectivos frente a la IL23 se han diseñado varios anticuerpos monoclonales, uno de los cuales, el MEDI2070, dirigido frente a la subunidad p19, un anticuerpo humano IgG2, se ha probado en un estudio en pacientes con EC refractarios a tratamiento con anti-TNF. El anticuerpo mostró mejor respuesta que el placebo en la semana 8 (el 49,2 frente al 26,7%; $p = 0,01$), una tasa de remisión numéricamente superior pero sin diferencias significativas también a la semana 8 (el 27,1 frente al 15%) y un efecto de reducción de más del 50% de la calprotectina y la PCR en el 42,4% de los pacientes frente a un 10% del placebo ($p < 0,001$) (todos los objetivos estaban preespecificados en el protocolo), sin diferencias en efectos adversos. Aunque es un estudio realizado en 121 pacientes con EC, y no se dispone de otros datos independientes, parece claro que es una vía que hay que explorar en el tratamiento, confirmando que la vía de la IL23, esencial en la psoriasis⁶⁰, puede ser también muy importante en la EC, como sugerían los estudios con ustekinumab, y tal vez el uso de vías más selectivas se asocie a menores riesgos, algo que, por supuesto, está por probar.

Mongersen

La publicación reciente en el *New England Journal of Medicine* de un ensayo clínico sobre este oligonucleótido antisentido dirigido al mediador Samd7, con unos resultados que podríamos sin duda calificar de llamativos⁶¹, máxime cuando se obtenían resultados en solo 2 a 4 semanas y con un fármaco oral, se siguió de una importante expectación, ponderada por el editorial acompañante de Severine Vermeire⁶², que señalaba alguna de las debilidades del estudio, particularmente la relativa falta de parámetros objetivos para la evaluación de la respuesta. En la DDW, los autores del ensayo, sin embargo, publicaron de forma separada los datos relativos a la evaluación con instrumentos de medida basados en cuestionarios de lo que realmente importa al paciente (patient reported outcomes), cuestionarios que las agencias reguladoras van a requerir como sistema esencial en los ensayos del futuro, así como algunos subanálisis del estudio principal que se centraron en la posible influencia de la gravedad de la enfermedad en la respuesta^{63,64}. Estos análisis confirmarían una eficacia clara del producto, tanto con este tipo de mediciones como con el uso del CDAI (índice de actividad del EC), de forma también dependiente de la dosis, como se demostraba en el ensayo principal. Aunque estos resultados no eliminan la principal debilidad del estudio (no se ha confirmado de forma independiente por otros grupos), por otra parte dan más validez a lo recogido en el ensayo clínico publicado, y sugieren con fuerza que esta línea de posible tratamiento se tiene

que explorar en mayor profundidad.

Ozanimod

El desarrollo de moduladores del receptor de SP1 (esfingosina-1-fosfato) ha llevado al uso clínico en la esclerosis múltiple concretamente del fingolimod, un inhibidor no selectivo. En otras enfermedades se está probando la eficacia de regular el tráfico de células inmunológicas por este mecanismo⁶⁵, y tanto en la ECCO como en la DDW 2015 se presentaron los primeros resultados de un ensayo clínico realizado con un inhibidor más selectivo, el RPC1063, denominado por la Organización Mundial de la Salud como ozanimod⁶⁶. En un ensayo que incluyó a 197 pacientes con CU se administró de forma aleatorizada y ciega placebo a 65 pacientes, 0,5 mg/día a 65 pacientes y 1 mg/día a 67. Las tasas de remisión (el 6,2 frente al 13,8 frente al 16,4%), de respuesta (el 36,9 frente al 53,8 frente al 58,2%) y de cicatrización mucosa (el 12,3 frente al 27,7 frente al 34,3%) (todo evaluado a las 8 semanas) mostraron con claridad que el nuevo fármaco puede tener efectos claros en el tratamiento eficaz de la CU. Aunque queda mucho por explorar, este mecanismo abre una vía completamente nueva para el tratamiento de las EI, una vía que vale la pena explorar con estudios más amplios en el futuro.

Conclusiones

La introducción de la terapia biológica en la EI ha mejorado los resultados clínicos ya que muchos pacientes no se benefician del tratamiento convencional. Sin embargo, a pesar del tratamiento con anti-TNF, una parte considerable de pacientes se enfrentan a resultados subóptimos debido a un fracaso primario o secundario de tratamiento.

Vedolizumab, el nuevo antagonista del receptor $\alpha 4\beta 7$ -integrina, proporciona una valiosa opción para los pacientes con EI y representa una alternativa terapéutica. Junto con otros agentes biológicos, vedolizumab se debe considerar como tratamiento de primera línea para la inducción y mantenimiento en pacientes corticorrefractarios y corticodependientes, o en aquellos que no logran remisión estable con inmunomoduladores. A pesar de que los datos de los ensayos clínicos no son comparables debido a los diferentes criterios de inclusión y objetivos, la evidencia actual no muestra una clara ventaja de un tratamiento biológico con respecto a otros. Por lo tanto, la elección del primer biológico debe adaptarse a cada paciente, a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la edad, curso de la enfermedad, tratamientos previos y el perfil de seguridad del fármaco. Teniendo en cuenta los resultados de eficacia y seguridad a largo plazo prometedores que se muestran en los ensayos clínicos, vedolizumab se debe continuar como tratamiento de mantenimiento durante al menos un año tras la inducción exitosa en la CU y en la EC. Por último, vedolizumab ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes que no han respondido a tratamientos previos con anti-TNF, por lo tanto debe considerarse como tratamiento de segunda línea para fracaso primario y secundario a anti-TNF. Además teniendo en cuenta el perfil de seguridad prometedor del vedolizumab, esto podría ser particularmente relevante para los pacientes que presentan efectos secundarios graves durante el tratamiento con anti-TNF (por ejemplo enfermedades infecciosas o inflamatorias paradójicas).

Otro fármaco biológico, con un mecanismo de acción distinto al anti-TNF es el ustekinumab, suponiendo una gran ayuda a los clínicos que tratamos a pacientes con EC. Son varios los argumentos a favor del uso de ustekinumab en EC: en primer lugar, está el escenario de la pérdida de respuesta a otros fármacos, donde ustekinumab, con un mecanismo de acción distinto, ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes que han recibido anti-TNF, que son los pacientes en los que existen menos opciones terapéuticas. Por otra parte, cada vez se están empleando más algoritmos de actuación en las pérdidas de respuesta basados en niveles de fármacos y anticuerpos anti-TNF, existiendo alguna situación en la que se recomienda cambiar a otro fármaco no anti-TNF. Todo ello corroborado en las series abiertas no controladas. Los argumentos en contra del uso de ustekinumab es que las dosis en Crohn son más altas que en otras patologías, lo que condiciona un aumento en el coste, además se necesita un mayor conocimiento de sus dosis y posología, sobre todo en inducción, y que su eficacia, a expensas de lo que nos deparen los estudios en marcha, en pacientes no tratados previamente con anti-TNF, es limitada.

En resumen, ustekinumab es un fármaco biológico no anti-TNF con unos resultados prometedores en EC, pero que necesita más estudios y, sobre todo, clarificar la posología y, por ende, los aspectos farmacoeconómicos, para poder utilizarse con mayor frecuencia en nuestro medio.

Otros anticuerpos dirigidos a otras dianas como el PF-00547659 (anti-MAd-CAM-1), el MEDI2070 (anti-IL23) muestran resultados esperanzadores en diversas situaciones clínicas. Mongersen (oligonucleótido antisentido, anti-Smad7) y ozanimod (modulador del SP-1) son nuevas alternativas que también han demostrado eficacia en condiciones de ensayo clínico en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, respectivamente.

Los esquemas o protocolos terapéuticos actuales ante la pérdida de respuesta a anti-TNF implican opciones de optimización o subida de dosis del mismo fármaco. Tales protocolos se crearon por la falta de alternativas terapéuticas viables. A pesar de que hasta la fecha no hay evidencia directa en pacientes con EI, los datos en otras patologías sugieren que el intercambio de fármacos con un mecanismo de acción diferente tras el primer fracaso de tratamiento podría proporcionar mejores resultados.

El abanico de posibles tratamientos es cada vez más amplio, y la investigación futura debe concentrarse en la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente y en los estudios comparativos entre las diversas opciones.

Bibliografía

- Ho GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2006;24:319–30.
- Zenlea T, Peppercorn MA. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20:3146–52.
- (3) Cohen BL, Torres J, Colombel JF. Immunosuppression in inflammatory bowel disease: how much is too much? *Current Opinion in Gastroenterology* 2012;28:341–8.
- Behm BW, Bickston SJ. Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;23:CD006893.
- Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;19:CD005112.
- NICE technology appraisal guidance [TA329]. Infliximab, adalimumab and goli-mumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy (including a review of TA140 and TA262) [Published February 2015/accessed March 2015]. ISBN 978-1-4731-1005-2.
- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2014;39:1349–62.
- Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of Internal Medicine* 2014;160:704–11.
- (9) Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2007;25:19–37.
- McLean LP, Shea-Donohue T, Cross RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy* 2012;4:883–98.
- Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004;53:849–53.
- Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease. Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2011;106:644–59.
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011;33:987–95.
- Danese S, Fiorino G, Reinisch W. Review article: Causative factors and the clinical management of patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF-therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2011;34:1–10.
- Ghosh S, Pannaccione R. Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2010;3:239-58.
- Mitroulis I, Alexaki VI, Kourtzelis I, Ziogas A, Hajishengallis G, Chavakis T. Leucocyte integrins: Role in leukocyte recruitment and as therapeutic targets in inflammatory disease. *Pharmacol Ther.* 2015;147:123-35.
- Cominelli F. Inhibition of leukocyte trafficking in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2013;369:775-6.

18. Kempster SL, Kaser A. alpha4beta7 integrin: Beyond T cell trafficking. *Gut*. 2014;63:1377-9.
19. Fedyk ER, Wyant T, Yang LL, Csizmadia V, Burke K, Yang H, et al. Exclusive antagonism of the alpha4 beta7 integrin by vedolizumab confirms the gut-selectivity of this pathway in primates. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:2107-19.
20. Rezaie A. Vedolizumab, a gut-specific monoclonal antibody, renews hope for an alternative to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:179-80.
21. Wyant T, Yang L, Fedyk E. In vitro assessment of the effects of vedolizumab binding on peripheral blood lymphocytes. *MAbs*. 2013;5:842-50.
22. Lobaton T, Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:579-94.
23. McLean LP, Shea-Donohue T, Cross RK. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy*. 2012;4:883-98.
24. Mosli MH, Rivera-Nieves J, Feagan BG. T-cell trafficking and anti-adhesion strategies in inflammatory bowel disease: Current and future prospects. *Drugs*. 2014;74:297-311.
25. Thomas S, Baumgart DC. Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*. 2012;20:1-18.
26. Tilg H, Kaser A. Vedolizumab, a humanized mAb against the alpha4beta7 integrin for the potential treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Opin Investig Drugs*. 2010;11:1295-304.
27. Gerner RR, Moschen AR, Tilg H, Targeting T. B lymphocytes in inflammatory bowel diseases: Lessons from clinical trials. *Dig Dis*. 2013;31(3-4):328-35.
28. Herrlinger KR, Stange EF, Fellermann K. Therapeutic peptides in inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014.
29. Poole RM. Vedolizumab: First global approval. *Drugs*. 2014;74:1293-303.
30. Hellwing K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011;258:1920-8.
31. Danese S, Panes J. Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2014;147:981-9.
32. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2013;369:699-710.
33. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *New England Journal of Medicine* 2013;369:711-21.
34. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618-27.
35. Feagan B, Sands B, Sankoh S, Milch C, Fox I. Efficacy of vedolizumab in ulcerative colitis by prior treatment failure in GEMINI I, a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicentre trial. *J Crohns Colitis*. 2013;7 Suppl 1:S216.
36. Feagan B, Sandborn WJ, Smyth M, Sankoh S, Parikh A, Fox I. Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy non responders. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S276-7.
37. Feagan B, Colombel JF, Rubin D, Mody R, Sankoh S, Laschó K. Improvements in health-related quality of life in patients with ulcerative colitis treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2014;8 Suppl 1:S51-2.
38. Feagan B, Kaser A, Smyth M, Panaccione R, Sankoh S, Abhyankar B. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for ulcerative colitis. *UEG Week 2014 oral Presentations. United European Gastroenterol J*. 2014;2(1S):A66.
39. Sandborn WJ, Colombel JF, Panaccione R, Lasch K, Sankoh K, Abhyankar B, et al. Deep clinical remission in patients with ulcerative colitis: Evaluating the effects of vedolizumab on various combinations of endoscopic and patient-reported outcomes. *J Crohns Colitis*. 2015;9 Suppl 1:S237-8.
40. Sandborn W, Colombel JF, Panaccione R, Lasch K, Mody R, Green R, et al. Deep remissions as a predictor of clinical outcomes in vedolizumab treated patients with ulcerative colitis. 2015;9 Suppl 1:S299-300.
41. Bressler B, Marshall JK, Bernstein Ch, Bitton A, Jones J, Leontiadis G et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: The Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148:1035-1058.
42. Armuzzi A, Gionchetti P, Daperno M, Danese S, Orlando A, Scribano ML et al. Expert consensus paper on the use of vedolizumab for the management of patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2016;48(4):360-70.
43. Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, et al. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1691-9.
44. Hanauer H, Rutgeerts P, Xu J, Rubin DT, Smyth M, Abhyankar B. Long-term efficacy of vedolizumab therapy for Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*. 2014;2(1S):A66.
45. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with Meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-23.
46. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: A review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:760-7.
47. Gisbert JP, Chaparro M. Use of a third anti-TNF after failure of two previous anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease: is it worth it? *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(4):379-86.

48. Elliott M, Benson J, Blank M, Brodmerkel C, Baker D, Sharples KR, et al. Ustekinumab: lessons learned from targeting interleukin-12/23p40 in immune-mediated diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2009;1182:97-110.
49. Gisbert JP. Ustekinumab. En: Tratado de terapéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. Gomollón F, ed. Nature Publishing Group Iberoamericana; 2014.
50. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:1519-28.
51. Sansó Sureda A, Rocamora Durán V, Sapiña Camaró A, Royo Es-cosa V, Bosque López MJ. Ustekinumab in a patient with Crohn's disease and anti-TNF- α -induced psoriasis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:546-50.
52. Pisabarro Blanco C, ÁlvarezCuenllas B, García Alvarado M, Vaquero L, del Pozo Maroto E, de Miguel A, et al. Use of ustekinumab in inflammatory bowel disease: apropos of three cases. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:451-2.
53. Ginard D, Khorrani S, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Aguas M, Martínez-González J, et al. One-year outcomes of ustekinumab therapy in a multidrug refractory Crohn's disease cohort. *J Crohns Colitis.* 2013;7 supplement 1:S180.
54. Badat Y, Meissner WG, Laharie D. Demyelination in a patient receiving ustekinumab for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2014;pii:S1873-9946(14)00052-X.
55. Marín-Jimenez I. Efectos secundarios paradójicos de los fármacos biológicos anti-TNF- α . *Enfermedad Inflamatoria al Día.* 2012;11:95-104.
56. Andrisani G, Marzo M, Celleno L, Guidi L, Papa A, Gasbarrini A, et al. Development of psoriasis scalp with alopecia during treatment of Crohn's disease with infliximab and rapid response to both diseases to ustekinumab. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2831-6.
57. Gregoriou S, Kazakos C, Christofi dou E, Kontochristopoulos G, Vakis G, Rigopoulos D. Pustular psoriasis development after initial ustekinumab administration in chronic plaque psoriasis. *Eur J Dermatol.* 2011;21:104-5.
58. Sandborn W, Lee SD, Tarabar D, Louis E, Klopocka M, Klaus J, et al. 825 Anti MAdCAM-1 antibody (PF-00547659) for active refractory Crohn's disease: results of the OPERA study. *Gastroenterology.* 2015;148:S-162.
59. Reinisch W, Sandborn W, Danese S, Cataldi F, Hebuterne X, Salzberg B, et al. 901a A randomized, multicenter double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of anti-MAdCAM antibody PF-00547659 (PF) in patients with moderate to severe ulcerative colitis: results of the TURANDOT study. *Gastroenterology.* 2015;148:S-1193.
60. Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, et al. A phase 2 trial of guselkumab versus adalimumab for plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373:136-44.
61. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Mongsersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1104-13.
62. Vermeire S. Oral SMAD7 antisense drug for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1166-7.
63. Feagan BG, Khanna R, Neurath MF, Di Sabatino A, Ardizzone S, Pallone F, et al. Sa1262 Patient-reported outcomes with GED-0301 (mongersen), an oral Smad7 antisense oligonucleotide, in active Crohn's disease: correlation of PRO2 with CDAI score. *Gastroenterology.* 2015;148:S-274.
64. Monteleone G, Di Sabatino A, Ardizzone S, Pallone F, Zhan X, Rossiter G, et al. 826 Impact of severity and duration of active Crohn's disease on the clinical efficacy of mongersen (GED-0301), an oral Smad7 antisense oligonucleotide. *Gastroenterology.* 2015;148:S-162.
65. González-Cabrera PJ, Brown S, Studer SM, Rosen H. S1P signaling: new therapies and opportunities. *F1000Prime Rep.* 2014;6:109.
66. Sandborn W, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens GR, Vermeire S, Hanauer SB, et al. 445 The TOUCHSTONE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled induction trial of an oral S1P receptor modulator (RPC1063) in moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015;148:S-93.