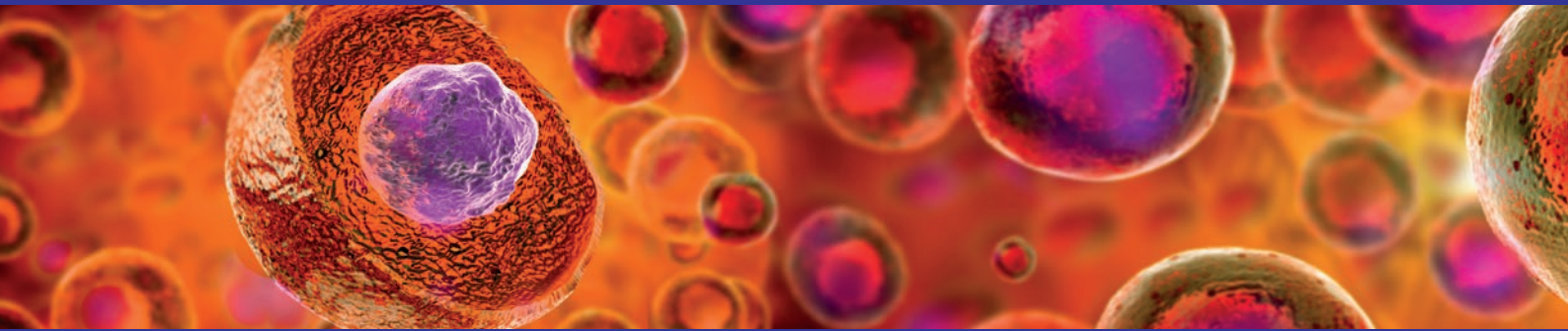


# IMIDS

Revista Mexicana de  
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Volume 4 • Number 1 • 2024

## Artículos de revisión

- Disfunción diastólica en pacientes tratados con infliximab y enfermedad inflamatoria intestinal 1  
*Juan S. Carrillo-Calzontzi, Erick Calderón-Aranda, Werner Schlie-Villa, Javier I. Carrillo-Rojas y Francisca Martínez-Silva*
- Tratamiento con doble terapia biológica y pequeñas moléculas, nuevas opciones terapéuticas en enfermedad inflamatoria intestinal 7  
*Enoc Goudet-Vertiz y Norma N. Parra-Holguin*
- La interleucina 23, una citocina relacionada con el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y de otras enfermedades inmunomediadas 13  
*Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca, Víctor Baylon-Valdez, Uriel Rodríguez-Domínguez y Tomás Cortés-Espinosa*



PERMANYER MÉXICO  
www.permanyer.com

# IMÍDS

## Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas

### EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA  
*Centro de Enfermedad Inflammatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

### COEDITORES / COEDITORS

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA  
*Especialidad: Ciencias Bioquímicas  
Laboratorio de Oncoinmunología  
División de Investigación Biomédica  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ  
*Especialidad: Gastroenterología  
Centro de Enfermedad Inflammatoria Intestinal  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE  
Ciudad de México, México*

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA  
*Especialidad: Dermatología  
Grupo Clínico CATEI SC  
Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias  
Ciudad de México, México*

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ  
*Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo  
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
Madrid, España*

### COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN  
*Especialidad: Enfermedad Inflammatoria Intestinal  
Especialidad: Coloproctología  
Especialidad: Cirugía General  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Ciudad de México, México*

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ  
*Investigador en Ciencias Médicas de la  
Dirección de Investigación  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”  
Ciudad de México, México*

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR  
*Especialidad: Endoscopia Gastrointestinal  
Especialidad: Neurogastro/Motilidad  
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara  
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán  
Ciudad de México, México*

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA  
*Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva  
Hospital Ángeles Metropolitano  
Ciudad de México, México*

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO  
*Especialidad: Ciencias Médicas  
Departamento de Inmunología  
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez  
Ciudad de México, México*



Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:

***permanyer@permanyer.com***



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**Permanyer**  
Mallorca, 310  
08037 Barcelona (Cataluña), España  
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com

**Permanyer México**  
Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
mexico@permanyer.com

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867  
Ref.: 10135AMEX241

**Reproducciones con fines comerciales**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

*Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas* es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2023 Publicaciones Permanyer.

# Disfunción diastólica en pacientes tratados con infliximab y enfermedad inflamatoria intestinal

## Diastolic dysfunction in patients treated with infliximab and inflammatory bowel disease

Juan S. Carrillo-Calzontzi<sup>1</sup>, Erick Calderón-Aranda<sup>2</sup>, Werner Schlie-Villa<sup>1</sup>, Javier I. Carrillo-Rojas<sup>3</sup> y Francisca Martínez-Silva<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Hospital de Especialidades; <sup>2</sup>Departamento de Registros Gráficos, Consulta Externa; <sup>3</sup>Departamento de Gastroenterología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México, México

### Resumen

**Antecedentes:** El infliximab se ha asociado al desarrollo de daño a la fibra miocárdica, llegando en algunos casos a empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, cuya prevalencia ha sido reportada del 37% al 45%. La detección se ha realizado con el uso de ecocardiografía en reposo y recientemente de estrés diastólico. **Objetivo:** Determinar la proporción de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tratados con infliximab intravenoso que desarrollan disfunción diastólica con ejercicio medida por  $E/e'$  mediante ecocardiografía. **Método:** Se realizó un estudio transversal en pacientes con diagnóstico de EII que llevan tratamiento al menos por 6 meses con infliximab. Se realizó ecocardiograma transtorácico en reposo y posteriormente prueba de estrés diastólica submáxima. Se midió la proporción de pacientes que desarrollan disfunción diastólica evaluada por la relación  $E/e'$  del anillo mitral. **Resultados:** Se estudiaron 13 pacientes con EII tratados con infliximab (5 mg/kg) durante un promedio de 38 meses, el 54% sin comorbilidad, y la relación  $E/e' < 14$  estuvo presente en el 100%. **Conclusiones:** La relación  $E/e'$  de estrés no detectó disfunción diastólica en los pacientes con EII tratados con infliximab.

**Palabras clave:** Disfunción diastólica de estrés. Relación  $E/e'$ . Infliximab. Insuficiencia cardiaca.

### Abstract

**Background:** Infliximab has been associated with the development of damage to the myocardial fiber, leading in some cases to worsening of heart failure, whose prevalence has been reported from 37 to 45%. Detection has been performed with the use of resting echocardiography and recently diastolic stress. **Objective:** To determine the proportion of patients with inflammatory bowel disease (IBD) treated with intravenous infliximab who develop diastolic dysfunction with exercise measured by  $E/e'$  by echocardiography. **Method:** A cross-sectional study was conducted in patients diagnosed with IBD who have been treated for at least 6 months with infliximab. A transthoracic echocardiogram was performed at rest and then a submaximal diastolic stress test. The proportion of patients who develop diastolic dysfunction assessed by the mitral annulus  $E/e'$  ratio was measured. **Results:** 13 patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab (5 mg/kg) were studied for an average of 38 months, 54% without comorbidity, where the  $E/e'$  ratio  $< 14$  was present in 100%. **Conclusions:** The stress  $E/e'$  ratio did not detect diastolic dysfunction in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab.

**Keywords:** Stress diastolic dysfunction.  $E/e'$  ratio. Infliximab. Heart failure.

### \*Correspondencia:

Francisca Martínez-Silva

E-mail: fran.gastromoti.06.12@gmail.com

2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-12-2023

Fecha de aceptación: 22-02-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000042

Disponible en internet: 26-04-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(1):1-6

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)

## Introducción

El factor de necrosis tumoral (TNF) fue descubierto hace más de 100 años por el Dr. William B. Coley<sup>1,2</sup>. El TNF- $\alpha$  es sintetizado por macrófagos, linfocitos T, células endoteliales y otras células, en dos formas: una precursora, unida a membrana, y otra soluble<sup>2,3</sup>. La señalización celular es fuertemente activada por el TNFR-1, debido a que este tiene un dominio de muerte celular de tipo apoptosis mediada por caspasas<sup>2,4,5</sup>, así como señalización para generar otras citocinas proinflamatorias (interleucinas 1 $\beta$ , 2, 3, 4, 5 y 8, interferón gamma)<sup>6,7</sup>, mediante la fosforilación y transcripción de factor nuclear kappa B, y producir muerte celular<sup>6,7</sup>.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) derivado de un DNA recombinante que se une tanto al monómero como a la forma homotrimerica del TNF transmembrana, deteniendo así sus efectos en la inflamación<sup>1,6</sup>. Se ha descrito que el TNF- $\alpha$  está implicado en una serie de enfermedades inmunomediadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>2,6</sup>. El pronóstico y la susceptibilidad de estas enfermedades muchas veces se asocia a los niveles de TNF- $\alpha$  debido a la interacción con la inflamación y las células inflamatorias<sup>2,6</sup>. En este tipo de pacientes se observa un riesgo incrementado en la morbilidad cardiovascular debido a los siguientes mecanismos: daño endotelial por un aumento de especies reactivas del oxígeno, incremento de la inestabilidad de la placa arterioesclerótica y aumento en la oxidación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad<sup>8,9</sup>. La elevación de esta citocina en la fase estable después de un infarto agudo de miocardio está asociada con un mayor riesgo de eventos coronarios recurrentes y es predictora de mortalidad<sup>8,10</sup>. En pacientes con insuficiencia cardiaca se realizaron estudios en los cuales se observando progresión de la disfunción ventricular izquierda y miocardiopatía por un aumento en el remodelado cardiaco, por lo cual suponían que su inhibición mejoraría los síntomas y el pronóstico de la insuficiencia cardiaca<sup>11,12</sup>. Por lo anterior, se realizaron estudios en insuficiencia cardiaca con la hipótesis de que mostraría una disminución en la mortalidad, al reducir la respuesta inflamatoria<sup>13</sup>. El estudio ATTACH<sup>14</sup> que incluyó 150 pacientes (101 con infliximab y 49 con placebo) en estadio clínico de insuficiencia cardíaca III-IV de la New York Heart Association (NYHA), mostró un exceso de mortalidad (7 vs. 0 muertes) y un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en el grupo con infliximab comparado con el grupo con placebo, en un 11% a dosis de 5 mg/kg y un 22% a dosis de 10 mg/kg<sup>14</sup>. El estudio RENAISSANCE

evaluó la eficacia (cambio del estado clínico, hospitalizaciones y mortalidad) del etanercept comparado con placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 30% y estadio clínico II-III de la NYHA. El objetivo principal era evaluar el estadio clínico a las 24 semanas (según la NYHA)<sup>15</sup>. Se enrolaron 925 pacientes, pero se detuvo de manera temprana por el comité de monitoreo de datos, al observar un empeoramiento del estadio clínico en el 20% de los pacientes, sin cambios en la mortalidad ni en las hospitalizaciones. El estudio RECOVER reclutó 1123 pacientes, evaluando los mismos puntos principales que el RENAISSANCE, y no hubo diferencias significativas en comparación con el grupo placebo<sup>16</sup> demostrando poca utilidad de la terapia anti-TNF en la insuficiencia cardiaca<sup>17</sup> debido a que aumenta la progresión de la enfermedad y podría ser considerado como un factor de riesgo<sup>18,19</sup>. Adicionalmente se han reportado algunos casos clínicos en relación con complicaciones cardiovasculares, como muerte súbita, síndromes coronarios agudos, pericarditis agudas y arritmias<sup>20-21</sup>.

El mecanismo de daño al miocardio por infliximab encontrado por Natarajan et al<sup>22</sup>, se debe a que la restricción en la sobreexpresión de TNF tiene un impacto en el remodelado de la estructura cardiaca, ya que se pierde la parte cardioprotectora que confiere el receptor tipo 2 TNF- $\alpha$ , generando en los cardiomiocitos un incremento del estrés oxidativo y reduciendo el acoplamiento intracelular, lo cual progresa a muerte celular por apoptosis y a una sobreexpresión de colágeno, que genera fibrosis y rigidez en el músculo cardiaco, incrementado el riesgo de presentar arritmias, así como disfunción sistólica y diastólica<sup>23-25</sup>. La insuficiencia cardiaca se define como un conjunto de síntomas (disnea, hinchazón de tobillos, fatiga) acompañados de signos (elevada presión yugular, estertores pulmonares, edema periférico) que se deben a una anomalía estructural o funcional, que resulta en elevadas presiones intracardiacas e inadecuado gasto cardiaco al descanso o durante la actividad. La insuficiencia cardiaca se clasifica en tres estadios, a partir de la fracción de eyección ventricular, de la siguiente manera<sup>26</sup>: 1) insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (< 40%); 2) insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida (41-49%); y 3) insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (> 50%); ello acompañado de evidencia de anomalías funcionales y estructurales con presencia de disfunción diastólica e incremento de las presiones de llenado. La disfunción diastólica es una anomalía funcional

de la relajación, llenado o distensibilidad ventricular izquierda<sup>27</sup>, predictor independiente de todas las causas de mortalidad en la población general<sup>28,29</sup>. El método de referencia para evaluar las propiedades de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo es el cateterismo cardiaco, pero en la práctica clínica la evaluación invasiva no se realiza de manera sistemática<sup>30</sup>, por lo cual la ecocardiografía es la herramienta más accesible, útil y estandarizada para valorar las alteraciones de la relajación ventricular<sup>30</sup>. Debido a la complejidad de la diástole, se han incorporado múltiples parámetros y algoritmos, pero el parámetro más útil para estimar de manera indirecta las presiones de llenado ventriculares izquierdas es la relación E/e', la cual se correlaciona con los síntomas de los pacientes por el incremento en la presión de llenado ventricular izquierda. Por lo anterior, la insuficiencia cardiaca con FEVI preservada es principalmente por disfunción diastólica<sup>31</sup>. Sin embargo, en ocasiones, las alteraciones en las presiones de llenado no se observan en reposo e incluso los síntomas se presentan únicamente al realizar ejercicio<sup>32</sup>, lo cual ayuda a desenmascarar las anomalías no evidentes en reposo. Esto se debe a que la frecuencia cardiaca aumentada acorta el tiempo de relajación ventricular<sup>33</sup> y permite reflejar un incremento en las presiones del ventrículo izquierdo. Obokata et al.<sup>33</sup> realizaron un estudio simultáneo de ecocardiografía y cateterismo cardiaco, en reposo y en ejercicio, en pacientes con disnea sin patología cardiaca identificable, mostrando que durante el ejercicio la relación E/e' tiene un buen valor predictivo negativo y una alta sensibilidad en pacientes con disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada<sup>33</sup> así mismo Harada et al, demostraron su utilidad del ecocardiograma de estrés para el diagnóstico oportuno de insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada<sup>34</sup> lo cual muestra una gran utilidad, ya que permite disminuir la mortalidad y la morbilidad de este tipo de pacientes. El ecocardiograma de estrés con ejercicio puede realizarse con un cicloergómetro o usando el protocolo en banda sin fin<sup>34</sup>. La interpretación se ha relacionado con mayores eventos adversos si la relación E/e' es > 14<sup>34</sup>.

## Método

Se realizó un estudio transversal en pacientes con diagnóstico de EII (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn) tratados con infliximab por al menos 6 meses, en los cuales se realizó un ecocardiograma transtorácico en reposo y posteriormente una prueba de estrés

submáxima y se midió específicamente la relación E/e' para establecer el daño miocárdico de manera temprana. El estudio se realizó en el servicio de consulta externa, laboratorio de ecocardiografía, del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, en Ciudad de México.

## Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de ambos géneros de 18 a 65 años de edad, con diagnóstico de EII previamente realizado, en seguimiento por gastroenterología y que estuvieran en tratamiento con infliximab durante al menos 6 meses, sin antecedente de cardiopatías preexistentes y sin contraindicación para realizar una prueba de esfuerzo en banda sin fin.

## Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes en los que se diagnosticaron valvulopatías en el ecocardiograma en reposo, con cualquier arritmia cardiaca y que no pudieran realizar adecuadamente una prueba de esfuerzo para función diastólica con estrés.

## Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con reporte de media y desviación estándar (DE) para las variables con distribución normal, y con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para la variable de interés se dividió la población en pacientes 1 (con disfunción diastólica) y 2 (sin disfunción diastólica) de acuerdo con el valor  $E/e' \geq 14$ , describiendo el porcentaje de cada población (1 y 2), y se calcularon la media y la DE de la variable de resultado en cada grupo particular. Se calculó la diferencia entre proporciones y se aplicó la prueba t para variables independientes. En el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 25.

## Resultados

Se incluyeron 13 pacientes, el 38% (5) hombres y el 62% (8) mujeres, con colitis ulcerosa el 92% (12) y enfermedad de Crohn el 8% (1). De los pacientes con colitis ulcerosa, el 91.6% correspondieron a pancolitis (Montreal E3) y solo 1 (8.3%) tenía afectación de colon izquierdo (Montreal E2). El fenotipo en el caso de enfermedad de Crohn fue L2 por localización, B1 + P. La edad promedio fue de  $41.54 \pm 11.96$  años, el peso

promedio de  $68.54 \pm 14.19$  kg y la talla promedio de  $164 \pm 8.75$  cm. La superficie corporal del 95% de la población se encontró entre 1.26 y 2.16 m<sup>2</sup> (Tabla 1). La duración promedio del tratamiento con infliximab fue de 38.69 meses (DE: 23.67 meses). El 46% de los pacientes no presentaban comorbilidad y el 54% tenían alguna enfermedad asociada (Tabla 2). Las variables ecocardiográficas en reposo para disfunción diastólica muestran una FEVI promedio del 65% (DE: 4%). La onda E promedio fue de 71 cm<sup>2</sup> (DE: 11.38), la onda A promedio fue de 61.31 cm<sup>2</sup> (DE: 9.7), la relación E/A promedio fue 1.19 (DE: 0.32), la onda E septal fue de 10.46 cm<sup>2</sup> (DE: 2.27), la onda E lateral fue de 12.38 cm<sup>2</sup> (DE 2.1), el índice auricular izquierdo fue  $18.15 \pm 3.37$  ml/m<sup>2</sup> y el gradiente retrógrado tricuspídeo fue  $16.19 \pm 3.69$  mmHg. Las variables ecocardiográficas en estrés de disfunción diastólica muestran una FEVI promedio del 71% (DE: 7). La onda E promedio fue de 89.6 cm<sup>2</sup> (DE: 18.28), la onda A promedio fue de 75.92 cm<sup>2</sup> (DE: 17.31), la relación E/A promedio fue 1.24 (DE: 0.25), la onda E septal fue de 13.54 cm<sup>2</sup> (DE: 3.12), la onda E lateral fue de 16.38 cm<sup>2</sup> (DE: 3.64), el índice auricular izquierdo fue  $15.25 \pm 3.65$  ml/m<sup>2</sup> y el gradiente retrógrado tricuspídeo fue  $24.57 \pm 9.63$  mmHg. La variable de interés en estudio, la relación E/e', en reposo fue en promedio 7.24 (DE: 1.24) y en la prueba de estrés fue en promedio 6.86 (DE: 1.54) (Fig. 1). El 100% de los pacientes se encontraron en el grupo 2, es decir, con valores < 14. Se calculó la diferencia de las variables ecocardiográficas en reposo y en estrés, y aplicando la prueba t de Student se halló significancia estadística (Tabla 3).

## Discusión

Nuestra población se caracterizó por ser joven, con predominio de mujeres, con EII de tipo colitis ulcerosa, un tiempo de tratamiento promedio de 3 años y tratamiento con dosis fijas de infliximab a 5 mg/kg cada 6 a 8 semanas. La edad promedio de los pacientes en los estudios ATTACH y RENAISSANCE<sup>14,15</sup> fue mayor de 60 años, por lo que en comparación con nuestra población eran más jóvenes (62 vs. 41.5 años). En el estudio APROS-Diady<sup>35</sup> se documentó que a partir de los 65 años hay mayor prevalencia de disfunción diastólica, y esto se debe a los cambios «normales» con la edad, como son la disminución del número de miocitos y el incremento de su tamaño, la acumulación de colágeno y de tejido amiloide, y el incremento de la masa ventricular izquierda<sup>36</sup>. Por ello se explica la ausencia de disfunción diastólica en nuestra población

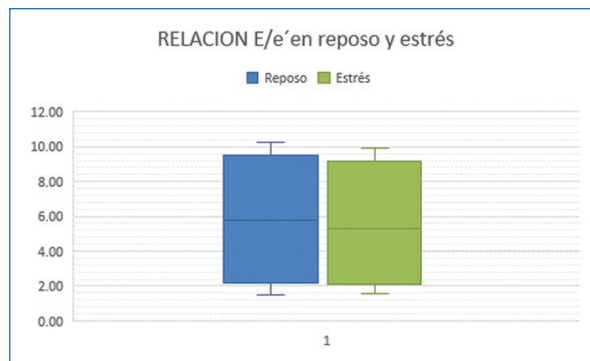
**Tabla 1.** Variables demográficas continuas

Variable	Promedio	DE	IC95%
Edad (años)	41.54	11.96	17.6-65.4
Peso (kg)	68.54	14.19	40-96
Talla (cm)	164.69	8.75	147.2-187.5
Superficie corporal (m <sup>2</sup> )	1.71	0.23	1.26-2.16

DE: desviación estándar; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

**Tabla 2.** Variables demográficas categóricas

Hipertensión arterial	2	15%
Diabetes <i>mellitus</i>	1	8%
Obesidad	1	8%
Tabaquismo	1	8%
Ninguna	7	54%
Colangitis esclerosante	1	8%



**Figura 1.** Relación E/e' en reposo y en estrés.

menos longeva. En relación al sexo, en los estudios mencionados el porcentaje de hombres era mayor (86% vs. 70% vs. 38%), y el riesgo de presentar colitis ulcerosa crónica inespecífica es ligeramente menor en los hombres<sup>37</sup>. Igualmente, la edad y el sexo prevalente en nuestro estudio hacen que nuestra población en estudio tuviera un riesgo disminuido de portar enfermedades cardiovasculares, y esto es relevante ya que en las poblaciones previamente estudiadas los pacientes tenían un 66% y un 62% de etiología isquémica de su insuficiencia cardíaca<sup>14,15</sup>. La prevalencia de hipertensión arterial sistémica y de diabetes *mellitus* en el estudio ATTACH14 fue del 48% y el 31%, respectivamente,

**Tabla 3.** Valores ecocardiográficos de disfunción diastólica en los pacientes antes y después de la prueba de estrés diastólica

Variable	Reposo	Estrés	Diferencia	t de Student	p
Velocidad E	71.00	89.69	18.69	0.0075729	< 0.05
Velocidad A	61.31	75.92	14.62	0.0244120	< 0.05
E septal	10.46	13.54	3.08	0.0153963	< 0.05
E lateral	12.38	16.38	4.00	0.0069344	< 0.05
VRT	1.95	2.40	0.45	0.0098552	P < 0.05
LAVI	18.15	15.25	-2.90	0.0491602	P < 0.05
FEVI	0.65	0.71	0.07	0.0136293	P < 0.05
Relación E/e'	7.24	6.86	-0.38	0.31361938	P < 0.05

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; LAVI: índice de volumen auricular izquierdo; VRT: velocidad retrograda tricúspidea.

lo que contrasta con nuestra población con un estado menos comórbido (8% y 7%), y esto tiene relevancia ya que los factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión y diabetes *mellitus*, también se asocian a una mayor prevalencia de disfunción diastólica (22% y 7.5%, respectivamente)<sup>38,39</sup>.

Otros factores relacionados con el desarrollo de disfunción diastólica, como la obesidad (6.3% en obesos) y el tabaquismo<sup>38</sup>, no fueron descritos en el estudio ATTACH. En nuestra población, la prevalencia de estos factores también es mínima (8% y 8%, respectivamente) y de igual manera explican la baja frecuencia de desarrollo de disfunción diastólica en estos pacientes. En el estudio ATTACH, la mayor dosis de infliximab (10 mg/kg) tuvo la mayor tasa de eventos adversos (49%), y la menor dosis tuvo la menor tasa de eventos adversos. En los pacientes con una fracción de eyección muy disminuida es de esperar que, si ya hay daño miocárdico, sean susceptibles a más complicaciones secundarias al uso de infliximab. En nuestros pacientes con fracción de eyección preservada la proporción de eventos adversos fue nula. La fracción de eyección preservada y las dosis bajas de infliximab explican por qué no encontramos desarrollo de disfunción diastólica al estrés en nuestros pacientes, pues se trata de miocardios más sanos y con una exposición a dosis bajas del agente. El tiempo de exposición al infliximab hasta presentarse efectos adversos en los estudios mencionados fue de 6-14 semanas, con las mayores incidencias de efectos adversos en las últimas 2 semanas, lo cual contrasta con nuestros resultados, donde la exposición fue casi 10 veces mayor. Por lo anterior, se puede afirmar que en personas jóvenes con EII sin estado

comórbido pueden utilizarse dosis bajas de infliximab de forma segura, durante tiempo prolongado, sin que desarrollen daño miocárdico subclínico. Lo anterior sugiere que en pacientes mayores de 60 años (de acuerdo con lo reportado), con comorbilidad como hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, obesidad o tabaquismo<sup>14,15,38,39</sup>, así como en aquellos que requieren dosis altas de infliximab (10 mg/kg), habría que hacer pruebas de daño miocárdico subclínico o pruebas de disfunción diastólica, y en el tiempo realizar de nuevo una prueba para valorar si desarrollan alguna de estas dos condiciones, tanto con infliximab como con fármacos que tengan similares mecanismos de acción, para discernir la magnitud del daño asociado a estos fármacos en caso de que se presente, descartando daños previos.

## Conclusiones

La relación E/e' en el pico de estrés (prueba de esfuerzo diastólica) no detectó disfunción diastólica en los pacientes con EII tratados con infliximab a dosis de 5 mg/kg. Por lo tanto, el infliximab en pacientes jóvenes, sin comorbilidad, sin daño miocárdico, con fracción de eyección preservada, con un tiempo de exposición de 3 años en promedio al fármaco, no desencadena disfunción diastólica ni de manera secundaria causa daño miocárdico subclínico.

## Financiamiento

Los autores recibieron financiamiento de Pfizer para la publicación del presente estudio, no para llevarlo a cabo.



## Conflicto de intereses

Los autores declaran que la Dra. Francisca Martínez Silva recibe financiamiento como *speaker* y *advisory* de Abbvie, Janssen y Takeda.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Chu WM. Tumor necrosis factor. *Cancer Lett.* 2013;328:222-5.
- Fragoso JM, Vargas Alarcón G, Jiménez Morales S, Reyes Hernández OD, Ramírez Bello J. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades autoinmunes (EA): biología molecular y genética. *Gac Med Mex.* 2014;150:334-44.
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1215-28.
- Gooz M. ADAM-17: the enzyme that does it all. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2010;45:146-69.
- Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science.* 2002;296:1634-5.
- Parameswaran N, Patil S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  signaling in macrophages. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2010;20:87-103.
- Thomas PS. Tumor necrosis factor- $\alpha$ : the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol Cell Biol.* 2001;79:132-40.
- Fragoso Lona JM, Sierra Martínez M, Vargas Alarcón G, Barrios Rodas A, Ramírez Bello J. El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en las enfermedades cardiovasculares: biología molecular y genética. *Gac Med Mex.* 2013;149:521-30.
- Luo JG. Relationship between serum IL-8 hsCRP, TNF- $\alpha$  and coronary lesions in CHD patients. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.* 2010;26:789-91.
- González M, Ruiz-Ros JA, Pérez-Paredes M, Lozano ML, García-Almagro FJ, Martínez-Corbala F, et al. Prognostic value of tumor necrosis factor- $\alpha$  in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:1233-41.
- Charakida M, Halcox JPP. Factor de necrosis tumoral alfa en la insuficiencia cardíaca: más preguntas que respuestas. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:470-2.
- Kotyla PJ. Bimodal function of anti-TNF treatment: shall we be concerned about anti-TNF treatment in patients with rheumatoid arthritis and heart failure? *Int J Mol Sci.* 2018;19:1739.
- Anker SD, Coats AJ. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol.* 2002;86:123-30.
- Chung ES, Packer M, Lo KH, Fasanmade AA, Willerson JT; Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- $\alpha$ , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation.* 2003;107:3133-40.
- Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation.* 2004;109:1594-602.
- Santos RC, Figueiredo VN, Martins LC, de Haro Moraes C, Quinaglia T, Boer-Martins L, et al. Infliximab reduces cardiac output in rheumatoid arthritis patients without heart failure. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2012;58:698-702.
- Behnam SM, Behnam SE, Koo JY. TNF- $\alpha$  inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed.* 2005;4:363-8.
- Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med.* 2003;138:807-11.
- Panteris V, Perdiou A, Tsirimpis V, Karamanolis DG. Acute coronary syndrome after infliximab therapy in a patient with Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6235-8.
- Singh M, Diwan MM, Patel KC. A rare case of supraventricular tachycardia induced by infliximab: a case report. *Cases J.* 2009;2:147.
- Ozkan H, Cetinkaya AS, Yildiz T, Bozat T. A rare side effect due to TNF- $\alpha$  blocking agent: acute pleuropericarditis with adalimumab. *Case Rep Rheumatol.* 2013;2013:985914.
- Natarajan Sivasubramanian, Mytsi L, Coker, Karla M, Kurrelmeier, et al. Left Ventricular Remodeling in Transgenic Mice With Cardiac Restricted Overexpression of Tumor Necrosis Factor. *Circulation.* 2001;104:826-831.
- Li YY, Feng YQ, Kadokami T, McTiernan CF, Draviam R, Watkins SC, et al. Myocardial extracellular matrix remodeling in transgenic mice overexpressing tumor necrosis factor alpha can be modulated by anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97:12746-51.
- Rolski F, Blyszczuk P. Complexity of TNF- $\alpha$  signaling in heart disease. *J Clin Med.* 2020;9:3267.
- Maleki Dizaji N, Garjani A, Mousavi S, Mohammadi M, Vaez H. Time-dependent influence of infliximab on hemodynamic responses and cardiac injuries of isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Eur J Pharmacol.* 2021;903:174122.
- Yamada H, Klein AL. Diastology 2010: clinical approach to diastolic heart failure. *J Echocardiogr.* 2010;8:65-79.
- Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Heidenreich PA, Hernandez AF, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2476-86.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
- Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, Donal E, Badano LP. Left atrial structure and function, and left ventricular diastolic dysfunction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1961-77.
- Nagueh SF. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:228-44.
- Packer M. Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation.* 1990; 81(2 Suppl):III78-86.
- Ha JW, Andersen OS, Smiseth OA. Diastolic stress test: invasive and noninvasive testing. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:272-82.
- Obokata M, Kane GC, Reddy YN, Olson TP, Melenovsky V, Borlaug BA. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive-echocardiographic study. *Circulation.* 2017;135:825-38.
- Harada T, Kagami K, Kato T, Ishii H, Obokata M. Exercise stress echocardiography in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9:87.
- Zanchetti A, Cuspidi C, Comarella L, Rosei EA, Ambrosioni E, Chiariello M, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in elderly hypertensives: results of the APROS-diadys study. *J Hypertens.* 2007;25:2158-65.
- Kitzman DW. Diastolic dysfunction in the elderly. *Cardiol Clin.* 2000;18:597-617.
- Bosques-Padilla FJ, Sandoval-García ER, Martínez-Vázquez MA, Garza-González E, Maldonado-Garza HJ. Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2011;76:34-8.
- Playford D, Strange G. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA), European Heart Journal Cardiovascular Imaging (2021)22; 505-515
- Nishi T, Kobayashi Y. Incremental Value of diastolic stress test in identifying subclinical heart failure in patients with diabetes mellitus, *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* (2020) 21; 876-884

# Tratamiento con doble terapia biológica y pequeñas moléculas, nuevas opciones terapéuticas en enfermedad inflamatoria intestinal

## Double biological treatment and small molecules, new options in inflammatory bowel disease

Enoc Goudet-Vertiz\* y Norma N. Parra-Holguin

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

### Resumen

El uso de tratamiento combinado doble biológico o pequeñas moléculas ha demostrado tener efectividad en la respuesta clínica y endoscópica, pero con un porcentaje de remisión que en general se mantiene por debajo del 50% de la población tratada. Los efectos adversos reportados son escasos en global de las terapias combinadas. Sin embargo, hasta el momento no existen estudios prospectivos a largo plazo que demuestren el mantenimiento de la respuesta y los efectos adversos a largo plazo de alguna de las combinaciones posibles.

**Palabras clave:** Doble terapia. Biológicos. Pequeñas moléculas. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerosa.

### Abstract

The use of combined treatment of dual biology or small molecules has been shown to be effective in clinical and endoscopic response, but with a remission percentage that generally remains below 50% of the treated population. Reported adverse effects are low overall for combined therapies. However, to date there are no long-term prospective studies that demonstrate the maintenance of response and long-term adverse effects of some of the possible combinations.

**Keywords:** Dual therapy. Biologics. Small molecules. Inflammatory bowel disease. Crohn's disease. Ulcerative colitis.

### \*Correspondencia:

Enoc Goudet-Vertiz  
E-mail: Enoc.goudet@gmail.com  
2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-01-2024

Fecha de aceptación: 22-02-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000041

Disponible en internet: 26-04-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(1):7-12

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)

## Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos afecciones clínicas que, si pueden parecerse entre sí, realmente son diferentes. La colitis ulcerativa (CU) afecta principalmente el intestino grueso, con una progresión de la enfermedad desde lo distal hacia lo proximal, iniciando desde el recto<sup>1</sup>, mientras que la enfermedad de Crohn (EC) puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, teniendo como complicaciones enfermedad estenótica y fistulizante o abscesos<sup>2</sup>. Algo que tienen en común ambas enfermedades es que pueden dar manifestaciones sistémicas extraintestinales debido a que son afecciones inmunomediadas, por lo que su manejo va desde el uso de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) para la enfermedad leve hasta las nuevas moléculas inhibitoras de la cinasa Janus (JAK); sin embargo, hasta el momento no está descrito en las guías o consensos el uso de doble terapia biológica concomitante. Desde el año 2015 cambió la estrategia en el manejo de la EII, haciendo que este se enfoque en objetivos (*treat to target*), tomando como tales para la CU la remisión clínica (resolución del sangrado rectal, la diarrea/alteración del hábito intestinal), la remisión endoscópica (definida como una subpuntuación endoscópica de Mayo de 0-1) y la remisión histológica como un objetivo complementario, y para la EC la resolución clínica (que se considera como la disminución del dolor abdominal y de la diarrea/alteración del hábito intestinal), la remisión endoscópica (definida como la resolución de la ulceración en la ileocolonoscopia) o la resolución de los hallazgos de inflamación en las imágenes de tomografía computada o de enterorresonancia (en pacientes que no pueden evaluarse de manera adecuada con la ileocolonoscopia). Específicamente en el caso de la EC no se puede tomar como objetivo la remisión histológica, pero sí pueden tomarse en cuenta en ambas enfermedades los parámetros bioquímicos que traducen inflamación, como la proteína C reactiva y la calprotectina fecal<sup>3</sup>. Dados estos objetivos, habrá pacientes de muy alto riesgo con mucho tiempo de evolución o con un comportamiento mucho más agresivo de la enfermedad, en quienes se debe utilizar un esquema *top-down*, el cual fue descrito en 2013 por el Dr. Peyrin-Biroulet, quien propone el uso de medicamentos biológicos como primera línea en vez del esquema antiguo (*step-up*) en el que quedaba como última línea de tratamiento<sup>4</sup>. El esquema de tratamiento para la enfermedad inflamatoria ha ido evolucionando a través del tiempo<sup>5</sup> con el uso de medicamentos; sin embargo, menos del 50-60% de los pacientes logran

mantener la remisión de la enfermedad al año desde el inicio del tratamiento con un biológico en monoterapia<sup>6</sup> de los tratamientos disponibles, como son los anticuerpos IgG1 monoclonales antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab), los agentes contra el movimiento de leucocitos como los anticuerpos antagonistas de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab), los antagonistas de la subunidad p40 de las interleucinas (IL) 12 y 23 (ustekinumab), los antagonistas de la subunidad p19 de la IL-23 (guselkumab) y la pequeña molécula inhibidora de JAK (tofacitinib), que es la única actualmente aprobada como terapia de inducción y mantenimiento<sup>7</sup>. Por ello, desde la década de 2000 algunos centros han decidido realizar estudios acerca de la efectividad del manejo con terapia combinada de biológicos y pequeñas moléculas. La base de este uso de la doble terapia radica en las publicaciones previas realizadas por los reumatólogos, trasladado a la gastroenterología en un inicio para el uso concomitante con inmunomoduladores como azatioprina o metotrexato.

## Mecanismo de acción de los biológicos y de las pequeñas moléculas

Inicialmente se demostró que un anticuerpo quimérico de subclase IgG1 $\kappa$  (25% secuencia murina y 75% secuencia humana), el infliximab, que se une específicamente al TNF- $\alpha$ , era beneficioso en la EC. Los intentos de reducir las respuestas inmunogénicas inducidas por anticuerpos anti-quiméricos incluyeron la eliminación de todas las secuencias murinas para crear un anticuerpo monoclonal completamente humano, desarrollando así el adalimumab, el cual fue efectivo, al igual que el golimumab y que otro fármaco, el certolizumab pegol, que es un fragmento de anticuerpo humanizado pegilado (que se une al TNF- $\alpha$ ) que carece de la porción Fc de IgG1 y está conjugado con una molécula de polietilenglicol. Sin embargo, no todos los anti-TNF- $\alpha$  son efectivos en el tratamiento de la EII; por ejemplo, el etanercept, que es una proteína de fusión Fc del receptor de TNF- $\alpha$  (p75) recombinante soluble en anticuerpos<sup>8</sup>. Las integrinas son heterodímeros, compuestos por una subunidad alfa y una beta que actúan en el citoesqueleto celular para realizar una unión entre células y, una vez unidas a ellas, lograr una interacción de la matriz extracelular. Los fármacos pertenecientes al grupo de las anti-integrinas actúan bloqueando directamente las moléculas de adhesión celular, para disminuir la interacción celular. En la actualidad existen dos fármacos aprobados para la EII:

el natalizumab y el vedolizumab. Se encuentran otras moléculas en desarrollo en fase de investigación, como PT-100, AJM 300, ontamalimab, etrolizumab y abrilumab, entre otras. El natalizumab fue aprobado para la EC, pero al poco tiempo de su aplicación se emitió una alerta por el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que en la actualidad se encuentra disponible el vedolizumab<sup>9</sup>.

Por otra parte, dentro del grupo de los biológicos anti-IL-23 tenemos el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une de manera selectiva a la subunidad p40, la cual se encuentra compartida por las IL-12 y 23, y que por sí solo ha mostrado una gran eficacia y adecuada seguridad<sup>10</sup>.

El tofacitinib es un inhibidor de las moléculas pertenecientes a la familia JAK. La señalización de proteínas proinflamatorias por esta familia se ha identificado en diversas enfermedades autoinmunitarias. El tofacitinib actúa bloqueando las moléculas JAK-1 y JAK-3, con lo cual disminuye la expresión de proteínas proinflamatorias en el tracto gastrointestinal, con la ventaja de ser un fármaco que se administra por vía oral, una cualidad que no tienen otros tratamientos biológicos<sup>11</sup>.

### **El tratamiento con doble terapia biológico + biológico/pequeñas moléculas**

Actualmente no existe una definición bien establecida para determinar cuánto tiempo de tratamiento se define como doble; sin embargo, tomaremos como referencia el estudio publicado por Ahmed et al.<sup>12</sup>, en el cual determinaron el doble tratamiento como 2 meses de uso concomitante de medicamentos biológicos o pequeñas moléculas<sup>12</sup>, logrando así estudiar diversas combinaciones. Las indicaciones actuales que podemos considerar son: 1) pacientes con EII refractaria a múltiples terapias farmacológicas (*step-up*); 2) pacientes con fenotipos de muy alto riesgo (*top-down*); y 3) pacientes con una enfermedad inmunomediada, distinta de la EII, que no se controla mediante un único mecanismo de acción<sup>13</sup>.

### **Anti-TNF- $\alpha$ + antiintegrina**

La mayoría de los estudios que se han llevado a cabo son una combinación de algún anti-TNF- $\alpha$  + vedolizumab o natalizumab. La primera descripción del uso de terapia doble la hicieron Sands et al.<sup>14</sup> en 2007, cuando demostraron la efectividad del uso combinado de natalizumab en pacientes que estaban

siendo tratados con infliximab. En su estudio, 79 pacientes con EC activa (índice de actividad de la enfermedad de Crohn [CDAI]  $\geq 150$ ) a pesar del tratamiento continuo con infliximab fueron aleatorizados 2:1 para recibir tres infusiones intravenosas de natalizumab (300 mg; n = 52) o placebo (n = 27) cada 4 semanas. Los pacientes recibieron infliximab (5 mg/kg) cada 8 semanas durante al menos 10 semanas antes de la aleatorización y durante todo el estudio. El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad del uso de ambos fármacos. Se demostró que en general los eventos adversos eran similares, y en un subanálisis se observó que era más efectivo el tratamiento combinado de fármacos biológicos comparado con la monoterapia basada en anti-TNF- $\alpha$ <sup>14</sup>. No fue hasta después de más de 10 años que se publicaron algunos otros estudios. Por ejemplo, Buer et al.<sup>15</sup> hallaron, tras tratar a 10 pacientes y darles seguimiento por 17 meses, que no hubo más eventos adversos que los esperados con anti-TNF- $\alpha$  solo durante el tratamiento combinado; al final del seguimiento, todos los pacientes se encontraban en remisión clínica y ocho pudieron suspender el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  y recibir vedolizumab en monoterapia, mientras que dos de los pacientes con EC requirieron tratamiento combinado durante el seguimiento para obtener una remisión mantenida. Mao et al.<sup>16</sup> publicaron en 2018 una serie de tres casos, de los cuales dos recibieron golimumab + vedolizumab y uno recibió etanercept. En los tres pacientes no se identificó ningún efecto adverso mayor y se documentó remisión en dos de ellos, por lo que se considera una buena respuesta al tratamiento. En 2020, Yang et al.<sup>17</sup> reportaron una cohorte de pacientes con EC refractaria, con varias combinaciones de tratamiento, siendo que para la línea de combinación de vedolizumab + anti-TNF- $\alpha$  lograron remisión endoscópica en el 25% y remisión clínica en el 33%, con un 15% de efectos adversos. Existen algunos otros estudios que utilizan la combinación de doble terapia, con resultados muy similares a los ya mencionados. Sin embargo, el único estudio grande, ya comentado en este apartado, fue el ensayo controlado aleatorizado publicado por Sands et al.<sup>14</sup> en 2007. Entre los efectos adversos reportados con esta combinación se encuentran la aparición de celulitis periestomal, infección entérica bacteriana, infección por *Clostridioides difficile* y *Salmonella*, elevación de transaminasas, eccema (cara, cuero cabelludo y cuerpo), erupción cutánea, neumonía, absceso perianal, lupus inducido por fármacos, infección por el virus de la influenza y enfermedad mano-pie-boca.

### Anti-TNF- $\alpha$ + anti-IL-23

El uso de anti-IL-23 es muy reciente. Feagan et al.<sup>18</sup> publicaron en 2023 el estudio VEGA, que es el primer ensayo controlado y aleatorizado que ha investigado la eficacia y la seguridad de la terapia combinada a corto plazo con productos biológicos en pacientes con CU de moderada a grave. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1:1) para recibir golimumab (anti-TNF- $\alpha$ ), guselkumab o terapia combinada con golimumab y guselkumab. El criterio de valoración principal del ensayo fue la respuesta clínica en la semana 12. Para la semana 12, 71 pacientes (83%) en el grupo de terapia combinada habían logrado una respuesta clínica, en comparación con 44 (61%) de 72 pacientes en el grupo de monoterapia con golimumab y 71 (75%) en el grupo de monoterapia con guselkumab. Sin embargo, el resultado no fue estadísticamente significativo, aunque sí es importante mencionar que, en números, se documentó que la mayoría de los pacientes en el grupo de terapia combinada lograron la remisión clínica en comparación con cualquiera de los grupos de monoterapia<sup>18</sup>.

### Anti-TNF- $\alpha$ + anti-IL-12/23

Otra de las opciones terapéuticas puede ser el uso de ustekinumab en combinación con algún anti-TNF- $\alpha$ , siendo una combinación segura, ya que en la revisión bibliográfica no se documentaron eventos adversos graves. Olbjørn et al.<sup>19</sup> utilizaron la combinación de ustekinumab + infliximab en cinco pacientes pediátricos con psoriasis y EC, logrando documentar que el uso de ustekinumab generó la remisión de las manifestaciones cutáneas, mientras que el infliximab mantenía en remisión la EC, y al momento de suspender el infliximab se presentaron nuevas recaídas de la EC, por lo que hubo que reiniciarlo, demostrando la efectividad de ambos en caso de dos enfermedades concomitantes. Sin embargo, en una carta al editor<sup>20</sup> se reporta una serie de casos en la cual los pacientes con psoriasis y EC no tuvieron respuesta en cuanto a la psoriasis, pero sí lograron la remisión en la EC, y solo un paciente de los cinco que usaron esta combinación no logró una respuesta para la EC. En el año 2020, Fumery et al.<sup>21</sup> publicaron otra serie de casos en los que cuatro pacientes fueron tratados con esta combinación, logrando la remisión en tres de ellos, y solo se produjo un evento adverso (absceso perianal) con la combinación de ustekinumab y certolizumab. Esta combinación, en general, ha demostrado

bastante seguridad y una alta respuesta para la EII, considerando incluso que, de todas las combinaciones, la que más efectividad tiene en lograr la remisión es la de ustekinumab con algún anti-TNF- $\alpha$ . Los efectos adversos reportados son mínimos, como absceso perianal, infección cutánea, otitis externa y absceso tuboovárico.

### Anti-TNF- $\alpha$ + inhibidores de JAK

Existen menos datos acerca de la combinación de pequeñas moléculas (inhibidores de JAK) y de otros fármacos, esto probablemente debido a su más reciente aprobación tras demostrar efectividad en el tratamiento de la EII (estudio OCTAVE)<sup>22</sup>. En 2020, Glassner et al.<sup>23</sup> demostraron la efectividad de la combinación de tofacitinib + anti-TNF- $\alpha$  (cuatro pacientes con infliximab, cuatro con golimumab y uno con certolizumab), logrando así la remisión en ocho de los nueve pacientes y sin eventos adversos graves. Otro estudio publicado en 2021 por Alayo et al.<sup>24</sup> documentó que, tras el uso de esta combinación en seis pacientes, solo uno logró la remisión clínica de la EII en combinación con infliximab, y un paciente presentó algún efecto adverso grave, en concreto infección por *C. difficile*. Por lo tanto, se puede considerar una terapia tal vez no tan efectiva como otras combinaciones, pero que logra una buena respuesta clínica.

### Antiintegrinas + anti-IL-12/23

La combinación de ambos fármacos ha sido plasmada en reportes de casos en los que se obtuvo una remisión clínica y bioquímica<sup>25</sup>, y la mayor evidencia fue en una serie de casos que incluía 12 pacientes con EC y tres con CU crónica inespecífica. Todos estos pacientes previamente fallaron a otras terapias biológicas, pero mostraron una respuesta parcial a ustekinumab o a vedolizumab en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los resultados publicados demostraron que, de los 12 pacientes con EC, 11 (91.6%) cumplieron criterios para definirlos como remisión, el 50% de ellos cumplieron remisión endoscópica e histológica, y ningún paciente con diagnóstico de CU crónica inespecífica respondió a la doble terapia biológica<sup>26</sup>. Lo reportado hasta el momento, sin presentar efectos adversos aparentes, pero sin un seguimiento a largo plazo. Entre los efectos adversos graves reportados se encuentran abscesos (pared abdominal, abscesos pélvicos, perianales), infección de catéter central, sepsis, desnutrición, artralgia, infección por rotavirus/ostomía de alto gasto y

bacteriemia por *Acinetobacter*. Como efectos adversos moderados se produjeron infección por *C. difficile*, enteritis viral, infección por rotavirus, cáncer de piel de células basales recurrente, neumonía y aparición de verrugas virales.

### **Antiintegrinas + inhibidores de JAK**

La combinación de estos tratamientos inició en un caso de un joven con CU crónica inespecífica, el cual presentó remisión clínica a los 11 meses del inicio de la terapia sin reporte de eventos adversos<sup>27</sup>. Posteriormente se demostró en una serie de casos que incluyó siete pacientes con CU crónica inespecífica, con una mediana de tiempo de seguimiento de 31 semanas, todos con una terapia biológica de inicio ya fuera con vedolizumab o tofacitinib, y se decidió por medio de un consenso el inicio con una segunda terapia. En cuanto a los resultados, un paciente fue retirado del seguimiento después de 35 semanas por persistencia de actividad grave de la enfermedad y se realizó proctocolectomía electiva, y un paciente presentó parestesias al añadir terapia con tofacitinib y se decidió de manera electiva continuar en monoterapia con vedolizumab, aunque este efecto reportado no es frecuente en pacientes con monoterapia. Otros efectos adversos que se encontraron en este grupo fueron dermatosis acneiforme y elevación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. La respuesta que se observó fue principalmente bioquímica<sup>28</sup>. El estudio más reciente incluyó 21 pacientes con CU crónica inespecífica que previamente recibieron un mínimo de dos terapias biológicas en monoterapia<sup>29</sup>. La mitad de los pacientes incluidos lograron la remisión histológica a los 6 meses de tratamiento; sin embargo, siete pacientes no pudieron ser evaluados al final del seguimiento porque salieron del estudio por falla del tratamiento, eventos adversos y decisión propia. Los eventos adversos reportados fueron artritis séptica, trombosis venosa profunda, infección por *C. difficile* y parestesia.

### **Anti-IL-12/23 + inhibidores de JAK**

Al usar doble terapia a base de ustekinumab y tofacitinib se han reportado tasas similares de respuesta que al usar monoterapia<sup>30</sup>. El porcentaje de eventos adversos es menor al combinar tofacitinib con un anti-IL-23, ya que tiene un mejor perfil de seguridad en comparación con los anti-TNF- $\alpha$ <sup>23</sup>. Las series de casos reportadas han sido en su mayoría series retrospectivas, que incluyeron entre 8 y 11 pacientes con EC, los

cuales obtuvieron respuesta clínica y endoscópica<sup>31</sup>. Sin embargo, al ser solo estudios retrospectivos no se ha obtenido un seguimiento de estos pacientes para observar el mantenimiento de la remisión a largo plazo o la pérdida de respuesta al tratamiento si la llegaran a tener. Los eventos adversos documentados con esta combinación son infección del tracto urinario, neumonía, dolor de cabeza, exacerbación de la EC, frecuencia urinaria, empeoramiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico y erupción cutánea.

### **Discusión**

De los diferentes estudios que se han mencionado, la combinación que más efectividad demostró en la remisión clínica de la EII fue la combinación de ustekinumab con algún anti-TNF- $\alpha$ , seguida de tofacitinib + anti-TNF- $\alpha$ , aunque esto hay que tomarlo con reserva, ya que son muy pocos los estudios o cohortes que han reportado la efectividad de esta combinación. En tercer lugar, la combinación que también ha demostrado efectividad fue la de vedolizumab + anti-TNF- $\alpha$ . En cuanto a efectos adversos graves, la combinación que más eventos adversos presentó fue la de antiintegrina + anti-TNF- $\alpha$ , tanto vedolizumab como natalizumab; específicamente, el natalizumab tuvo mayores eventos adversos, pero esta combinación ya no está disponible, debido a que el natalizumab tuvo como evento adverso grave leucoencefalopatía multifocal progresiva y en México ya no se usa. La combinación farmacológica que reportó más eventos adversos graves fue vedolizumab + ustekinumab, seguida de vedolizumab + anti-TNF- $\alpha$ . Los eventos adversos más reportados fueron procesos infecciosos, en concreto por *C. difficile*, neumonías y reacciones cutáneas.

### **Conclusiones**

Existen múltiples combinaciones farmacológicas disponibles en este momento, y otras que se encuentran en estudio. Sin embargo, hay que recordar que todo tratamiento debe ser individualizado, basado en las características del paciente, la actividad de su enfermedad y su comorbilidad. Además, deberán realizarse estudios prospectivos a largo plazo para poder determinar la eficacia y la seguridad de estas combinaciones.

### **Financiamiento**

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2021;16:2-17.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2019;14:4-22.
- Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324-38.
- Peyrin-Biroulet L, Fiorino G, Buisson A, Danese S. First-line therapy in adult Crohn's disease: who should receive anti-TNF agents? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:345-51.
- Aguilar-Hernández J, Goudet-Vertiz E, de la Cruz-Gapiz LL. Breve historia de la terapia convencional en la colitis ulcerosa leve a moderada. *Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed*. 2023;2:20-9.
- Peyrin-Biroulet L, Lémann M. Review article: remission rates achievable by current therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:870-9.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
- Pedersen J. Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:64.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, et al. The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: results from the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:147-55.
- Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM-UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:578-90.e4.
- D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Ther Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819 848631.
- Ahmed W, Galati J, Kumar A, Christos PJ, Longman R, Lukin DJ, et al. Dual biologic or small molecule therapy for treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:e361-79.
- Solitano V, Ma C, Hanžel J, Panaccione R, Feagan BG, Jairath V. Advanced combination treatment with biologic agents and novel small molecule drugs for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2023;19:251-63.
- Sands BE, Kozarek R, Spainhour J, Barish CF, Becker S, Goldberg L, et al. Safety and tolerability of concurrent natalizumab treatment for patients with Crohn's disease not in remission while receiving infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:2-11.
- Buer LCT, Høivik ML, Warren DJ, Medhus AW, Moum BA. Combining anti-TNF- $\alpha$  and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 997-1004.
- Mao EJ, Lewin S, Terdiman JP, Beck K. Safety of dual biological therapy in Crohn's disease: a case series of vedolizumab in combination with other biologics. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;2:e000243.
- Yang E, Panaccione N, Whitmire N, Dulai PS, Vande Casteele N, Singh S, et al. Efficacy and safety of simultaneous treatment with two biologic medications in refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:1031-8.
- Feagan BG, Sands BE, Sandborn WJ, Germinaro M, Vetter M, Shao J, et al. Guselkumab plus golimumab combination therapy versus guselkumab or golimumab monotherapy in patients with ulcerative colitis (VEGA): a randomised, double-blind, controlled, phase 2, proof-of-concept trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:307-20.
- Olbjorn C, Rove JB, Jahnsen J. Combination of biological agents in moderate to severe pediatric inflammatory bowel disease: a case series and review of the literature. *Pediatric Drugs*. 2020;22:409-16.
- Yzet C, Dupas JL, Fumery M. Ustekinumab and anti-TNF combination therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):748-9.
- Fumery M, Yzet C, Brazier F. Letter: combination of biologics in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(3):566-7. doi:10.1111/apt.15891.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-36.
- Glassner K, Oglat A, Duran A, Koduru P, Perry C, Wilhite A, et al. The use of combination biological or small molecule therapy in inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *J Dig Dis*. 2020;21:264-71.
- Alayo QA, Khatiwada A, Patel A, Zulficar M, Gremida A, Gutierrez A, et al. Effectiveness and safety of combining tofacitinib with a biologic in patients with refractory inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27:1698-702.
- Liu EY, Loomes DE. Ustekinumab and vedolizumab dual biologic therapy in the treatment of Crohn's disease. *Case Rep Med*. 2017;2017:1-2.
- Dawoud N, Roy L, Elmoursi A, Elkammar M, Eltaher M, Barrett T, et al. Combination ustekinumab and vedolizumab therapy for refractory inflammatory bowel disease: a single institution case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(Suppl 1):S103-4.
- Taberner Bonastre P, Torres Vicente G, Cano-Marrón M, Sese Abizanda E, Volta Pardo TD, Schoenenberger-Arnaiz JA. A patient with ulcerative colitis treated with a combination of vedolizumab and tofacitinib. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;8:353-5.
- Llano EM, Shrestha S, Burstein E, Boktor M, Fudman DI. Favorable outcomes combining vedolizumab with other biologics or tofacitinib for treatment of inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 360. 2021;9:otab030.
- Kolar M, Kastylova K, Lukas M, Duricova D, Hruha V, Machkova N, et al. P408 Dual therapy with vedolizumab and tofacitinib in refractory ulcerative colitis patients – single centre experience. *J Crohns Colitis*. 2023;17(Suppl 1):i538.
- Khatiwada A, Alayo Q, Patel A, Syal G, Gremida A, Gutierrez A, et al. S0897 Efficacy and safety of combining tofacitinib with a biologic in patients with refractory inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:S461.2.
- Lee SD, Singla A, Harper J, Barahimi M, Jacobs J, Kamp KJ, et al. Safety and efficacy of tofacitinib in combination with biologic therapy for refractory Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:309-13.

# La interleucina 23, una citocina relacionada con el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y de otras enfermedades inmunomediadas

## Interleukin 23, a cytokine involved in the treatment of inflammatory bowel disease and other immune-mediated diseases

Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca<sup>1\*</sup>, Víctor Baylon-Valdez<sup>1</sup>, Uriel Rodríguez-Domínguez<sup>2</sup> y Tomás Cortés-Espinosa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, The Institute for Obesity Research, Monterrey, Nuevo León; <sup>2</sup>Laboratorio de biología celular y farmacología, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa, Ciudad de México; <sup>3</sup>Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Gastroenterología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México. México

### Resumen

La interleucina (IL-23) es una citocina proinflamatoria central con una amplia gama de efectos sobre la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa. La IL-23 está patológicamente ligada a la inducción de la producción de las citocinas proinflamatorias IL-17 e IL-22, que estimulan la diferenciación y proliferación de células T helper tipo 17. De manera reciente también se ha descrito su papel profibrótico en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias crónicas caracterizadas por fibrosis intensa. Este mecanismo se ha logrado controlar y bloquear mediante fármacos que tiene como diana la IL-23 y las subunidades que estructuralmente la conforman. La presente revisión describe estos mecanismos de la IL-23 sobre patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal y otras, así como los fármacos, sus mecanismos de acción y los efectos que producen en diversas enfermedades autoinmunitarias, con lo que buscamos contribuir a la base teórica para la orientación clínica y el desarrollo de fármacos, o incluso para el uso de fármacos con segundas aplicaciones terapéuticas en la práctica médica.

**Palabras clave:** Inflamación. Interleucina 23. Autoinmunitario. Enfermedades inmunomediadas. Fibrosis. Células Th17.

### Abstract

Interleukin (IL-23) is a central pro-inflammatory cytokine with a wide range of effects on both innate and adaptive immune responses. IL-23 is pathologically linked to the induction of the production of the pro-inflammatory cytokines IL-17 and IL-22, which stimulate the differentiation and proliferation of type 17 T helper cells. Recently, its profibrotic role in the development of chronic inflammatory autoimmune diseases characterized by severe fibrosis has also been described. This mechanism has been controlled and blocked by drugs that target IL-23 and the subunits that structurally make it up. The present review describes these mechanisms of IL-23 on pathologies such as inflammatory bowel disease and others, as well as drugs, their mechanisms of action and effects they produce in various autoimmune pathologies, with which we seek to contribute to the theoretical basis for clinical guidance and drug development or even the use of drugs with second therapeutic applications in medical practice.

**Keywords:** Inflammation. Interleukin-23. IL-23. Autoimmune. Immune mediated diseases. Fibrosis. Th17 cells.

### \*Correspondencia:

Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca  
E-mail: esderebk@gmail.com  
2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-02-2024

Fecha de aceptación: 20-03-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000043

Disponible en internet: 26-04-2024

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;98(1):13-19

[www.IMIDSMexico.com](http://www.IMIDSMexico.com)



## Introducción

La interleucina 23 (IL-23) es una citocina inflamatoria que participa en la regulación sobre la inmunidad tanto innata como adaptativa, que se ha identificado como una diana terapéutica en diversas enfermedades asociadas a inflamación inmunomediada.

A pesar del papel protector que desempeña el eje IL-23/IL-17 frente a infecciones bacterianas y fúngicas, se ha descrito que existe también una participación en la desregulación y el desencadenamiento de la inflamación crónica y la autoinmunidad, siendo este un factor común que se ha relacionado con enfermedades autoinmunitarias, como la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la esclerosis múltiple<sup>1</sup>.

## Inmunobiología de la interleucina 23

Las citocinas son moléculas de bajo peso molecular, cuya participación en la respuesta inmunitaria es a diversos niveles, tanto sobre la respuesta innata como sobre la adaptativa. Los efectos de una citocina son dependientes de su concentración y de la interacción que lleve a cabo con su receptor en cada tipo celular, y por consecuencia la secreción y la respuesta dependerán directamente de la estirpe celular y del órgano donde esté llevándose a cabo dicha respuesta. A nivel molecular, la interleucina-23 (IL-23) es un miembro de la familia de citocinas IL-12 compuesta por dos subunidades, lo que significa que en su estructura se integran dos partes: una de ellas es la subunidad IL-23 p19 (p19) y la otra la subunidad IL-12/23 p40 (p40); esta última se comparte con la IL-12, codificada por genes localizados en los cromosomas 12q13.2 y 11q1.3, respectivamente, y así ambas pertenecen a la misma familia de citocinas IL-12.

La IL-23 es secretada principalmente por macrófagos activados y células dendríticas (CD) localizadas en tejidos periféricos, como la piel, la mucosa intestinal, las articulaciones y los pulmones. A pesar del papel protector que desempeña el eje IL-23/IL-17 frente a infecciones bacterianas y fúngicas, se ha descrito que existe también una participación en la desregulación y el desencadenamiento de la inflamación crónica y la autoinmunidad, participando en el establecimiento de enfermedades como la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la EII, la artritis reumatoide, el síndrome de Sjögren y la esclerosis múltiple.

Durante más de una década después de que se identificó por primera vez la IL-12 se pensó que tenía un

papel central en las respuestas mediadas por células T en la inflamación. El descubrimiento de la citocina IL-23, que comparte una subunidad p40 común con la IL-12, impulsó los esfuerzos para aclarar la contribución relativa de estas dos citocinas en la regulación inmunitaria<sup>2</sup>.

En la actualidad, la vía de señalización de la IL-23 sigue sin caracterizarse en su totalidad. La IL-23 implica la activación de miembros de la familia Janus de tirosina cinasas (JAK) y la familia de transductores y activadores de señales de transcripción (STAT). En particular, la IL-23, a través de la unión a su receptor (IL-23R), provoca la fosforilación y la activación de las moléculas de señalización JAK/STAT (Jak2, Tyk2), promoviendo la fosforilación y la activación de STAT3 y STAT4. Posteriormente, estos factores inducen la producción de IL-17, que junto con la expresión de IL-23R e IL-22 inducen el fenotipo Th17<sup>3</sup>.

Hasta la fecha, se sabe que la regulación de la IL-23 depende de diversas células inmunitarias y citocinas; por ejemplo, la IL-23 está regulada al alza en los sinoviocitos similares a los fibroblastos en respuesta a la IL-1 $\beta$  y al factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), mientras que el receptor del TNF- $\alpha$  puede disminuir la expresión de IL-23 mediante la regulación negativa de la subunidad p40. Asimismo, la citocina IL-10, que tiene un papel antiinflamatorio, también puede disminuir la expresión de IL-23. Un número creciente de estudios han evidenciado que el papel clave de la IL-23 es impulsar la diferenciación de las células T CD4+ vírgenes en células T *helper* tipo 17 (Th17). Esto conduce a una mayor producción de IL-17, considerada un actor crucial en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. Por lo tanto, la activación del eje IL-23/IL-17 conduce a la aparición de varias enfermedades autoinmunitarias inflamatorias, y los resultados obtenidos de modelos experimentales en ratón confirman el papel crucial del eje IL-23/IL-17 en la patogénesis de diversas enfermedades autoinmunitarias, como la artritis<sup>4</sup>. Bajo este punto de vista, la supresión del eje IL-23/IL-17 mejorará la condición inflamatoria y se considera actualmente un enfoque terapéutico prometedor en pacientes con estos trastornos autoinmunitarios<sup>1</sup>. Además, también se han publicado ya estudios genéticos que relacionan los polimorfismos de IL-23R con la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias como la psoriasis, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn (EC), consolidando así la relevancia del papel de esta citocina en la regulación inmunitaria<sup>5</sup>.

Es claro que la IL-23 promueve la proliferación de las células Th17 maduras por varios mecanismos, incluida

la regulación a la baja de IL-2, IL-27 e IL-12, y la amplificación de su propia señal por el aumento en la expresión de su receptor (IL-23R) de manera autorregulada. Se ha demostrado que, sin la IL-23, las células Th17 se detienen en una etapa temprana de activación. Estudios posteriores revelaron que la IL-23 también induce la expresión de interferón gamma en las células Th17. El factor de crecimiento transformante beta, la IL-6 y la IL-1 $\beta$  son elementos esenciales que inician el desarrollo de las células Th17, mientras que la IL-23 sirve como un factor fundamental que impulsa tanto la diferenciación como la inflamación de las células patógenas Th17<sup>6</sup>.

En diversas enfermedades la IL-23 desempeña un papel clave. Los estudios en modelos preclínicos y las observaciones de otras enfermedades, como la psoriasis, sugieren que la inhibición selectiva de la IL-23 podría ser beneficiosa en la EII y en otras patologías inmunomediadas. Cuatro anticuerpos monoclonales se encuentran actualmente en ensayos clínicos avanzados para la EII: risankizumab, mirikizumab, brazikumab y guselkumab<sup>7</sup>.

Uno de los primeros fármacos que diversificó su aplicación clínica fue el ustekinumab, aprobado recientemente para tratar la psoriasis y la artritis psoriásica, y los agentes relacionados se encuentran en pruebas clínicas para una variedad de trastornos inflamatorios, siendo la EII la condición clínica de enfoque (Fig. 1).

Los primeros ensayos clínicos han demostrado resultados prometedores después de la terapia de inducción y mantenimiento con inhibidores de la IL-23 en la EII. En varios estudios, los niveles de IL-22 antes y después del tratamiento, y los de IL-17 después del tratamiento, se han identificado como posibles predictores moleculares de la respuesta a la terapia<sup>8</sup> (Fig. 1).

### **Papel de la interleucina 23 en la enfermedad inflamatoria intestinal**

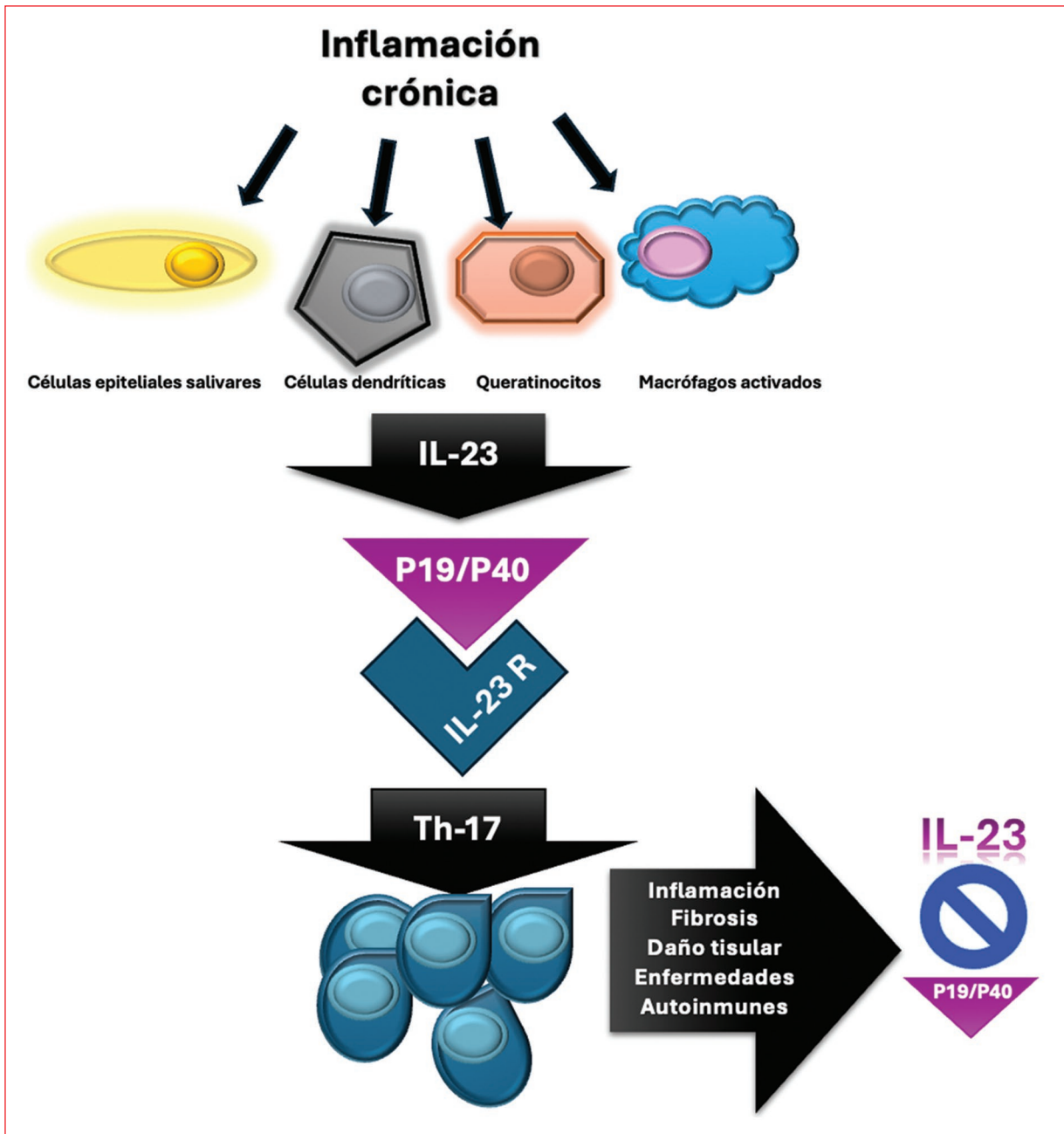
La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica del colon, con una prevalencia superior a 400 por 100,000 en América del Norte. Las personas con CU tienen una esperanza de vida más baja y presentan mayor riesgo de colectomía y de cáncer colorrectal.

La CU deteriora la calidad de vida debido a la inflamación del colon que causa diarrea crónica y sangrado rectal. Las manifestaciones extraintestinales, como la colangitis esclerosante primaria, ocurren en aproximadamente el 27% de los pacientes con CU. Las personas con CU requieren monitorización de los síntomas y de biomarcadores de inflamación (p. ej., calprotectina

fecal), y una colonoscopia a los 8 años del diagnóstico para la vigilancia de la displasia. La estratificación del riesgo según la ubicación de la enfermedad (p. ej., clasificación de Montreal) y su actividad (p. ej., puntuación de Mayo) puede guiar el tratamiento de la CU. El tratamiento de primera línea para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la CU de leve a moderada es el ácido 5-aminosalicílico. La CU de moderada a grave puede requerir corticosteroides orales para la inducción de la remisión como puente hacia los fármacos que mantienen la remisión (anticuerpos monoclonales biológicos contra el factor de necrosis tumoral [p. ej., infliximab], integrinas  $\alpha 4\beta 7$  [vedolizumab], IL-12 e IL-23 [ustekinumab]), y moléculas pequeñas orales que inhiben la cinasa janus (p. ej., tofacitinib) o modulan la esfingosina-1-fosfato (ozanimod). A pesar de los avances en las terapias médicas, la respuesta más alta a estos tratamientos oscila entre el 30% y el 60% en los ensayos clínicos. Dentro de los 5 años posteriores al diagnóstico, aproximadamente el 20% de los pacientes con CU son hospitalizados y en torno al 7% se someten a colectomía. El riesgo de cáncer colorrectal después de 20 años de enfermedad es del 4.5%, y las personas con CU tienen un riesgo 1.7 veces mayor de cáncer colorrectal en comparación con la población general. La esperanza de vida de las personas con CU es de 80.5 años para las mujeres y 76.7 años para los hombres, lo cual es unos 5 años menos que en las personas sin CU<sup>9</sup>.

El diagnóstico temprano y el control oportuno de la enfermedad pueden prevenir complicaciones a largo plazo y hospitalización. Las opciones terapéuticas se han ampliado en las últimas dos décadas con el desarrollo de productos biológicos y pequeñas moléculas dirigidas a vías específicas implicadas en la patogénesis de la EII. El eje interleucina IL-23/Th-17 es un ejemplo de ello. La terapia dirigida a IL-12/23 es eficaz para el tratamiento tanto de la EC de moderada a grave como de la CU, y el ustekinumab (un antagonista de la IL-12/23p40) está aprobado para ambas indicaciones. En los pacientes con psoriasis se observaron mejores resultados<sup>10</sup> clínicos con los fármacos que se dirigían de manera más selectiva a la IL-23 (antagonistas de la IL-23p19) en comparación con los que se dirigían tanto a la IL-12 como a la IL-23. Actualmente se están investigando muchos antagonistas específicos de la IL-23p19 en la EC y en la CU, y ya se ha aprobado el risankizumab para la EC activa de moderada a grave<sup>10</sup>.

La aplicación exitosa de terapias contra la subunidad p40 compartida IL-12/IL-23 en el tratamiento de la EII



**Figura 1.** La interleucina 23 (IL-23) en las enfermedades autoinmunitarias. Se ha demostrado que los inhibidores de la IL-23 son eficaces. El ustekinumab es un inhibidor dirigido a la IL-23 (subunidad p40), y el guselkumab y el risankizumab son inhibidores específicos dirigidos a la IL-23 (p19). Cada uno de ellos bloquea la vía de señalización de IL-23 al unirse a la subunidad p40 y a la subunidad p19, inhibiendo así la respuesta inmunitaria de Th17.

proporcionan pruebas convincentes del papel crucial de la IL-23 en la patogénesis de la enfermedad. Sin embargo, las diversas vías inmunitarias que son reguladas a su vez por la IL-23 en la propagación de la inflamación de la mucosa en el intestino aún no se han tratado o analizado en profundidad como dianas terapéuticas<sup>11</sup>.

De acuerdo con las recientes recomendaciones STRIDE-II (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*), la monitorización continua de la enfermedad, desde el alivio sintomático hasta la curación endoscópica, junto con las respuestas terapéuticas a corto y largo plazo, son fundamentales para proporcionar a los pacientes con EII un algoritmo terapéutico

personalizado. Además, teniendo en cuenta la gran necesidad insatisfecha de nuevos enfoques terapéuticos para los pacientes con EII, varios nuevos moduladores de los eventos de señalización de citocinas (p. ej., inhibidores de JAK/TYK), inhibidores de citocinas (p. ej., IL-12/IL-23, IL-22, IL-36 e inhibidores de IL-6), estrategias de antiadhesión y migración (p. ej., integrina  $\beta$ 7, receptores de esfingosina 1-fosfato y células madre), así como terapias basadas en cambios de la microbiota, como lo es el trasplante de microbiota fecal e inhibidores bacterianos, se están evaluando en ensayos clínicos controlados de diferentes fases<sup>12</sup>.

Dirigirse a las citocinas en la EII es y ha sido un enfoque clínico útil, como lo ha sido el bloqueo de la IL-23. Sin embargo, en fechas muy recientes se ha sugerido la transferencia de células T reguladoras para restaurar el equilibrio de citocinas, el bloqueo de citocinas proinflamatorias (p. ej., IL-12 e IL-23) o sus receptores (sIL-6R e IL-36R), o la inhibición de las cinasas de señalización (p. ej., JAK). Una tendencia emergente en el tratamiento de la EII es combinar varios agentes anticitocinas simultáneamente<sup>13-15</sup>.

De manera más detallada, a continuación se abordan los diferentes tratamientos para la EII que han resultado exitosos en esta y otras enfermedades inmunomediadas.

El mirikizumab, un anticuerpo dirigido a p19 contra la IL-23, mostró eficacia en el tratamiento de la CU en un ensayo de fase 2<sup>16</sup>. En el ensayo de inducción, los pacientes fueron asignados al azar en una proporción 3:1 para recibir mirikizumab (300 mg) o placebo, administrado por vía intravenosa, cada 4 semanas, durante 12 semanas. En el ensayo de mantenimiento, los pacientes con una respuesta a la terapia de inducción con mirikizumab se asignaron al azar en una proporción 2:1 para recibir mirikizumab (200 mg) o placebo, administrado por vía subcutánea, cada 4 semanas, durante 40 semanas. Los criterios de valoración primarios fueron la remisión clínica en la semana 12 en el ensayo de inducción y en la semana 40 (a las 52 semanas en total) en el ensayo de mantenimiento. Los principales criterios de valoración secundarios fueron la respuesta clínica, la remisión endoscópica y la mejoría de la urgencia de las deposiciones. A los pacientes que no tuvieron respuesta en el ensayo de inducción se les permitió recibir mirikizumab sin anonimato durante las primeras 12 semanas del ensayo de mantenimiento, como inducción extendida. En total, 1281 pacientes fueron aleatorizados en el ensayo de inducción, y 544 pacientes con respuesta a mirikizumab se sometieron nuevamente a aleatorización en el ensayo de mantenimiento. Unos porcentajes significativamente más altos

de pacientes en el grupo de mirikizumab que en el grupo de placebo tuvieron remisión clínica en la semana 12 del ensayo de inducción (24.2% vs. 13.3%;  $p < 0.001$ ) y en la semana 40 del ensayo de mantenimiento (49.9% vs. 25.1%;  $p < 0.001$ ). En ambos ensayos se cumplieron los criterios para todos los objetivos secundarios. Los eventos adversos de nasofaringitis y artralgia se notificaron con mayor frecuencia con mirikizumab que con placebo. El mirikizumab fue más eficaz que el placebo para inducir y mantener la remisión clínica en los pacientes con CU activa de moderada a grave<sup>17</sup>.

Con un perfil de seguridad favorable, el ustekinumab, un anticuerpo monoclonal dirigido al componente p40 compartido de la IL-12/23, está actualmente aprobado para el tratamiento de la EII en pacientes con enfermedad refractaria a corticosteroides y fármacos biológicos. El risankizumab, el mirikizumab y el guselkumab son antagonistas específicos de la IL-23p19 probados para el tratamiento de la EC. Sin embargo, actualmente solo el risankizumab ha sido aprobado para esta indicación. Se están llevando a cabo ensayos con guselkumab y mirikizumab, con resultados preliminares prometedores de eficacia y seguridad<sup>18</sup>. Para los resultados clínicos de mirikizumab se indujo eficazmente la respuesta endoscópica después de 12 semanas en pacientes con EC de moderada a grave, y demostró una eficacia duradera hasta la semana 52<sup>19</sup>.

Por otro lado, el uso de upadacitinib para TNF- $\alpha$  y el inhibidor de IL-23 risankizumab son eficaces en pacientes con EII<sup>20</sup>. Si bien los anticuerpos que bloquean el TNF- $\alpha$  y la IL-23 han sido aprobados para el tratamiento de la EII, los anticuerpos contra la IL-6 fracasaron en el ensayo clínico de fase II debido a los efectos secundarios intolerables, así como otras terapias con dianas terapéuticas innovadoras<sup>21-23</sup>.

Una mejor comprensión de los mecanismos inmunitarios de la enfermedad subyace a las estrategias de tratamiento actuales en los pacientes con EII. Para aquellos con un curso clínico complejo, los anticuerpos monoclonales contra citocinas proinflamatorias (TNF, IL-12/IL-23, IL-23) y moléculas de adhesión celular ( $\alpha$ 4 $\beta$ 7) tienen un valor terapéutico establecido, junto con «moléculas pequeñas» como los inhibidores de JAK y los moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato. Los numerosos estudios que se han realizado, de los cuales solo unos pocos han sido ensayos comparativos directos, y los metaanálisis (en red) que se han publicado hasta la fecha, no indican que ninguno de estos fármacos pueda considerarse el tratamiento primario universal para todos los pacientes con EII. El tratamiento de un paciente con EII debe tener

en cuenta su(s) tratamiento(s) previo(s) y su comorbilidad, junto con sus características individuales y los objetivos del tratamiento. Es necesario tomar decisiones racionales considerando el mecanismo de acción y el perfil de efectos secundarios de los distintos fármacos que están disponibles para su uso<sup>24</sup>.

### Otras enfermedades inmunomediadas y su relación con la interleucina 23

El surgimiento de los fármacos biológicos revolucionó el tratamiento de muchas enfermedades inflamatorias crónicas en reumatología, dermatología y gastroenterología. La introducción de diferentes agentes dirigidos siguió de cerca el aumento del conocimiento de los mecanismos patogénicos. La identificación de la IL-23 como regulador maestro de la inflamación «patógena» y la consiguiente eficacia de los agentes bloqueantes de la IL-23 se probaron primero en la psoriasis y luego en otras enfermedades inflamatorias, como la artritis psoriásica y la EC.

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por lesiones cutáneas eritematosas y escamosas, bien delimitadas, acompañadas de manifestaciones sistémicas. Clasificada por la Organización Mundial de la Salud como una de las enfermedades no infecciosas más graves, la psoriasis afecta al 2-3% de la población mundial. Las lesiones psoriásicas son el resultado de la hiperproliferación y la alteración de la diferenciación de los queratinocitos epidérmicos provocadas por mediadores inmunitarios de la vía de la IL-23 y la IL-17. La psoriasis es la primera enfermedad que ha sido tratada con éxito con terapias que bloquean directamente la acción de las citocinas de esta vía; de hecho, las terapias que se dirigen específicamente a la IL-23, la IL-17 y la IL-17RA están aprobadas para uso clínico y muestran una excelente eficacia. Además, los inhibidores de la señalización intracelular de IL-23 e IL-17, como TYK2 o ROR $\gamma$ t, están en desarrollo clínico. Aunque las terapias que se dirigen a la vía de la IL-23 y la IL-17 también mejoran los síntomas de la artritis psoriásica, aún es necesario explorar sus efectos sobre la modificación de la enfermedad a largo plazo y la comorbilidad asociada a la psoriasis<sup>25</sup>. Los bloqueadores de IL-23 han mostrado resultados prometedores a corto y largo plazo en la psoriasis, con un buen perfil de seguridad y sin interacciones negativas con el sistema gastrointestinal. La indicación de anti-IL-23 para la artritis psoriásica es muy reciente, y para la EII todavía está por llegar. Por lo tanto, los dermatólogos están acumulando experiencia a largo plazo con estos fármacos, tanto en ensayos clínicos como en pruebas del mundo

real, que pueden ayudar a los gastroenterólogos en el tratamiento de los pacientes con EII<sup>25</sup>.

El término «espondiloartritis axial» se refiere a un grupo de enfermedades reumáticas crónicas que afectan predominantemente al esqueleto axial y consisten en espondilitis anquilosante, artritis reactiva, artritis/espondilitis asociada a la psoriasis y artritis/espondilitis asociada a la EII. Además, el dolor es un síntoma importante y común de la espondiloartritis axial, y puede progresar a dolor crónico, un fenómeno biopsicosocial más complicado que conduce a un empeoramiento significativo de la calidad de vida. El desarrollo del proceso inflamatorio en la espondiloartritis axial se basa en la compleja interacción de factores genéticos (como el HLA B27), epigenéticos y ambientales asociados con una respuesta inmunitaria desregulada. Teniendo en cuenta la contribución fundamental de la IL-23 y la IL-17 en la inflamación de la espondiloartritis axial, la inhibición de estas citocinas se está considerando como una posible estrategia terapéutica<sup>26</sup>.

Finalmente, el papel de ROR $\gamma$ t, el regulador maestro de las respuestas inmunitarias de tipo 17 (Th17), es de potencial interés terapéutico. ROR $\gamma$ t es un factor de transcripción mediado por IL-23 que promueve la síntesis de las citocinas que inducen la respuesta Th17 (IL-17, IL-23R, etc.). La inhibición de ROR $\gamma$ t en la inflamación combinada de la piel, las articulaciones y el intestino en un modelo murino *in vivo* se comprobó de manera eficaz mediante el uso de un antagonista de ROR $\gamma$ t en ratones con sobreexpresión sistémica de IL-23. El bloqueo de ROR $\gamma$ t mejoró significativamente el desarrollo de psoriasis, artritis periférica y colitis en ratones IL-23 EEV, con una mejora de las puntuaciones clínicas y pérdida de peso, respectivamente, en el 91.8%, el 58.2% y el 7.0% ( $p < 0.001$ ), en línea con una supresión profunda de una firma inmunitaria de tipo IL-17 mejorada en los tejidos afectados por la psoriasis. Además, se redujeron la pérdida ósea inducida por la inflamación y las erosiones óseas ( $p < 0.05$  en el calcáneo y  $p < 0.01$  en la tibia). La sobreexpresión sostenida de IL-23 dio lugar solo a signos leves de sacroileítis. Las células T gamma-delta, la fuente dominante de IL-17A e IL-22 derivadas de células T, se expandieron durante la sobreexpresión de IL-23, y junto con las células Th17 se contrarrestaron claramente con la inhibición de ROR $\gamma$ t ( $p < 0.001$ ). Con ello se demostró que el bloqueo de ROR $\gamma$ t tiene eficacia terapéutica en un modelo preclínico de psoriasis con protección frente a manifestaciones extramusculoesqueléticas, reflejada en una clara atenuación de las respuestas de citocinas tipo 17 por parte de los linfocitos  $\gamma\delta$ -T y los linfocitos Th17<sup>27</sup>.

## Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Uso de inteligencia artificial para generar textos.** Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

- Schinocca C, Rizzo C, Fasano S, Grasso G, La Barbera L, Ciccía F, et al. Role of the IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: an overview. *Front Immunol.* 2021;12:637829.
- Sisto M, Lisi S. Interleukin-23 involved in fibrotic autoimmune diseases: new discoveries. *J Clin Med.* 2023;12:5699.
- Salamero AC, Castillo-González R, Pastor-Fernández G, Mariblanca IR, Pino J, Cibrian D, et al. IL-23 signaling regulation of pro-inflammatory T-cell migration uncovered by phosphoproteomics. *PLoS Biol.* 2020;18:e3000646.
- Tsukazaki H, Kaito T. The role of the IL-23/IL-17 pathway in the pathogenesis of spondyloarthritis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6401.
- Teng MW, Bowman EP, McElwee JJ, Smyth MJ, Casanova JL, Cooper AM, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med.* 2015; 21:719-29.
- Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:585-600.
- Parigi TL, Iacucci M, Ghosh S. Blockade of IL-23: what is in the pipeline? *J Crohns Colitis.* 2022;16(Suppl 2):ii64-ii72.
- Gottlieb ZS, Sands BE. Personalised medicine with IL-23 blockers: myth or reality? *J Crohns Colitis.* 2022;16(Suppl 2):ii73-ii94.
- Gros B, Kaplan GG. Ulcerative colitis in adults: a review. *JAMA.* 2023; 330:951-65.
- Vuyyuru SK, Shackelton L, Hanzel J, Ma C, Jairath V, Feagan BG. Targeting IL-23 for IBD: rationale and progress to date. *Drugs.* 2023;83:873-91.
- Sewell GW, Kaser A. Interleukin-23 in the pathogenesis of inflammatory bowel disease and implications for therapeutic intervention. *J Crohns Colitis.* 2022;16(Suppl 2):ii3-ii19.
- Elhag DA, Kumar M, Saadaoui M, Akobeng AK, Al-Mudahka F, Elawad M, et al. Inflammatory bowel disease treatments and predictive biomarkers of therapeutic response. *Int J Mol Sci.* 2022;23:6966.
- Neurath MF. Targeting cytokines in inflammatory bowel disease. *Sci Transl Med.* 2022;14:eabq4473.
- McDonald BD, Dyer EC, Rubin DT. IL-23 monoclonal antibodies for IBD: so many, so different? *J Crohns Colitis.* 2022;16(Suppl 2):ii42-ii53.
- Jacobse J, Brown RE, Li J, Pilat JM, Pham L, Short SP, et al. Interleukin-23 receptor signaling impairs the stability and function of colonic regulatory T cells. *Cell Rep.* 2023;42:112128.
- Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Hibi T, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of continued treatment with mirikizumab in a phase 2 trial of patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(1):105-115.e14.
- D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2023;388:2444-55.
- Fanizza J, D'Amico F, Luseti F, Fasulo E, Allocca M, Furfaro F, et al. The role of IL-23 inhibitors in Crohn's disease. *J Clin Med.* 2023;13:224.
- Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Kierkus J, Higgins PDR, Fischer M, Jairath V, et al. Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2022;162: 495-508.
- Wang J, Macoritto M, Guay H, Davis JW, Levesque MC, Cao X. The clinical response of upadacitinib and risankizumab is associated with reduced inflammatory bowel disease anti-TNF- $\alpha$  inadequate response mechanisms. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29:771-82.
- Gesiorowski A, Ettich J, Werner J, Wittich C, Pieper S, Padrini G, et al. Bispecific soluble cytokine receptor-nanobody fusions inhibit interleukin (IL)-6 trans-signaling and IL-12/23 or tumor necrosis factor (TNF) signaling. *J Biol Chem.* 2023;299:105343.
- Grossberg LB, Papamichael K, Cheifetz AS. Review article: emerging drug therapies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:789-804.
- Vieujean S, D'Amico F, Netter P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Landscape of new drugs and targets in inflammatory bowel disease. *United European Gastroenterol J.* 2022;10:1129-66.
- Stallmach A, Atreya R, Grunert PC, Stallhofer J, de Laffolie J, Schmidt C. Treatment strategies in inflammatory bowel diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2023;120:768-78.
- Ghoreschi K, Balato A, Enerbäck C, Sabat R. Therapeutics targeting the IL-23 and IL-17 pathway in psoriasis. *Lancet.* 2021;397:754-66.
- Salaffi F, Siragusano C, Alciati A, Cassone G, D'Angelo S, Guiducci S, et al. Axial spondyloarthritis: reshape the future from the "2022 GISEA International Symposium". *J Clin Med.* 2022;11:7537.
- Mortier C, Gracey E, Coudensy J, Manuelle T, Decruy T, Maelegher M, et al. ROR $\gamma$ t inhibition ameliorates IL-23 driven experimental psoriatic arthritis by predominantly modulating  $\gamma\delta$ -T cells. *Rheumatology (Oxford).* 2023;62:3169-78.