



# Clínicas Mexicanas de *Gastroenterología*

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

Volumen 1

Enfermedad inflamatoria intestinal



Editorial Alfíl

**Clínicas Mexicanas de Gastroenterología**

**Número 1**

**ENFERMEDAD INFLAMATORIA  
INTESTINAL**





**Clínicas Mexicanas de Gastroenterología**

**Número 1**

# **Enfermedad inflamatoria intestinal**

**Editor:**

**Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).



## **Enfermedad inflamatoria intestinal**

Todos los derechos reservados por:

© 2023 Editorial Alfil, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 Ciudad de México

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e-mail: [alfil@editalfil.com](mailto:alfil@editalfil.com)

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

ISBN 978–607–741–333–2

Dirección editorial:

**José Paiz Tejada**

Revisión editorial:

**Berenice Flores, Irene Paiz**

Ilustración:

**Alejandro Rentería**

Diseño de portada:

**Arturo Delgado**

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 Ciudad de México

23 de enero de 2023

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

---

---

## Autores y colaboradores

---

### AUTOR

#### **Acad. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

Médico especialista en Medicina Interna, Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestro y Doctor en Ciencias por parte de la Facultad de Medicina de la UNAM. Posdoctorado y *Fellow* en Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el *Massachusetts General Hospital* y la Universidad de Harvard en Boston, EUA. Fundador y Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el Departamento de Gastroenterología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Posgrado de la Facultad de Medicina, UNAM. Tutor de Maestría y Doctorado en la Facultad de Medicina y Ciencias de la UNAM. Profesor Titular de la asignatura de Gastroenterología de Pregrado en la Universidad Panamericana. Investigador Nacional del SNI Nivel 3 por parte de CONACYT. Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México y de la *International Organization of Inflammatory Bowel Disease*. Fundador y primer Director General del Grupo Académico y de Investigación de Crohn y CUCI de México (GAICCUM). Fundador y primer Presidente de la *Pan American Crohn and Colitis Organization* (PANCCO).

*Capítulos 8, 9, 12*

## COLABORADORES

### **Dr. Manuel Barreiro de Acosta**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

*Capítulo 10*

### **Dra. Iria Bastón Rey**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

*Capítulo 10*

### **Dr. Francisco Bosques Padilla**

Instituto de Salud Digestiva, Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey. Hospital Universitario, Departamento de Gastroenterología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

*Capítulo 15*

### **Dra. Miriam Bragado Pascual, MD**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón,” Madrid.

*Capítulo 11*

### **Dra. Cristina Calviño Suárez**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

*Capítulo 10*

### **Dra. Azucena Isabel Casanova Lara**

Especialista en Gastroenterología, Endoscopia Gastrointestinal y Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Departamento de Endoscopia del HGR N° 17, IMSS. Cancún, Quintana Roo.

*Capítulo 3*

### **Dr. Jorge Luis de León Rendón**

Médico especialista en Coloproctología, Cirugía General y de Mínima Invasión. Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Diplomado en Fisiología Anorrectal y Piso Pélvico Posterior. Unidad de Fisiología Anorrectal y Piso Pélvico Posterior. Consulta de Atención Integral al Paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Coloproctología. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

*Capítulo 5*

**Dra. Obduaris Miguelina Díaz Espailat**

Internista–Gastroenteróloga. Especialista en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. República Dominicana.

*Capítulo 14*

**Dra. Rocío Ferreiro Iglesias**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, España.

*Capítulo 10*

**Dra. Gabriela Fonseca Camarillo**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

*Capítulo 2*

**Dr. Luis Garrido Treviño**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

*Capítulo 15*

**Dr. Fernando Gomollón**

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Zaragoza, España. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza. CIBERehd.

*Capítulo 7*

**Dra. Fabiola Maely González Ortiz**

Especialidad en Gastroenterología, Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Endoscopia Gastrointestinal. Clínica México, Piedras Negras, Coahuila, México.

*Capítulo 1*

**Dra. Andrea Monserrat Guillén Graf**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey.

*Capítulo 15*

**Dr. Jesús Gerardo López Gómez**

Gastroenterólogo. Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

*Capítulo 13*

**Dra. Raquel Yazmín López Pérez**

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.  
*Capítulo 12*

**Dr. Ignacio Marín Jiménez, MD, PhD**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Sección de Gastroenterología. Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario “Gregorio Marañón”, Madrid.  
*Capítulo 11*

**Dr. Samuel J. Martínez Domínguez**

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa”, Zaragoza, España. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza.  
*Capítulo 7*

**Dr. Manuel Alejandro Martínez Vázquez**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud, Monterrey, Nuevo León, México.  
*Capítulo 6*

**Dra. Laura Ofelia Olivares Guzmán**

Médico Internista, Gastroenterólogo. Posgrado en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Adscrita al Servicio de Gastroenterología y Endoscopia y Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud del Hospital Civil de Culiacán, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.  
*Capítulo 4*

**Dr. José Alberto Romero Lozanía**

Gastroenterólogo. Alta Especialidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.  
*Capítulo 13*

**Dra. Aitana Aurelie Valencia Sánchez**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud TecSalud, Monterrey, Nuevo León, México.  
*Capítulo 6*

---

---

# Contenido

---

<b>Prólogo</b> .....	<b>XI</b>
<i>Luis F. Uscanga D.</i>	
<b>Presentación</b> .....	<b>XIII</b>
<b>1. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> ...	<b>1</b>
<i>Fabiola Maely González Ortiz</i>	
<b>2. Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> ....	<b>17</b>
<i>Gabriela Fonseca Camarillo</i>	
<b>3. Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>29</b>
<i>Azucena Isabel Casanova Lara</i>	
<b>4. Tratamiento convencional de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>41</b>
<i>Laura Ofelia Olivares Guzmán</i>	
<b>5. Tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>63</b>
<i>Jorge Luis de León Rendón</i>	
<b>6. Terapia antifactor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>103</b>
<i>Aitana Aurelie Valencia Sánchez, Manuel Alejandro Martínez Vázquez</i>	
<b>7. Terapia antiintegrinas en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>147</b>
<i>Samuel J. Martínez Domínguez, Fernando Gomollón</i>	

---

<b>8. Terapia con ustekinumab en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>167</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>9. Tratamiento biológico antiinterleucina 23 en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>175</b>
<i>Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>10. Inhibidores de moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>183</b>
<i>Cristina Calviño Suárez, Iria Bastón Rey, Rocío Ferreiro Iglesias, Manuel Barreiro de Acosta</i>	
<b>11. Papel de los moduladores de los receptores de esfingosina en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>205</b>
<i>Miriam Bragado Pascual, Ignacio Marín Jiménez</i>	
<b>12. Manifestaciones extraintestinales en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>215</b>
<i>Raquel Yazmín López Pérez, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho</i>	
<b>13. Fertilidad y embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>235</b>
<i>Jesús Gerardo López Gómez, José Alberto Romero Lozanía</i>	
<b>14. Neoplasias en enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>257</b>
<i>Obduaris Miguelina Díaz Espaillat</i>	
<b>15. Infecciones oportunistas y vacunación en la enfermedad inflamatoria intestinal</b> .....	<b>271</b>
<i>Andrea Monserrat Guillén Graf, Luis Garrido Treviño, Francisco Bosques Padilla</i>	
<b>Índice alfabético</b> .....	<b>287</b>

---

---

## Prefacio

---

*Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*  
*Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología*

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) una serie de libros titulados *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* que se publicarán de manera mensual durante el año 2023 con el fin de actualizar los últimos desarrollos en el conocimiento para cada uno de los tópicos en la gastroenterología, la cual está conformada por un total de 11 obras, que son:

- Enfermedad inflamatoria intestinal.
- Avances en endoscopia terapéutica del aparato digestivo.
- Gastroenterología enfocada en pediatría.
- Principales procedimientos quirúrgicos.
- Cáncer de tubo digestivo, vías biliares y páncreas.
- Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal.
- Trasplante hepático: una guía práctica.
- Hepatología clínica.
- Nutrición y enfermedades gastrointestinales.
- Microbiota y microbiomaterapia en gastroenterología.
- Pancreatitis y neoplasias pancreáticas.

Esta serie de las *Clínicas Mexicanas de Gastroenterología* está desarrollada por expertos en cada una de las áreas de la gastroenterología y va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además, quiero mencionarles que el *slogan* de la Asociación Mexicana de Gastroenterología en el año 2023 de mi presidencia es “Academia y Ciencia”, en donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua y, por otro lado, la ciencia, que es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis a través del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Finalmente, agradezco a todos los editores invitados y autores a nivel nacional e internacional de las diferentes Clínicas por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en el desarrollo de esta serie de libros que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención diagnóstica y terapéutica oportuna, así como mejorarles su calidad de vida en cada uno de los padecimientos de la gastroenterología.

---

---

## Prólogo

---

*Luis F. Uscanga D.*

*Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México*

La Asociación Mexicana de Gastroenterología ofrece a sus asociados herramientas enfocadas en mantener la actualización médica continua. Estas herramientas, que pueden consultarse sin costo en la página electrónica de la Asociación, a la que pueden acceder personas no afiliadas a nuestra agrupación, incluyen guías de práctica clínica, consensos, artículos de posición, libros que compendian la participación de gastroenterólogos mexicanos y de otros países que han participado en las reuniones regionales o nacionales y, de manera más reciente, temas de la especialidad que se actualizan con regularidad. Las Clínicas Mexicanas de Gastroenterología se agregan a esta extensa lista de material educativo. Intentan, con un formato distinto, dar continuidad al proyecto inicial de las Clínicas de Gastroenterología de México que se inició en 2011 y que perdió continuidad dos años después de su nacimiento.

Esta nueva iniciativa, propuesta por el Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho durante su gestión como vicepresidente en 2022, y que se publicarán en 2023 cuando sea presidente de la Asociación, pretende incluir temas de actualidad de complejidad variable que, sin duda, ayudarán al gastroenterólogo en su práctica clínica cotidiana.

No es casualidad que el volumen que inaugura esta nueva aventura editorial sea *Enfermedad inflamatoria intestinal*. Independientemente de que Jesús Kazuo Yamamoto Furusho sea experto en el área y el promotor del proyecto, la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn han representado por años un importante reto de diagnóstico y tratamiento para el médico mexicano. Es a partir de estudios epidemiológicos coordinados por él mismo que podemos

dimensionar la importancia de la enfermedad inflamatoria en México y que una de sus primeras alumnas revisa de manera concreta en el primer capítulo del volumen 1 de las Clínicas Mexicanas de Gastroenterología. Completan el volumen 14 capítulos más en los que intervienen expertos de diferentes estados de la República Mexicana, España y la República Dominicana.

Si tuviera que elegir el aspecto más relevante de este volumen me inclinaría a pensar que es la revisión extensa y exhaustiva de las diferentes alternativas de tratamiento que han cambiado la historia de la enfermedad inflamatoria, sin menospreciar el impacto que el tratamiento convencional a base de aminosalicilatos e inmunosupresores pudiera tener en un país en el que la disponibilidad de los esquemas que actualmente se proponen es limitada.

Estoy seguro, porque conozco la capacidad de trabajo y organización de Jesús Kazuo, que las Clínicas Mexicanas de Gastroenterología serán un éxito, pero, sobre todo, que aportarán conocimiento fresco y medidas terapéuticas y de diagnóstico que utilizaremos en la atención de nuestros enfermos con colitis ulcerosa crónica idiopática y enfermedad de Crohn.

Agradezco al Dr. Yamamoto la oportunidad de dirigirme a través de estas líneas a todos mis colegas haciendo votos por que este proyecto tenga mejor suerte que el previo y que prevalezca como un compromiso de actualización de futuras administraciones de nuestra agrupación.

En alguna ocasión, a propósito de la presentación de un libro de la especialidad, comenté que concebir un proyecto como este debe llevar implícito el compromiso de la continuidad; esa debe ser la meta.

---

---

## Presentación

---

La Clínica Mexicana de Gastroenterología enfocada en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es la primera de una serie de 11 números; está conformada por 15 capítulos que se enfocan en los diversos temas en la EII, que van desde la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y los diversos tratamientos médicos como el convencional, terapia biológica como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa, inhibidores de integrinas, interleucinas, así como inhibidores de moléculas pequeñas y moduladores de esfingosinas, además del tratamiento quirúrgico y otros temas como las manifestaciones extraintestinales, fertilidad, embarazo, vacunación, neoplasias e infecciones oportunistas que pueden llegar a desarrollar los pacientes con EII.

Esta Clínica se realizó con el esfuerzo conjunto de numerosos expertos en el área de EII a nivel nacional e internacional. Está enfocada para la actualización de nuestros socios de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, así como también otras áreas como cirujanos, endoscopistas, internistas, nutriólogos y médicos de primer contacto.



*A todos los autores, por su enorme esfuerzo y el tiempo  
dedicado para el desarrollo de esta obra.*

*A la Asociación Mexicana de Gastroenterología, por todo su apoyo para  
proporcionar herramientas de educación médica continua a nuestros socios.*



---

# Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Fabiola Maely González Ortiz*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal de etiología desconocida que presentan un aumento de la expresión de mediadores proinflamatorios e infiltración celular a nivel tisular como consecuencia de una respuesta inmunitaria inadecuada que ocurre en los pacientes genéticamente susceptibles, resultado de una interacción compleja entre los factores ambientales, microbianos e inmunitarios.<sup>1,2</sup> Los principales subtipos de la EII son la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Estas enfermedades pueden tener características similares que a nivel histopatológico no es posible distinguir, pero pueden diferir entre sí lo suficiente para considerarlas entidades independientes.<sup>3,4</sup>

La EC se caracteriza por un compromiso inflamatorio discontinuo y transmural que puede afectar cualquier segmento del tubo digestivo, pudiendo evolucionar incluso con estenosis luminal o con la formación de abscesos o fístulas.<sup>5</sup> La CUCI es un proceso inflamatorio confinado a la mucosa y la submucosa del colon, con un gradiente de compromiso característico que es mayor de sentido distal a proximal y tiene extensión variable.<sup>6</sup> La EII es una enfermedad crónica de evolución incierta. Se puede presentar como episodios únicos de diferente gravedad, seguir un curso prolongado con exacerbaciones y remisiones, o bien presentar sintomatología persistente.<sup>7</sup>

Los diferentes trabajos que han reportado la epidemiología de esta enfermedad a nivel local han servido para continuar realizando estudios en los que se han

identificado mutaciones genéticas que se asocian a susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad, así como diferentes factores de riesgo ambientales que pudieran influir en la expresión de la enfermedad; aunque ha sido un trabajo arduo en poblaciones consideradas con baja prevalencia de la enfermedad, se están realizando diversos trabajos de investigación para conocer el comportamiento de la EII en los distintos países.<sup>8</sup>

## **INCIDENCIA Y PREVALENCIA**

### **América del Norte, Europa y Oceanía**

La tasa de incidencia de CUCI y EC varía en todo el mundo entre 0.5 y 24.5/100 000 habitantes y de 0.1 a 16/100 000 habitantes, respectivamente.<sup>6</sup> Las tasas más altas se reportan en los países con un mayor desarrollo industrial y predominio de raza caucásica; en la Europa del Norte hay 11.8 y en Europa del Sur 8.7 casos de CUCI por cada 100 000 habitantes y 6.3 y 3.2 casos de EC por cada 100 000 habitantes.<sup>9</sup> En Francia la incidencia de EC fue mayor en el norte y la de CUCI igual en el norte y el sur. De 1988 a 2008 la incidencia de CUCI reportada fue de 5 113 casos, la de EC fue de 8 071 y la colitis indeterminada fue de 591 casos.<sup>10</sup> Al igual que en Europa, es más común en Canadá y el norte de EUA (19.2 casos de CUCI y 20.2 de EC por cada 100 000 habitantes).<sup>11</sup> Históricamente se ha descrito un gradiente geográfico de norte a sur; sin embargo, una de las incidencias más altas de EC en EUA ha sido reportada en Georgia; por otro lado, en el norte de Canadá hay una baja incidencia, en comparación con el sur de Canadá, debido quizá a la presencia de aborígenes en el norte de Canadá, un grupo étnico en el que no se ha reportado la presencia de EII.<sup>12,13</sup>

Es destacable señalar que Europa Oriental ha experimentado un aumento rápido de la incidencia y la prevalencia de EII, por lo que algunos países han llegado a alcanzar la incidencia de los países del norte de Europa o de EUA. Un estudio prospectivo de una cohorte de 31 centros europeos demostró un gradiente oeste–este de 2:1 en la incidencia de EII en Europa, con las islas Faroe el primer lugar de incidencia.<sup>14</sup> En Europa se reporta una prevalencia de CUCI de 505 personas/año y de EC de 322 personas/año. En América del Norte se ha reportado CUCI en 249 personas/año y de EC en 319 personas/año.<sup>15</sup>

En Nueva Zelanda se ha reportado una mayor cantidad de EC por habitante, 16.5, y 12 en CUCI por cada 100 000 habitantes.<sup>16,17</sup>

### **Asia, África y Medio Oriente**

Hace algunos años se describían incidencias muy bajas de EII en zonas como

Asia y los países en vías de desarrollo. Sin embargo, actualmente se ha observado en estas zonas una tendencia al alza.<sup>18</sup> En las décadas de 1980 y 1990 Asia tenía una proporción mucho mayor de CUCI respecto a la EC. En Japón la incidencia de CUCI en 1991 fue de 18.12 por cada 100 000 habitantes y la de EC de 5.8 por cada 100 000 habitantes, pero en 2000 la incidencia de EC aumentó, con una tasa de prevalencia de CUCI de 18.1/100 000 habitantes por año y de EC de 5.8/100 000 habitantes por año.<sup>19</sup> La incidencia de EC reportada en 2005 en Corea fue de 11.24/100 000 habitantes y la de CUCI fue de 30.8/100 000 habitantes; la prevalencia de CUCI fue de 30.87 (intervalo de confianza [IC] 95% de 27.4 a 34.2) y la de EC de 11.24 (IC 95% de 9.2 a 13.1).<sup>20</sup> En Hong Kong la incidencia de CUCI fue de 1.2 y la de EC de 1.0 por cada 100 000 habitantes.<sup>21,22</sup> En China una revisión sistemática de cohortes de personas hospitalizadas entre 1950 y 2002 estimó una incidencia y una prevalencia de EC de 0.3/100 000 y de 1.4/100 000, respectivamente.<sup>23</sup> En India la prevalencia de CUCI en la población de Punjab ha sido de 44/100 000 y la incidencia de 6/100 000.<sup>24</sup>

En áreas de incidencia emergente, como Asia, existe un predominio de EC en los hombres; la distribución por sexo es más homogénea en la CUCI. La edad de diagnóstico en Asia es levemente mayor que en los países de Europa y rara vez se describe un segundo pico de incidencia.<sup>24</sup>

Por otro lado, se ha demostrado que la migración de lugares de baja prevalencia de EII a lugares de prevalencia mayor aumenta el riesgo de esos migrantes de presentar EII. En un estudio se observó que un grupo de niños que migraron de Asia del Sur a Columbia Británica presentaron una incidencia de EII incluso mayor que el resto de la población pediátrica de esa entidad.<sup>25</sup>

La edad en la que se migra también tendría un impacto en el desarrollo de EII, siendo mayor el riesgo para las personas que migran en edades precoces a zonas de mayor prevalencia. Un estudio demostró que los migrantes de España a otros países tenían un riesgo mayor de EII cuando la migración era hacia países de Europa Occidental (razón de momios [OR, por sus siglas en inglés] 1.91; IC 95% de 1.07 a 3.47), no así cuando era hacia Latinoamérica (OR 1.48; IC 95% de 0.67 a 3.27).<sup>26</sup>

Hay reportes que señalan que las poblaciones de Asia del Sur que migran a Reino Unido tienen un mayor riesgo de desarrollar CUCI que la población residente (17/100 000 vs. 7/100 000).<sup>27</sup> Existe una alta prevalencia de EII en la población judía; en los residentes fuera de Israel la prevalencia de EII se mantiene más alta que en la población no judía. Cuando la prevalencia es alta en toda la población local (como en Malmo, Suecia), es mayor en la población judía que vive en esa zona, en comparación con la que reside en zonas de más baja prevalencia de EII.<sup>28</sup>

Esta evidencia refuerza la importancia que pueden estar jugando los factores ambientales en el desarrollo de la EII, debido quizá a la interrelación de la predis-

posición genética con la exposición ambiental a factores de riesgo relacionados con esta enfermedad.

La EII es una enfermedad global del siglo XXI; en 2017 se publicó un estudio cuyo objetivo fue evaluar la incidencia y la prevalencia cambiantes de la enfermedad inflamatoria intestinal en todo el mundo. Se realizaron búsquedas en MEDLINE y Embase desde 1990 hasta 2016 para identificar estudios poblacionales observacionales que informaran la incidencia o la prevalencia de la EC o la CUCI, y se incluyeron un total de 119 estudios para la incidencia y la prevalencia, y 69 estudios de la enfermedad de Crohn y la CUCI; se utilizaron análisis de tendencias temporales para informar las alteraciones como un cambio porcentual anual con un IC de 95%. Los valores de prevalencia notificados más elevados se registraron en Europa (colitis ulcerosa 505 casos/100 000 en Noruega y enfermedad de Crohn 322 casos/100 000 en Alemania) y América del Norte (CUCI 286 casos/100 000 en EUA y enfermedad de Crohn 319 casos/100 000 en Canadá). La prevalencia de la EII excedió 0.3% en América del Norte, Oceanía y muchos países de Europa. En general 16 (72.7%) de 22 estudios acerca de la enfermedad de Crohn y 15 (83.3%) de 18 estudios acerca de la CUCI informaron una incidencia estable o decreciente de enfermedad inflamatoria intestinal en América del Norte y Europa. Desde 1990 la incidencia ha ido en aumento en los países recientemente industrializados de África, Asia y América del Sur, como Brasil.<sup>29</sup>

## **Enfermedad inflamatoria intestinal en Latinoamérica**

A pesar de las pocas publicaciones, algunos estudios han reportado un crecimiento de la frecuencia de la EC y la CUCI a pesar de su baja incidencia.<sup>30</sup>

En una región de Brasil se describió un aumento del número de casos de EII de 1.53 casos/100 000 habitantes a 12.8 casos/100 000 en 25 años. En este estudio hubo un predominio de pacientes con CUCI vs. EC menores de 40 años de edad, con mestizaje racial y bajo nivel de ingreso económico.<sup>31</sup>

En Chile dos estudios han descrito un aumento de los casos de EII en los últimos años. Simian y col. describieron el aumento sostenido de casos en un programa de atención a pacientes con EII en un centro hospitalario privado. Existe una marcada superioridad del número de pacientes con CUCI, en comparación con EC en la cohorte evaluada, con una razón CUCI/EC = 2.5.<sup>32</sup>

En México un estudio publicado en 2009 por Yamamoto Furusho, en el que se analizó la epidemiología de la CUCI en México de 1987 a 2006, encontró que la media de casos nuevos se incrementó de 28.8 en el periodo de 1987 a 1996 a 76.1 en el lapso de 1997 a 2006. La incidencia se incrementó 2.6 veces.<sup>33</sup> Por otro lado, en un estudio publicado en 2011 por Bosques Padilla y col. se encontró que en 2004, 2005, 2006, 2007 y 2008 la tasa ajustada al número de ingresos al servi-

cio de medicina interna por año fue de 2.3, 2.6, 3.0, 3.6 y 4.1/1 000 ingresos, respectivamente, en un hospital del noroeste de México.<sup>34</sup>

En 2017 se inició en México el primer estudio multicéntrico nacional de pacientes con EII (EPIMEX-IBD), que contó con la participación de gastroenterólogos y coloproctólogos de 32 estados del país que recolectaron los datos sociodemográficos de pacientes con EII. Se reclutaron 885 pacientes: 757 (85.3%) con CUCI, 122 (13.8%) con EC y seis (0.7%) con colitis indeterminada. La extensión más frecuente de la CUCI es la pancolitis (53.5%) y la de la EC es colónica (40.2%); diversas variables sociodemográficas y clínicas se encontraron asociadas a distintos desenlaces en los pacientes mexicanos con EII.<sup>35</sup>

En 2019 se publicó el primer estudio en México que reportó la incidencia y la prevalencia de la EII; incluyó un total de 2 645 pacientes, de los cuales 78.3% (2 073) padecían CUCI, 18.9% (501) EC y 2.7% (1 253) colitis indeterminada. La incidencia calculada para EII es de 0.21% (IC 95% de 0.18 a 0.23), para CUCI es de 0.16% (IC 95% de 0.14 a 0.18) y para EC es de 0.04% (IC 95% de 0.03 a 0.05) por cada 100 000 personas. La prevalencia de EII reportada fue de 1.83 (de 1.75 a 1.90) casos por cada 100 000 personas.<sup>36</sup>

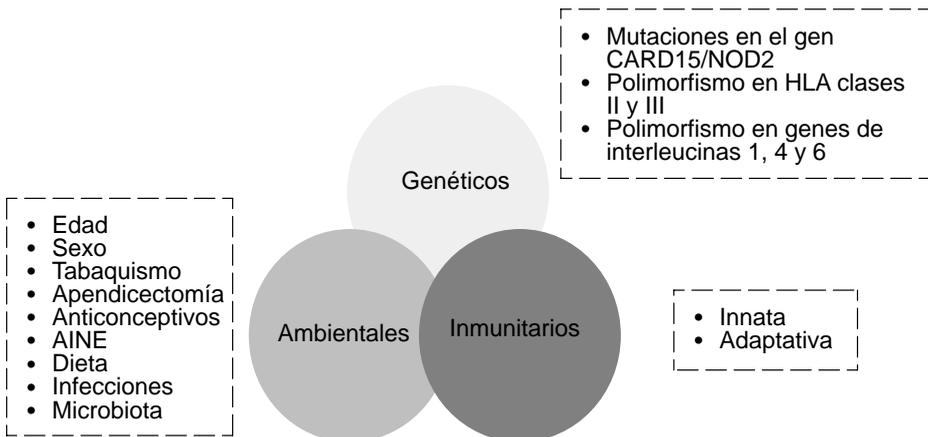
## **FACTORES DE RIESGO**

La etiología de la EII se desconoce, pero se ha demostrado que la presencia de esta enfermedad es producto de la interacción de factores genéticos y ambientales que pueden desarrollar inflamación persistente de la mucosa por pérdida de la tolerancia inmunitaria.<sup>2</sup>

Actualmente diversas líneas de investigación de las vías identificadas en el desarrollo de la EII se centran en el reconocimiento y la respuesta a los patógenos intestinales en el mantenimiento de la homeostasis, además de la pérdida de la tolerancia a la microbiota comensal como factor principal en la patogenia<sup>37</sup> (figura 1-1).

### **Susceptibilidad genética**

La EII resulta de una interacción entre los factores que finalmente influyen a un huésped genéticamente susceptible. En los estudios de gemelos se ha observado una concordancia de 40 a 50% de EC, inclusive en los gemelos monocigotos. De este hecho se derivan dos observaciones: los factores ambientales siguen siendo determinantes en la patogenia de la EII, pero los factores genéticos tienen un papel importante en el inicio de la enfermedad. En 2001 se describió la primera



**Figura 1–1.** Factores de riesgo en la enfermedad inflamatoria intestinal. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

región de asociación genética de la EII, localizada en el cromosoma 161.<sup>38</sup> En este cromosoma se encuentra el gen que codifica la proteína NOD2 (*nucleotide oligomerization domain 2*), con tres polimorfismos posibles. La heterocigosidad confiere un riesgo modesto de EC (de dos a cuatro veces el riesgo), pero dos o más alelos confieren un riesgo de 20 a 40 veces.

La proteína NOD2, también conocida como dominio reclutador de caspasa 15 (CARD15), es un receptor de reconocimiento de patrones, expresado principalmente en las células del sistema inmunitario innato y en las células epiteliales intestinales.<sup>39</sup>

De 10 a 25% de los pacientes con EII tienen un familiar de primer grado con EC o CUCI.<sup>40</sup> En un estudio de más de 20 000 pacientes con EC se identificaron 71 genes o *loci* asociados al desarrollo de EC. La población caucásica tiene relación con los genes CD28, TNFRSF1A, CTLA4, IRF4, PRKCQ, UBASH3A, NFKBIZ, CD44, ZEB2, ZNF366, TSPAN32, CD27 y CCL20, en comparación con la población asiática.

Otro de los genes implicados en la predisposición a EC en las poblaciones japonesa y caucásica es el gen TNFSF15, que pertenece a la superfamilia de genes del factor de necrosis tumoral, localizado en el cromosoma 9q3. La mutación en el gen NOD2 disminuye la producción de defensinas, aumenta las bacterias adheridas a la mucosa del íleon y disminuye la producción de IL–10. Se ha evaluado la participación de *Helicobacter pylori* y varios polimorfismos genéticos en la población mexicana; los pacientes homocigotos para interleucina (IL) 10–592A o IL–10–1082A tienen menor incidencia de EII. Los pacientes heterocigotos en IL–10–1082 tienen mayor incidencia de EII.<sup>41</sup>

## Edad

Respecto a la edad de presentación, la incidencia más alta se ha descrito entre la segunda y la cuarta décadas de la vida, con una edad mediana de presentación levemente más alta para CUCI respecto a la EC.<sup>42</sup> Los estudios clásicos describieron una distribución bimodal con las incidencias más altas entre los 20 y los 39 años y otro pico a los 60 años de edad. Sin embargo, este segundo pico no se describe en ningún estudio reciente. En un estudio con dos cohortes de EUA no se demostró una asociación significativa del inicio de la enfermedad en la edad adulta con el hecho de haber sido lactante, tener bajo peso al nacer o haber nacido de manera prematura.<sup>43</sup>

## Sexo

Respecto a la incidencia y la prevalencia en la edad pediátrica, una revisión sistemática reciente describió que las incidencias mayores se observan en los países industrializados de América del Norte y Europa Occidental, con un predominio de EC en los niños y de CUCI en las niñas.<sup>44</sup>

Un estudio de Ontario, Canadá, observó que en los pacientes con EC diagnosticada en edades más tempranas por grupo etario de cinco a nueve años y de 10 a 14 años había predominio en los hombres; sin embargo, se equiparó en ambos sexos en el grupo de 15 a 17 años de edad.<sup>45</sup> Existe una tendencia a que los hombres con EII sean diagnosticados de manera tardía respecto a las mujeres, especialmente los que tienen CUCI.<sup>46</sup>

## Microbiota intestinal

La microbiota intestinal se ha compuesto de cuatro familias de bacterias: *Bacteroidetes*, *Firmicutes* y *Proteobacteria* y *Actinobacteria* en menor medida.<sup>47</sup> La concentración de microbios aumenta del estómago hacia el colon, donde está la mayor densidad bacteriana. Estas bacterias tienen múltiples funciones que involucran el sistema inmunitario asociado a las mucosas y la resistencia a la colonización contra especies patógenas, como *Clostridium difficile*. La EII ha mostrado cambios drásticos en la microbiota; los más importantes son la disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, y el aumento de gammaproteobacterias. La alfa diversidad, o número total de especies, está disminuida en la EII activa.<sup>48</sup>

## Dieta

La dieta es uno de los factores más importantes en el microambiente intestinal normal, por lo que tiene un impacto en la composición microbiana y su función,

la barrera intestinal y la inmunidad del hospedero. Las alteraciones en los grupos de alimentos específicos pueden tener efectos de largo alcance. En los estudios murinos, por ejemplo, la deprivación de fibra causa un cambio de especies de microbiota que consume la capa de *mucus* intraluminal, causando una depleción de ésta y la subsiguiente presencia de disrupción de la barrera mucosa, activación inmunitaria y daño tisular.<sup>49</sup>

El progreso en el conocimiento de la microbiota y su relación con la EII ha dejado al descubierto que la dieta puede tener un impacto en la composición y la interacción de la microbiota en los pacientes con EII. Los estudios clínicos pediátricos no controlados han demostrado que los cambios en la forma de alimentación, como la nutrición enteral exclusiva y las dietas de exclusión desarrolladas recientemente, pueden ser potentes herramientas para la inducción de la remisión al inicio de la enfermedad en los pacientes que no responden al tratamiento biológico, como una terapia para las complicaciones de la enfermedad y para reducir los requerimientos de cirugía.<sup>50</sup>

Los diferentes patrones dietarios resultan en diferencias marcadas en las comunidades microbianas intestinales y pueden explicar una diferencia epidemiológica de la EII en el mundo; la dieta en los países de África tiene un distinto perfil de microbiota, en comparación con una dieta occidental baja en fibra y alta en proteína y grasa.<sup>51</sup> Se ha reportado una disbiosis más prominente en la EC.<sup>52</sup>

Si bien algunos antígenos de los alimentos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria asociada al desarrollo de EII, hasta ahora no se han identificado antígenos específicos.

## **Actividad física**

La realización de actividad física se ha relacionado con una disminución del riesgo de enfermedad en la EC. Un estudio con pacientes pediátricos con EII encontró una menor actividad física y una disminución de la masa corporal, con efectos a largo plazo en la salud, el bienestar y la calidad de vida.<sup>53</sup>

## **Medicamentos**

Entre los fármacos relacionados con el desarrollo de actividad de la EII están los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que pueden afectar la interacción de la microbiota intestinal con las células del sistema inmunitario de la mucosa intestinal y alterar la agregación plaquetaria, la liberación de mediadores de inflamación y la respuesta microvascular. Los AINE pueden exacerbar los síntomas en la EII hasta en 25% de los pacientes.<sup>54</sup> Se ha reportado que el uso de AINE y no

de Aspirina® al menos 15 días al mes aumenta el riesgo de EII en 7 casos/100 000 personas/año en la CUCI y en 6 casos/100 000 personas/año en la EC.<sup>55</sup> Sin embargo, hay estudios en los que no se han reportado recaídas con el uso de AINE en los pacientes con EII. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no han demostrado un aumento del riesgo de recaída en la EII.<sup>56</sup>

El uso de isotretinoína en el tratamiento del acné vulgar se ha relacionado con EII, pero los resultados son controversiales.<sup>57</sup>

El uso de anticonceptivos orales y de terapia hormonal sustitutiva puede predisponer al desarrollo de EII por efectos trombóticos en la microvasculatura, sobre todo al desarrollo de EC; sin embargo, los anticonceptivos no influyen en la presencia de recaída cuando ya está establecida la EC.<sup>58</sup>

## Infecciones

Clásicamente se ha mencionado la teoría de la higiene relacionada con la presencia de EII, en la que existe una mayor tasa de EII asociada a mayor limpieza del paciente en su entorno.<sup>59</sup> Otros estudios han reportado que sufrir un evento de gastroenteritis infecciosa es un factor que incrementa el riesgo de desarrollar EII.<sup>60</sup> Entre los agentes bacterianos y virales se han reportado micobacterias, especies de *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium*, clamidias y algunos virus —como herpes y rotavirus—, pero ninguno de ellos ha demostrado ser un factor real y exclusivamente patógeno relacionado con el desarrollo de la EII.<sup>61</sup>

## Antibioticoterapia

El uso de antibióticos, excepto las penicilinas, se asoció a un mayor riesgo de EII, quizá por alteración de la microbiota intestinal, en especial con metronidazol y fluoroquinolonas.<sup>62</sup> El uso de antibióticos durante el primer año de vida incrementa cinco veces el riesgo de desarrollar EII.<sup>63</sup>

## VACUNACIÓN

Un estudio en Manitoba incluyó a 951 niños y no encontró un mayor riesgo de EII después de la aplicación de vacunas propias de la infancia (poliomielitis, difteria, tétanos, rubéola y parotiditis).<sup>64</sup> Un estudio en Copenhague realizado entre 2003 y 2004 reportó que los pacientes con vacunación contra la tos ferina y la poliomielitis tuvieron una mayor probabilidad de desarrollar EII, además de

reportar un aumento de las probabilidades de CUCI después de la infección por sarampión.<sup>65</sup>

## **Tabaco y enfermedad inflamatoria intestinal**

El tabaquismo se considera uno de los factores más significativos que alteran el curso de la EII. Pese a que el tabaco es protector en la CUCI, empeora muchos aspectos de la EC.<sup>66</sup> La nicotina y el tabaco pueden afectar la mucosa del colon porque alteran el tono muscular, afectando la permeabilidad intestinal y la microvasculatura.<sup>67</sup> El humo inhalado modula el microbioma intestinal.<sup>68</sup> Se ha reportado un incremento de los *phyllum Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Bacteroides* y *Prevotella*. Por otro lado, los *phyllum Actinobacteria*, *Firmicutes*, bifidobacterias y lactococos disminuyeron.<sup>69</sup>

Además el tabaquismo puede afectar las vías de la inmunidad innata. En un estudio se demostró un aumento de la autofagia de los enterocitos como respuesta al daño oxidativo asociado al tabaco.<sup>70</sup>

En la CUCI el tabaquismo se considera un factor protector; las personas que llevan más de dos años sin fumar tienen mayor riesgo de CUCI que los que nunca han fumado, con una persistencia del riesgo durante 20 años. Se sabe que el tabaquismo se asocia a un mayor riesgo de EC y recaídas.<sup>71</sup> Los parches de nicotina en el tratamiento de la CUCI de leve a moderada no han mostrado mejoría de la enfermedad.<sup>72,73</sup>

## **Apendicectomía**

Se ha descrito la apendicectomía pudiera proteger contra el desarrollo de CUCI, pero también se ha sugerido que el riesgo de desarrollar EC aumenta después de la apendicectomía.<sup>72,74</sup>

## **Trastornos del estado de ánimo y del sueño**

La EII debe ser reconocida como una enfermedad con afectación biopsicosocial; el estrés, la ansiedad y la depresión relacionados con los periodos de actividad de la enfermedad y la presencia de sintomatología persistente pueden tener un papel en la exacerbación de la sintomatología por probable activación del sistema nervioso entérico y la producción de citocinas proinflamatorias.<sup>76</sup> Los trastornos del ciclo sueño–vigilia influyen en la función del sistema inmunitario. Se ha reportado una disminución del sueño, el insomnio y las horas de sueño, y un mayor riesgo de incidencia de CUCI y recaídas de la enfermedad.<sup>77,78</sup>

## CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los datos epidemiológicos, genéticos e inmunitarios, se puede concluir que la CUCI y la EC son enfermedades heterogéneas de etiología multifactorial, en las que los factores hereditarios (genéticos) y ambientales interactúan para expresar la enfermedad. La investigación actual de nuevos factores de riesgo y su interacción en un individuo genéticamente susceptible darán más información para poder modificar el comportamiento de la enfermedad y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## REFERENCIAS

1. **Mowat C, Cole A, Windsor A et al.:** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
2. **Loftus EV Jr:** Clinical epidemiology in inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126(2004):1504–1517.
3. **Bernstein C, Fried M, Krabshuis JH et al.:** World Gastroenterology practice guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:112–124.
4. **Jasper J, Haar C, Kuipers E et al.:** The cell biology of the intestinal epithelium and its relation to inflammatory bowel disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2013;45:798–806.
5. **Assche GV, Dignass A, Panes J et al.:** Second European evidence–based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:7–27.
6. **Dignass A, Eliakim R, Magro F et al.:** Second European evidence–based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:1–26.
7. **Rosenstiel P, Sina C, Franke A et al.:** Towards a molecular risk map—recent advances on the etiology of inflammatory bowel disease. *Sem Immunol* 2009;21:334–345.
8. **Shanahan F, Bernstein CN:** The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:301–305.
9. **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al.:** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel disease with time, bases on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142:46–54.
10. **Sicilia B:** Epidemiología, diagnóstico complicaciones y cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(Supl 1):51–56.
11. **Sonnenberg A:** Demographic characteristics of hospitalized IBD patients. *Dig Dis Sci* 2009;54:2449–2455.
12. **Ogunbi SO, Ransom JA, Sullivan K, Schoen BT, Gold B:** Inflammatory bowel disease in African–American children living in Georgia. *J Pediatr* 1998;133:103–107.
13. **Blanchard JF, Bernstein CN, Wajda A, Rawsthorne P:** Small–area variations and socio-demographic correlates for the incidence of Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Am J Epidemiol* 2001;154:328–335.
14. **Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z, Lakatos PL:** New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Dig Liver Dis* 2013;45(4):269–276.
15. **Burisch J, Pedersen N, Ukoviavka S et al.:** East–West gradient in the incidence of inflam-

- matory bowel disease in Europe: the ECCOEpiCom inception cohort. *Gut* 2014;63(4):588–597.
16. **Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ et al.:** Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553–1559.
  17. **Ananthakrishnan AN:** Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(4):205–217.
  18. **Bernstein CN, Shanahan F:** Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008;57:1185–1191.
  19. **Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, Yang SK:** An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167–3182.
  20. **Yang SK, Yun S, Kim JH et al.:** Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa–Kangdong district, Seoul, Korea, 1986–2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(4):542–549.
  21. **Sood A, Midha V:** Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J Gastroenterol* 2007;285–289.
  22. **Ouyang Q, Tandon R, Goh KL et al.:** Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia–Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1772–1782.
  23. **Sood A, Midha V, Sood N, Bhatia AS, Avasthi G:** Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India. *Gut* 2003;52:1587–1590,1986–1997.
  24. **Prideaux L, Kamm MA, de Cruz PP, Chan FK, Ng SC:** Inflammatory bowel disease in Asia: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:1266–1280.
  25. **Pinsk V, Lemberg DA, Grewal K, Barker CC, Schreiber RA et al.:** Inflammatory bowel disease in the South Asian pediatric population of British Columbia. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1077–1083.
  26. **Barreiro de Acosta M, Álvarez CA, Souto R et al.:** Emigration to western industrialized countries: a risk factor for developing inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:566–569.
  27. **Probert CS, Jayanthi V, Pinder D, Wicks AC, Mayberry JF:** Epidemiological study of ulcerative proctocolitis in Indian migrants and the indigenous population of Leicestershire. *Gut* 1992;33:687–693.
  28. **Gilat T, Hachoen D, Lilos P, Langman MJ:** Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn’s disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009–1024.
  29. **Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al.:** Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21<sup>st</sup> century: a systematic review of population–based studies. *Lancet* 2017;23:390.
  30. **Simian D, Fluxá D, Flores L et al.:** Inflammatory bowel disease: a descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016;22(22):5267–5275.
  31. **Parente JM, Coy CS, Campelo V et al.:** Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol* 2015;21(4):1197–1120.
  32. **Simian D, Fluxá D, Flores L et al.:** Inflammatory bowel disease: a descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol* 2016;22(22):5267–5275.
  33. **Yamamoto FJK:** Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico. A single hospital–based study in a 20–year period (1987–2006). *J Clin Gastroenterol* 2009;43:221–224.
  34. **Bosques PJE, Sandoval GER, Martínez VMA et al.:** Epidemiología y características clínicas de la colitis ulcerosa crónica idiopática en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76:34–43.

35. **Toledo MJJ, Sarmiento AA, Bozada GKE et al.:** Estudio multicéntrico nacional de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: (EPIMEX –IBD). *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(Supl 2):6.
36. **Yamamoto FJK, Sarmiento AA, Toledo MJJ:** Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000–2017). *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27):e16291.
37. **Gevers D, Knight R:** The Human Microbiome Project Consortium: structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207–214.
38. **Hugot JP, Laurent PP, Gower RC et al.:** Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821–823.
39. **Yamamoto S, Ma X:** Role of Nod2 in the development of Crohn's disease. *Microbes Infect* 2009;11(12):912–918.
40. **Peeters M, Nevens H, Baert F et al.:** Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597.
41. **Garza GE, Pérez PGI, Mendoza ISI et al.:** Genetic risk factors for inflammatory bowel disease in a North–Eastern Mexican population. *Int Immunogenet* 2010;355–359.
42. **Zvidi I, Hazazi R, Birkenfeld S, Niv Y:** The prevalence of Crohn's disease in Israel: a 20-year survey. *Dig Dis Sci* 2009;54:848–852.
43. **Khalili H, Ananthakrishnan AN, Higuchi LM et al.:** Early life factors and risk of inflammatory bowel disease in adulthood. *Inflamm Bowel Dis* 2013;542–547.
44. **Sykora J, Pomahacová R, Kreslová M, Cvalínová D, Stych P et al.:** Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2018;24(25):2741–2763.
45. **Benchimol EI, Guttman A, Griffiths AM et al.:** Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: evidence from health administrative data. *Gut* 2009;58:1490–1497.
46. **Podolsky DK:** Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347(6):417–429.
47. **Gevers D, Knight R,** The Human Microbiome Project Consortium: Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 2012;486(7402):207–214.
48. **Olszak T, An D, Zeissig S, Pinilla VM, et al.:** Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science* 2012;336(6080):489–493.
49. **Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, Kamada N et al.:** A dietary fiber-deprived gut microbiota degrades the colonic mucus barrier and enhances pathogen susceptibility. *Cell* 2016;167(5).
50. **Levine A, Boneh RS, Wine E et al.:** Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2018;67(9):1726–1738.
51. **De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M et al.:** Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and Rural Africa. *Proc Natl Acad Sci EUA* 2010;107(33):14691–14696.
52. **Pascal V, Pozuelo M, Borrueal N, Casellas F et al.:** A microbial signature for Crohn's disease. *Gut* 2017;66(5):813–822.
53. **Werkstter KJ, Ulrich J, Schatz SB:** Lean body mass, physical activity and quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease and in healthy controls. *J Crohns Colitis* 2012;665–673.
54. **Chan SS:** Aspirin in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a European prospective cohort study. *Gastroenterology* 2010;138.
55. **Tekeuchi K, Smale S, Premchand P et al.:** Prevalence and mechanism of nonsteroidal and

- anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;196.
56. **Dominitz JA, Koepsell TD, Boyko EJ:** Association between analgesic use and inflammatory bowel disease (IBD) flares: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2000;118 (4).
  57. **Etminan M, Bird ST, Delaney JA et al.:** Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested-case-control study and meta-analysis of published and unpublished data. *JAMA Dermatol* 2013;7:149-216.
  58. **Khalili HLM, Ananthakrishnan AN et al.:** Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012;143:1199.
  59. **Sood A, Midha V:** Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J Gastroenterol* 2007;26(6):285-289.
  60. **Ruidómez A, García RLA, Panés J:** Risk of irritable bowel syndrome after an episode of bacterial gastroenteritis in general practice: influence of comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;465-469.
  61. **Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN:** Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 2133.
  62. **Kondamudi PK, Malayandi R, Eaga C et al.:** Drugs as causative agents and therapeutic agents in inflammatory bowel disease. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2013;3(5):289-296.
  63. **Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN:** Antibiotic prescriptions in the first year of life increases the risk of pediatric inflammatory bowel disease: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2010:138.
  64. **Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN:** Early childhood immunizations are not associated with pediatric IBD: a population-based analysis. *Gastroenterology* 2012;142.
  65. **Stenbaek HT, Jess T, Vind I et al.:** Environmental factors in inflammatory bowel disease: a case-control study based on a Danish inception cohort. *J Crohns Colitis* 2011;5:577-584.
  66. **Birrenbach T, Böcker U:** Inflammatory bowel disease and smoking. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(6):848-859.
  67. **Higuchi LM, Khalili H, Chan AT et al.:** A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1399.
  68. **Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter Minder E, Rehman A et al.:** Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS ONE* 2013;8(3).
  69. **Savin Z, Kivity S, Yonath H, Yehuda S:** Smoking and the intestinal microbiome. *Arch Microbiol* 2018;200(5):677-684.
  70. **Verschuere S, Allais L, Bracke KR, Lippens S et al.:** Cigarette smoke and the terminal ileum: increased autophagy in murine follicle-associated epithelium and Peyer's patches. *Histochem Cell Biol* 2011;137(3):293-301.
  71. **Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F et al.:** Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113.
  72. **Sandborn WJ, Tremaine WJ, Offord KP et al.:** Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;124:364.
  73. **Suhail S, Mahid K, Minor S et al.:** Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;1462-1471.
  74. **Anderson RE, Ekblom A:** Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001;345:223.

75. **Kaplan GG, Jackson T, Sands BE et al.:** The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2925.
76. **Li J, Norgard B, Prechet DH et al.:** Psychological stress and inflammatory bowel disease: a follow-up study in parents who lost a child in Denmark. *Am J Gastroenterol* 2004;99: 1129.
77. **Sobezak M, Fabisiak A, Murawska N et al.:** Current overview of extrinsic and intrinsic factors in etiology and progression of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Rep* 2014; 66:766-775.
78. **Ali T, Madhoun MF, Err WC et al.:** Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19:2440.



---

## **Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal**

---

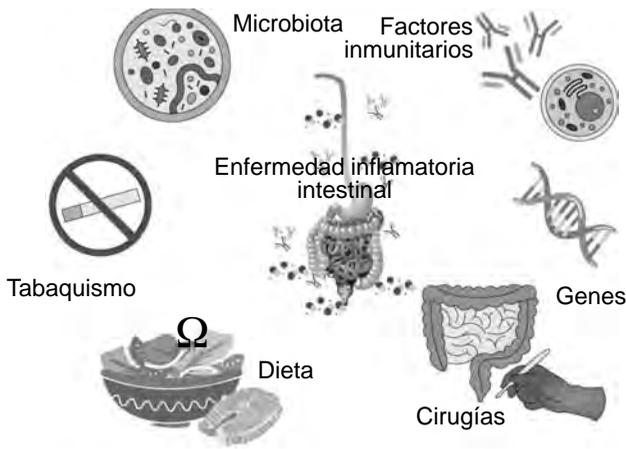
*Gabriela Fonseca Camarillo*

### **RESUMEN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), las cuales se caracterizan por periodos de activación y remisión impredecibles. El grado de discapacidad, la alteración de la calidad de vida de los pacientes y el alto costo del tratamiento son algunos de los retos que se enfrentan en la actualidad. La etiopatogenia de la EII se desconoce, pero se han descrito factores de riesgo en su desarrollo que incluyen alteraciones del sistema inmunitario, predisposición genética y factores ambientales (dieta, tabaquismo, sedentarismo, estrés, uso de antibióticos y fármacos). En el presente capítulo se exponen algunos de los factores involucrados como parte de la fisiopatología de la EII.

### **INTRODUCCIÓN**

El concepto de enfermedad inflamatoria intestinal hace referencia a dos patologías caracterizadas por la presencia de inflamación intestinal crónica de causa desconocida: la colitis ulcerosa crónica idiopática y la enfermedad de Crohn (EC). El grado de discapacidad, la alteración de la calidad de vida de los pacientes y el alto costo del tratamiento son algunos de los retos que se enfrentan en la actualidad.<sup>1</sup>



**Figura 2–1.** La etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal es mejor entendida como una relación multidireccional entre los factores genéticos, las respuestas inmunitarias, los factores microbianos y los factores ambientales, como el tabaquismo, la dieta y la apendicectomía.

La etiopatogenia de la EII no es del todo clara, pero los estudios sugieren que el origen de la enfermedad es multifactorial, debido a la interacción entre los factores genéticos, ambientales e inmunarios (figura 2–1). Se sabe que el aumento del consumo de alimentos industrializados (alimentación occidentalizada), la alteración del sistema inmunitario y la predisposición genética son algunos de los factores de riesgo para padecer esta enfermedad. Sin embargo, no se conoce con certeza el papel de dichos factores, lo cual dificulta el entendimiento de la etiopatogenia de la EII. En el presente capítulo se explican algunos de los factores involucrados con el desarrollo de la EII.

## FACTORES INMUNITARIOS

El entendimiento del componente inmunitario involucrado en la fisiopatología de la EII empieza a conocerse, y esto podría reportar grandes beneficios en cuanto al diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad. Los avances en el área de investigación en lo tocante a la inmunología han llevado al descubrimiento de nuevas moléculas y mecanismos asociados a la susceptibilidad de desarrollar EII.<sup>2</sup>

El intestino es considerado el órgano más importante del sistema inmunitario, ya que contiene una amplia cantidad de microorganismos (microbiota residente), que consiste en al menos  $10^{12}$  células por gramo de contenido luminal. Estos or-

ganismos, junto con la carga antigénica que ingresa con la dieta y el constante ataque de patógenos potenciales, hacen que el sistema inmunitario del intestino se encuentre más expuesto a microorganismos (antígenos) que cualquier otra parte del organismo.<sup>2</sup>

Estos microorganismos pueden ser benéficos (simbiontes) o dañinos (patógenos), por lo que al ingresar en el organismo a través de la mucosa intestinal es de vital importancia que los tejidos linfoides asociados al intestino proporcionen respuestas inmunitarias efectivas de protección cuando sea necesario.

Las respuestas inapropiadas contra los antígenos inofensivos presentes en los alimentos o los microorganismos que residen en el intestino pueden llevar a desórdenes inflamatorios crónicos, como es el caso de la EII.

La pérdida de tolerancia inmunitaria es un componente central en el desarrollo de la EII; se define como la capacidad del sistema inmunitario para reconocer lo no propio y lo propio. Cuando esta capacidad se pierde por la influencia de factores genéticos y ambientales el organismo ataca al propio intestino y se genera una respuesta inflamatoria crónica.

En la EII se ha descrito el aumento de la producción de moléculas y células del sistema inmunitario que inducen inflamación, conocidas como citocinas y quimiocinas.

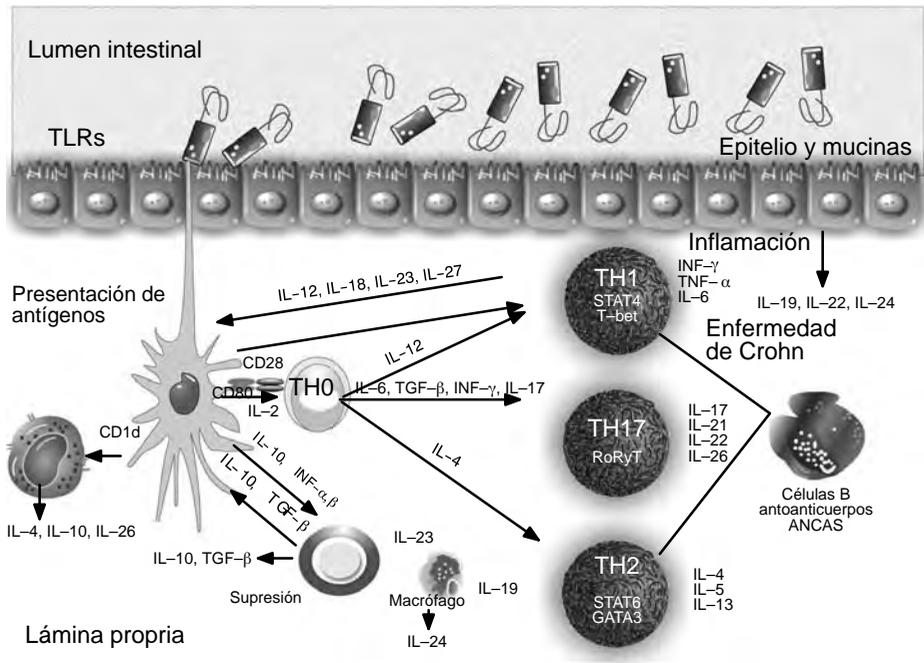
Las citocinas son los agentes responsables de la comunicación entre las células del intestino y las células que se encargan de la defensa, como los linfocitos, los neutrófilos y los macrófagos. Su acción fundamental consiste en la regulación de las respuestas inmunitarias efectivas de protección cuando sea necesario y detener el proceso inflamatorio.

En el intestino de los pacientes con EII se han reportado niveles incrementados de esas proteínas inflamatorias (figura 2-2), lo cual genera un daño continuo y progresivo en las células del epitelio intestinal, y ocasiona los síntomas característicos de la enfermedad, como son el sangrado y las diarreas continuas.

En la población mexicana se han descrito niveles elevados de células (linfocitos T reguladores) y mediadores inmunitarios que regulan la inflamación (interleucina [IL] 10, IL-35, IL-37 e IL-38) en los pacientes con CUCI activa, lo que sugiere que el organismo induce una respuesta de tipo compensatorio para tratar de contener o detener la respuesta inflamatoria.<sup>3-5</sup>

Sin embargo, el aumento de las respuestas antiinflamatorias no llega a ser suficiente y se requiere la administración de fármacos inhibidores de los mediadores inflamatorios, como son el factor de necrosis tumoral, la interleucina IL-23, la IL-6 y otras proteínas que se encuentran en diferentes fases de investigación.

La IL-23 es considerada un blanco terapéutico, ya que el bloqueo de esta proteína mediante la terapia con ustekinumab resulta seguro y efectivo para inducir y mantener la remisión clínica, los bajos índices inflamatorios, la cicatrización de la mucosa y una mejor calidad de vida.



**Figura 2–2.** Respuesta inmunitaria en la EII. Se desconoce la causa exacta de la enfermedad inflamatoria intestinal. Una posible causa es el mal funcionamiento del sistema inmunitario. Cuando el sistema inmunitario intenta combatir una bacteria o un virus invasor se produce una respuesta inmunitaria anormal que hace que el sistema inmunitario ataque las células propias del tubo digestivo. Se producen una gran cantidad de proteínas (interleucinas) y células (linfocitos) que generan inflamación en el aparato digestivo de pacientes con CUCI y enfermedad de Crohn.

Actualmente se están llevando a cabo estudios dirigidos a fármacos como mirikizumab, risankizumab, brazikumab y guselkumab, para dicho blanco terapéutico.<sup>6</sup> Por otra parte, el papel de las quimiocinas en la EII se ha visto involucrado debido a su función en la atracción de las células inflamatorias, como los neutrófilos y los macrófagos, hacia el sitio de inflamación. Entre las quimiocinas destacadas en la EII está la IL-8, o CXCL8, cuya producción se encontró aumentada en los pacientes mexicanos con CUCI y se asoció a la presencia de manifestaciones extraintestinales como artralgias (dolor e inflamación de las articulaciones) y a la duración de la enfermedad.<sup>7</sup>

Las células innatas linfoides del intestino forman parte de la primera línea de defensa del organismo frente a los microbios (respuesta inmunitaria innata) y poseen la capacidad de reconocer lo propio y lo extraño, con el fin de activar y contener las respuestas de defensa y mantener un equilibrio.<sup>2</sup>

En los pacientes con EII se ha observado que estas células no funcionan de manera adecuada, constantemente reconocen lo propio como algo extraño y atacan al intestino de forma descontrolada, generando daño y erosión de la mucosa intestinal.<sup>8</sup>

## **CÉLULAS DEL EPITELIO INTESTINAL**

El epitelio que recubre el intestino está compuesto por una capa de células dispuestas en microvellosidades, entre las cuales se encuentran las criptas. Las células del epitelio intestinal pueden ser enterocitos o células caliciformes originadas a partir de las células madre situadas en la base de las criptas. La mucosa gastrointestinal forma una barrera entre el organismo y un ambiente luminal que está cargado de microorganismos.<sup>2</sup>

Los enterocitos son responsables del transporte de nutrientes en el intestino delgado y de la formación de heces en el colon.

Los enterocitos del epitelio intestinal son parte de una sola capa de células que recubren el intestino delgado y el intestino grueso (colon), y su principal función es absorber nutrientes y sales, como el sodio, el cloro y el calcio. El transporte de sales se encuentra alterado en los pacientes con CUCI, lo cual se relaciona directamente con la presencia de diarreas y con el grado de actividad o sintomatología que el paciente presente.<sup>2</sup>

### **Células caliciformes**

Las células caliciformes son responsables de la protección del epitelio intestinal mediante la formación de una capa protectora de moco. El moco tiene un grosor de cientos de micrones, y está compuesto por proteínas pequeñas, llamadas mucinas, que funcionan como una barrera que bloquea el paso de bacterias, virus y hongos hacia las células epiteliales del intestino.

En la EII se han reportado defectos en la producción de moco, en especial en cuanto al grosor y la calidad de las estructuras de las proteínas que lo componen, que disminuyen cuando las enfermedades se encuentran activas; se ha reportado que la recuperación del moco se correlaciona con la recuperación de la fisiología del intestino y la remisión de la enfermedad. La baja producción de moco, particularmente en el desarrollo de la CUCI, se debe a la disminución del número de células caliciformes y a los genes que se encargan de la producción de mucinas.<sup>9</sup>

La capa de moco actúa como una barrera física lubricante y de protección. El principal componente del moco es el agua, y el componente orgánico más impor-

tante es la mucina, que es responsable de la característica viscosidad del moco. Las mucinas son proteínas que se encuentran sobre todo en el intestino delgado y el grueso. La producción de las proteínas mucinas se encuentra disminuida en los pacientes con CUCI activa en comparación con los pacientes control.<sup>10</sup>

## FACTORES GENÉTICOS

Los estudios en diversas poblaciones han mostrado la contribución del factor genético en el desarrollo de la EII. Se han podido identificar grupos de genes asociados al desarrollo de CUCI y EC, así como una elevada agregación familiar en la enfermedad; el riesgo de padecer EC o CUCI en los familiares de los pacientes afectados está aumentado entre 8 y 10 veces.<sup>11</sup>

La implicación de la genética en la EII incluye todo un espectro de alteraciones a nivel de la interacción de genes con el medio ambiente que provocan modificaciones en los mecanismos de defensa intestinal y las barreras epiteliales.

Uno de los avances más grandes de la genética en el campo de la EII se debe al estudio de Asociación del Genoma Completo (GWAS), en el cual Jostins y col. identificaron 163 grupos de genes (*loci*) asociados a la EII y a otros desórdenes inmunitarios (figura 2–3). Pese a que los GWAS han identificado esta gran cantidad de genes asociados a la EII, las variantes genéticas sólo contribuyen a una heredabilidad de cerca de 26% en la EC y de 19% en la CUCI, es decir, no son factores determinantes para el desarrollo de la enfermedad.<sup>11</sup>

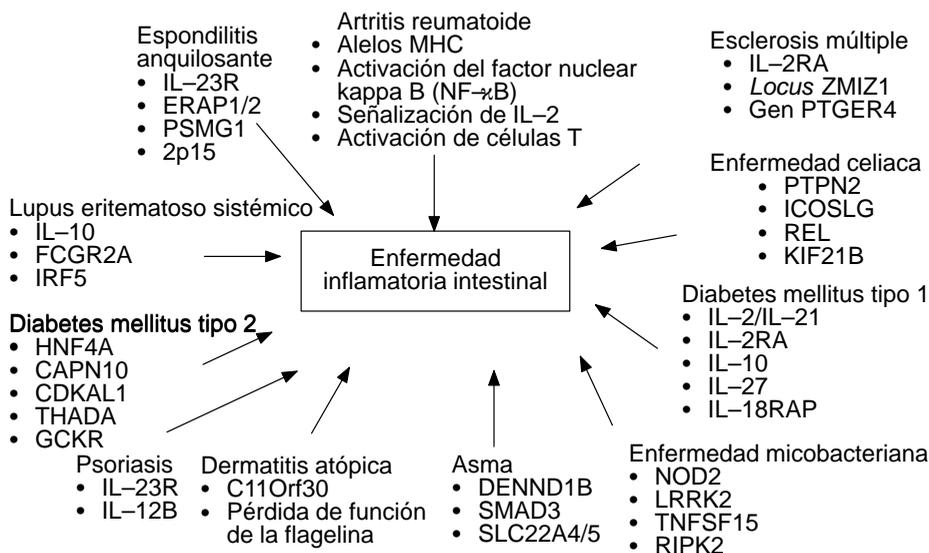
En la actualidad se están realizando esfuerzos en la población para el desarrollo de tecnologías moleculares que permitan identificar los genes de riesgo y predecir el curso de la enfermedad, la respuesta terapéutica y la degeneración asociada a la EII, además de la posible progresión a cáncer de colon.

En el futuro se requerirán técnicas para analizar estos datos e integrar los mecanismos de la enfermedad. Es posible que los pacientes puedan ser clasificados con base en el perfil genético e inmunitario de la enfermedad, y de esta forma se les pueda ofrecer una terapia personalizada y a la medida.

## FACTORES AMBIENTALES

Después de revisar la influencia de la genética, está claro que es necesario valorar las diversas influencias del ambiente en el desarrollo de la EII.

Los estudios genéticos han sugerido que la composición y la función de los microbios que existen en el intestino son factores importantes en la patogenia de



**Figura 2-3.** Asociación genética de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y otras enfermedades. El factor hereditario parece incidir en el desarrollo de la EII, pero se ha reportado que es más frecuente en las personas con antecedentes familiares de esta enfermedad y que algunos genes se comparten con la aparición de otras enfermedades del sistema inmunitario.

la EII. Muchas de las vías identificadas se centran en el reconocimiento y la respuesta a los microbios intestinales en la manutención de la homeostasis; la pérdida de la tolerancia a la microbiota comensal tiene un rol mayor en la patogenia.

Muchos de los otros factores ambientales, como la dieta y el tabaco, son importantes por su impacto en la respuesta del huésped a los microbios intestinales.

## Microbiota intestinal

Existe una interacción entre el sistema inmunitario y la composición de microorganismos (microbioma) presentes en el organismo que logran un equilibrio de las respuestas de defensa y protección del sistema inmunitario.

Los pacientes con EII pierden ese equilibrio entre la respuesta del sistema inmunitario del intestino y el microbioma, exhibiendo una alteración en la composición de microorganismos que residen en el intestino, lo cual se conoce como disbiosis. En la EII se han observado cambios drásticos en el microbioma; los más importantes consisten en una disminución de las bacterias benéficas, como *Bacteroidetes* y *Firmicutes*, así como un aumento de las bacterias patógenas, como las gammaproteobacterias.<sup>12-17</sup>

Se ha propuesto la administración de bacterias benéficas (probióticos bacterianos) como una opción alternativa de tratamiento.

## **Dieta**

Las evidencias sugieren que los nutrientes de la dieta tienen un papel importante en la etiopatogenia de la EII, en especial las dietas ricas en proteínas y grasas.<sup>18</sup>

El papel de los hábitos alimentarios ha sido ampliamente investigado y se ha observado que el alto consumo de fibra, vegetales y frutas disminuye el riesgo de EII, debido a que favorece un equilibrio en la microbiota intestinal comensal con la población de cepas benéficas comensales de bacterias y la presencia de ácidos grasos de cadena corta, como son el acetato, el propionato y el butirato, que se encuentran en el epitelio intestinal e inducen un estado de tolerancia inmunitaria por un microambiente antiinflamatorio con la presencia de células y proteínas antiinflamatorias.

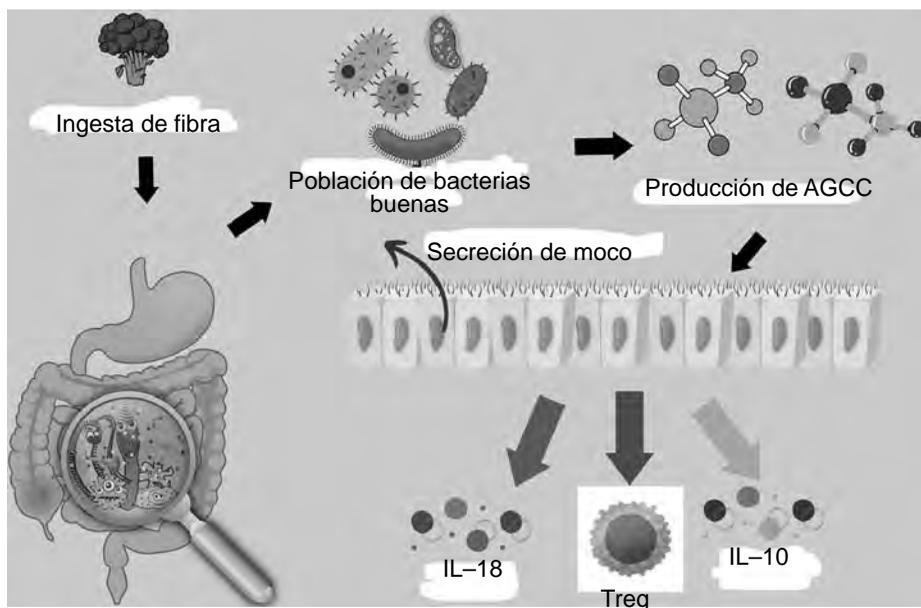
Existen estudios que han reportado que la dieta occidental, que presenta un patrón dietético moderno y se caracteriza por la alta ingesta de grasas saturadas, ácidos grasos omega-6, alimentos procesados y carne roja, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar EII debido a la alteración del microbioma intestinal, en el que residen especies patógenas que favorecen el establecimiento de un ambiente proinflamatorio y una respuesta inmunitaria aberrante. Se ha sugerido que el alto consumo de azúcares refinados (pan, galletas, dulces, harinas) puede facilitar el desarrollo de EC y CUCI (figura 2-4).<sup>18,19</sup>

## **Tabaquismo**

Con los conocimientos actuales es difícil explicar el papel que desempeña el tabaco en la etiopatogenia de la EII. Varios estudios epidemiológicos han demostrado una menor incidencia de CUCI en las personas que fuman.<sup>20</sup>

En un estudio de casos y controles se confirmó el efecto protector del hecho de fumar en los pacientes con CUCI, así como el elevado riesgo de EC en los pacientes fumadores.<sup>21</sup>

En un estudio con gemelos con EII se observó que el hecho de ser fumador en el momento del diagnóstico se asoció a un mayor riesgo de desarrollar EC en todos los familiares, a diferencia de los pacientes fumadores con CUCI; es más, en las parejas de gemelos con diferente comportamiento en el hábito de fumar casi siempre el diagnóstico es EC en el fumador y CUCI en el no fumador, lo que implica una potente influencia del tabaco en una predisposición genética existente.<sup>22</sup>



**Figura 2-4.** La dieta y la enfermedad inflamatoria intestinal. Papel de la dieta alta en fibra en el mantenimiento de la salud intestinal. La ingestión de fibra conlleva a la colonización de bacterias “buenas” del tracto digestivo y aumenta la producción de sustancias, como ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen un papel muy importante en la secreción de citocinas antiinflamatorias, como las interleucinas (IL) 10 y 18, y la diferenciación de los linfocitos T reguladores (Treg) que bloquean la inflamación en el intestino y favorecen la producción de moco en el colon, ayudando a conservar una barrera natural contra los microorganismos que generan enfermedades.

Estos datos podrían ser explicados no como un efecto etiológico del tabaco, sino como un efecto modulador de la respuesta inflamatoria anormal de los pacientes con CUCI. En modelos animales de CUCI se observó que la nicotina disminuye la producción de moléculas inflamatorias, como la interleucina 8.<sup>23</sup>

El complejo efecto de la nicotina en la inflamación no está bien comprendido, pero se especula que la presencia de ciertos patógenos modificaría el efecto inmunosupresor de la nicotina hacia un efecto proinflamatorio.

## Apendicectomía

Existe una relación protectora entre la apendicectomía y la CUCI, tanto en la evolución de la enfermedad como en el retraso de su presentación clínica y la necesidad de colectomía. El apéndice, antes considerado como un vestigio, es un órgano linfoide inmunitariamente activo con una alta densidad de vasos linfáticos. Se

ha observado que la apendicectomía tiene un efecto benéfico en el curso de la CUCI. Los pacientes que son sometidos a apendicectomía tienen menor actividad de la enfermedad y menor riesgo de colectomía.<sup>24</sup>

## Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales como factor relacionado con la susceptibilidad de padecer EC es más controvertido.<sup>25</sup> El mecanismo de cómo estos fármacos aumentan el riesgo de EII no está claro, aunque parece relacionarse con un mayor riesgo de fenómenos tromboembólicos que producen un cuadro de isquemia vascular.

## CONCLUSIONES

La etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal es compleja y de origen multifactorial (factores genéticos, ambientales e inmunitarios). Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia han permitido la identificación de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a una gran variedad de proteínas inflamatorias.

El conocimiento de nuevos procesos biológicos que llevan al desarrollo de la EII ha abierto nuevas líneas de trabajos con fines terapéuticos. Sin embargo, todos los fármacos probados hasta al momento se ven obstaculizados por la pérdida de respuesta a largo plazo, por lo que es deseable desarrollar futuras metodologías personalizadas para identificar qué pacientes deben ser tratados y con qué medicamentos. El conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria permitirá que el paciente tenga un mayor entendimiento de la enfermedad y reciba un tratamiento enfocado en las respuestas fisiológicas de su organismo.

## REFERENCIAS

1. **Huibregtse IL, van Lent AU, van Deventer SJ:** Immunopathogenesis of IBD: insufficient suppressor function in the gut? *Gut* 2007;56(4):584–592.
2. **Fonseca CG:** Inmunología en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Yamamoto FJK: *Tópicos avanzados en enfermedad inflamatoria intestinal*. México, Alfíl, 2016:7–29.
3. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Granados J, Yamamoto FJK:** Expression of interleukin (IL)–19 and IL–24 in inflammatory bowel disease patients: a cross–sectional study. *Clin Exp Immunol* 2014;177(1):64–75.
4. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Yamamoto FJK:** Interleukin 35 (IL–35) and IL–37: intestinal and peripheral expression by T and B regulatory cells in patients with inflammatory bowel

- disease. *Cytokine* 2015;75(2):389–402.
5. **Fonseca CG, Furuzawa CJ, Iturriaga GE, Yamamoto FJK:** Differential expression of IL–36 family members and IL–38 by immune and nonimmune cells in patients with active inflammatory bowel disease. *BioMed Res Int* 2018;5140691.
  6. **Moschen AR, Tilg H, Raine T:** IL–12, IL–23 and IL–17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;16(3):185–196.
  7. **Fonseca CG, Yamamoto FJK:** High gene expression of CXCL8 is associated with the presence of extraintestinal manifestations and long–term disease in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(2):E22–E23.
  8. **Fonseca CG, Yamamoto FJK:** Immunoregulatory pathways involved in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(9):2188–2193.
  9. **Danese S, Fiochhi C:** Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4807–4812.
  10. **Yamamoto FJK, Mendivil EJ, Fonseca CG:** Reduced expression of mucin 9 (MUC9) in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(3):E601.
  11. **Lauren PA, Perrigoue J, Mortha A, Iuga A, Song WM et al.:** A functional genomics predictive network model identifies regulators of inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2017;49:1437–1440.
  12. **Pounder RE:** The pathogenesis of Crohn’s disease. *J Gastroenterol* 1994;29(Suppl 7):11–15.
  13. **Chen W, Li D, Paulus B, Wilson I, Chadwick VS:** Detection of *Listeria monocytogenes* by polymerase chain reaction in intestinal mucosal biopsies from patients with inflammatory bowel disease and controls. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10):1145–1150.
  14. **Schwartz D, Shafran I, Romero C, Piromalli C, Biggerstaff J et al.:** Use of short–term culture for identification of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in tissue from Crohn’s disease patients. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(6):303–307.
  15. **Darfeuille MA, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL et al.:** High prevalence of adherent–invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2004;127(2):412–421.
  16. **Uzoigwe JC, Khaitisa ML, Gibbs PS:** Epidemiological evidence for *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* as a cause of Crohn’s disease. *Epidemiol Infect* 2007;135(7):1057–1068.
  17. **Chamberlin W, Graham DY, Hulten K, El–Zimaity HM, Schwartz MR et al.:** *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* as one cause of Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(3):337–346.
  18. **Sugihara K, Morhardt TL, Kamada N:** The role of dietary nutrients in inflammatory bowel disease. *Front Immunol* 2019;9:3183.
  19. **Raman M, Ghosh S:** Diet and nutrition in IBD–progress and gaps. *Nutrients* 2019;11(8):1740.
  20. **Sopori M:** Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:372–377.
  21. **Sykes AP, Brampton C, Klee S, Chander CL, Whelan C et al.:** An investigation into the effect and mechanisms of action of nicotine in inflammatory bowel disease. *Inflamm Res* 2000;49(7):311–319.
  22. **Yadav P, Ellinghaus D, Rémy G et al.:** Genetic factors interact with tobacco smoke to modify risk for inflammatory bowel disease in humans and mice. *Gastroenterology* 2017;153(2):550–565.
  23. **Bai X, Stitzel JA, Bai A, Zambrano CA, Phillips M et al.:** Nicotine impairs macrophage

- control of *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;57:324–333.
24. **Picazo FK, Bustamante QY, Santiago HJ, Yamamoto FJK:** Papel de la apendicectomía en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2011;76(4):316–321.
  25. **Godet PG, May GR, Sutherland LR:** Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668–673.

---

## Diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Azucena Isabel Casanova Lara*

### RESUMEN

Diferenciar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de otras enfermedades es de vital importancia por las distintas estrategias terapéuticas y el diferente pronóstico de la enfermedad. La EII es una enfermedad crónica de origen multifactorial cuyos principales subtipos son la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). El diagnóstico suele ser un desafío para los médicos porque no se cuenta con una regla de oro y más bien se trata de un conjunto de hallazgos clínicos representativos, con estudios en sangre, heces fecales, biomarcadores y estudios endoscópicos. Los estudios de imagen son útiles para evaluar la extensión de la EC; los hallazgos histológicos confirman la enfermedad o no son concluyentes. En este capítulo se aborda el diagnóstico de la EII.

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico certero de la enfermedad inflamatoria intestinal es el primer paso de importancia en el abordaje multidisciplinario de esta enfermedad. La EII es una enfermedad idiopática, crónica y progresiva desde los primeros síntomas que se manifiesta con episodios de enfermedad activa (recaída) que alternan con periodos de enfermedad inactiva (remisión), con periodos de tiempo diferentes en

cada paciente. Se considera que es de origen multifactorial debido a la interacción de factores genéticos, inmunitarios y ambientales que ocasionan una regulación diferente de la respuesta inmunitaria a la microbiota intestinal del hospedero. Los principales subtipos de la EII son la CUCI, la EC y la colitis indeterminada o inclasificable.<sup>1</sup> En el momento del diagnóstico no existe un criterio único o absoluto que sea exclusivo para su definición, por lo que el diagnóstico de EII es un conjunto de hallazgos clínicos, de laboratorio, endoscópicos, de imagen e histológicos.<sup>2</sup> El diagnóstico diferencial es muy amplio, e incluye patologías de origen autoinmunitario, infeccioso y neoplásico, así como isquemia intestinal, diverticulitis, enteritis, tuberculosis y otras múltiples patologías intestinales con un cuadro clínico similar, intermitente, de larga evolución y modificado por tratamientos previos. Un adecuado interrogatorio y una completa exploración física brindan elementos básicos para la sospecha de EII; la presencia de síntomas extraintestinales incluso antes del comienzo de los síntomas digestivos confirma el diagnóstico de EII.<sup>3</sup>

## **COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

La CUCI se caracteriza por inflamación crónica de la mucosa del colon a partir del recto que se extiende de forma continua en dirección distal a proximal, afectando el recto, el colon izquierdo o toda la mucosa del colon hasta la región del ciego; en algunos casos afecta el íleon terminal. Para integrar el diagnóstico se inicia con una historia clínica detallada que incluya un interrogatorio completo que identifique el inicio o la forma de aparición de los síntomas. El primer síntoma puede ser gastrointestinal o extraintestinal hasta en 10 a 20% de los pacientes, intermitente o continuo; la cronicidad o una duración mayor de cuatro semanas suelen ser muy representativas de la enfermedad. En el interrogatorio es útil identificar la evolución de los síntomas, los tratamientos recibidos (antibióticos, antiparasitarios, antiinflamatorios), la respuesta a ellos. etc. La CUCI consiste en la reaparición de los síntomas en más de 90% de los casos, y puede ser con los mismos síntomas o incluso más graves. La presencia de síntomas o enfermedad activa durante dos años se relaciona con un peor curso de la enfermedad a futuro.<sup>4</sup> Hay que tener presente el factor genético familiar o la relación con otras enfermedades de origen autoinmunitario, como el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad celiaca, la artritis reumatoide, etc., además de la información de viajes recientes a lugares con alta incidencia de gastroenteritis infecciosa, tabaquismo, esquema de vacunación, enfermedades por vectores, apendicectomía, tuberculosis, hepatitis virales, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) e infección por coronavirus (SARS-CoV-2), etc.<sup>5</sup>

Los síntomas más comunes son dolor abdominal de tipo cólico que puede o no modificarse con las evacuaciones, que pueden ser escasas con moco o sangrado rectal, y una consistencia disminuida; se puede referir dificultad para evacuar, como estreñimiento, urgencia, pujo, tenesmo (cuando hay afectación del recto), incontinencia y síntomas de predominio nocturno que pueden acompañarse de fiebre, pérdida de peso, astenia, adinamia, amenorrea en las mujeres y modificación de la actividad laboral o la vida social.

En la exploración física es importante atender el estado nutricional, explorar los ojos y la cavidad oral por aftas orales, palpar las articulaciones en busca de dolor e inflamación, buscar lesiones en la piel, como datos de eritema nodoso o pioderma gangrenoso, y valorar el estado general en cuanto a la estabilidad hemodinámica. En el abdomen hay que buscar intencionadamente la presencia de cicatrices de cirugías previas, hepatomegalia, tumores, distensión, dolor a la palpación, peristalsis aumentada o disminuida y otros signos de obstrucción intestinal o de complicaciones, como datos de abdomen agudo por megacolon tóxico o perforación intestinal, dado que son las complicaciones más graves de la CUCI. El tacto rectal está indicado siempre ante la sospecha de EII para la búsqueda de patología anal, como fisuras, fístulas, estenosis, tumores, abscesos u otras causas de los síntomas.<sup>6,7</sup> Hasta 15% de los pacientes pueden debutar con signos de urgencia que ameritan atención hospitalaria en el área de urgencias.

Los estudios de laboratorio y gabinete incluyen estudios de sangre, marcadores de actividad de la enfermedad, estado nutricional, heces fecales, cultivos, inmunizaciones, detección de enfermedades infecciosas (tuberculosis latente) y estudios radiológicos, endoscópicos, tomográficos y de resonancia magnética (RM). Los hallazgos característicos en la biometría hemática son la elevación de los leucocitos como respuesta de inflamación, la disminución de los niveles de hemoglobina y la anemia asociada a deficiencia de hierro o enfermedad crónica por otras deficiencias —como vitamina B<sub>12</sub> o folatos—, además de trombocitosis asociada a la respuesta inflamatoria.<sup>8</sup> La química sanguínea con pruebas de funcionamiento hepático en busca de enfermedad hepática asociada, albúmina, hierro que, en presencia de inflamación con niveles > 100 µg/L y saturación de transferrina < 20%, indica anemia por enfermedad crónica, tiempos de coagulación, electrolitos séricos, determinación de VIH, hepatitis B, hepatitis C, citomegalovirus, virus de Epstein–Barr, etc.

Los reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular, continúan siendo marcadores de inflamación no específicos para la EII. Los niveles de PCR y de la velocidad de sedimentación globular elevados no ayudan a diferenciar la EII de otras patologías, pero se consideran herramientas complementarias en relación con la actividad de la EII<sup>9</sup> en caso de CUCI. La PCR ha demostrado una mejor correlación con la actividad grave de la enfermedad y una baja correlación en los pacientes con enfermedad limitada

al recto. Uno de cada tres pacientes con actividad clínica y endoscópica tiene niveles normales de PCR. Se requieren estudios de las heces, como el coprológico con conteo de leucocitos, la búsqueda de sangre oculta en heces y moco, y las determinaciones que permitan identificar el comportamiento inflamatorio de la diarrea, así como cultivo de heces fecales en busca de infecciones parasitarias, bacterianas y virales, como *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Entamoeba histolytica* y *Clostridioides*. Se está evaluando la utilidad de las pruebas en heces basadas en PCR en la EII (como FilmArray® Gastrointestinal Panel, BioFire Diagnostics, Salt Lake City, Utah) para identificar la patología infecciosa y descartar las causas de recaída.<sup>10</sup> Es indispensable la detección de tuberculosis con los recursos disponibles, como radiografía de tórax, prueba cutánea del derivado proteico purificado, PCR y otros, como diagnóstico diferencial o tuberculosis latente que pueda presentar complicaciones durante el tratamiento inmunosupresor de la EII.

Los marcadores serológicos anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) con patrón perinuclear (p-ANCA) se encuentran en más de 65% de los pacientes con CUCI, y los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, inmunoglobulina A e inmunoglobulina G en menos de 10%, y son útiles para diferenciar la CU de la EC; sin embargo, no se sugiere realizar estos marcadores de manera rutinaria en el abordaje diagnóstico, debido a su baja sensibilidad para EII.<sup>10</sup>

La calprotectina fecal es un marcador de inflamación intestinal muy precoz, pues es una proteína fijadora del calcio, principalmente derivada de los neutrófilos, excretada en las heces y estable hasta una semana;<sup>11</sup> su concentración en las heces es directamente proporcional a la presencia de neutrófilos en la luz intestinal y la permeabilidad de la mucosa intestinal. Se correlaciona con los hallazgos endoscópicos de la enfermedad de acuerdo con los índices de gravedad (índice de la Clínica Mayo) y se utiliza en el diagnóstico, el seguimiento y la vigilancia de la respuesta al tratamiento de la EII.<sup>12</sup> Un nivel de corte > 150 µg/g de heces ayuda a diferenciar las patologías de origen funcional; sin embargo, no las patologías inflamatorias de otro origen, como las infecciosas y las que ocurren por isquemia, pólipos, cáncer o uso de AINE.<sup>13</sup> Otros biomarcadores que también han demostrado diferentes correlaciones con la EII son la lactoferrina, la proteína S100A12, el anti-OmpC y el CBir1.

El microbioma intestinal, la metabolómica, la proteómica y los adelantos de la inmunología han permitido crear nuevos biomarcadores cuya utilidad se está evaluando actualmente: el factor activador de células B (BAFF), la M2-piruvato cinasa fecal, etc.<sup>14</sup>

Los estudios de imagen, como la radiografía o la tomografía simple y contrastada de abdomen, se utilizan en los pacientes con síntomas graves durante la hospitalización para la búsqueda de complicaciones, como obstrucción, perforación intestinal y megacolon tóxico.

Ante un paciente con sospecha de EII después del interrogatorio y la exploración, exámenes clínicos sugestivos y marcadores de inflamación elevados la ileocolonoscopia con luz blanca y de alta definición y la cromoendoscopia son los estudios ideales para evaluar la inflamación, la extensión y los datos de enfermedad crónica en la mucosa del colon. Los hallazgos endoscópicos característicos en la mucosa del colon son eritema, friabilidad, congestión vascular, pérdida del patrón vascular, mucosa granular o nódulos finos, erosiones, úlceras y hemorragia espontánea que se presenta desde el recto, de forma continua y confluyente en dirección ascendente o en sentido distal a proximal; se ha reportado que hasta 3% de los pacientes pueden tener el recto respetado o sin cambios por la enfermedad. Se deben tomar al menos dos biopsias de los seis segmentos diferentes: ileon terminal, colon ascendente, colon transversal, colon descendente, colon sigmoide y recto, además de las biopsias de las lesiones encontradas, como pólipos, úlceras, estenosis, etc.;<sup>15</sup> otros hallazgos característicos pueden ser inflamación del orificio apendicular, inflamación de la válvula ileocecal e ileítis por reflujo hasta en 20% de los pacientes con colitis extensa.<sup>16</sup>

En los pacientes hospitalizados por EII con síntomas de gravedad se indica la rectosigmoidoscopia diagnóstica con toma de biopsias para confirmar el diagnóstico y excluir otras entidades, como citomegalovirus y *Clostridioides*. En estos casos se debe realizar la ileocolonoscopia completa cuando mejoren las condiciones del paciente en el primer año de diagnóstico, con el objetivo de ofrecer el mejor tratamiento, conocer el riesgo de desarrollo de displasia y modificar el pronóstico de la enfermedad. Las biopsias deben ser adecuadamente etiquetadas, enviadas por separado de acuerdo con el sitio, fijadas en formol a 10% y con inclusión en parafina. Existen múltiples índices endoscópicos validados, como el de la Clínica Mayo —UCEIS— para la descripción de los hallazgos en caso de confirmación de la enfermedad.<sup>17,18</sup>

En los hallazgos histológicos se evalúan principalmente cuatro categorías: la arquitectura de la mucosa, la celularidad de la lámina propia, la infiltración celular y la anormalidad del epitelio. La CUCI se caracteriza por distorsión de la cripta, criptitis y abscesos crípticos, infiltrado inflamatorio de neutrófilos, linfocitos y células plasmáticas, plasmocitosis basal difusa, erosiones del epitelio superficial, metaplasia de las células de Paneth, disminución de la mucina, hipertrofia de la capa muscular de la mucosa y la submucosa, atrofia de la mucosa y mucosa irregular o vellosa en las enfermedades más avanzadas. La plasmocitosis basal focal o difusa constituye el hallazgo más característico de la CUCI, debido a que se presenta en más de 38% de los pacientes a las dos semanas del inicio de los síntomas. El diagnóstico histológico se realiza en todos los pacientes con CUCI y se correlaciona con el tiempo de duración de la enfermedad, la edad del paciente y la terapéutica empleada. Actualmente existen puntajes histológicos que ayudan a evaluar el pronóstico de la enfermedad y a predecir la remisión, la

necesidad de cirugía y la malignidad. Algunos de ellos son el índice de Riley, el índice de Riley modificado, el índice de Geboes y la escala de Robarts y Nancy con mayor nivel de validación.<sup>19,20</sup>

Después de integrar el diagnóstico de CUCI se debe identificar el grado de actividad con los índices de actividad clínica validados y confiables en CUCI, como el índice de gravedad de Truelove y Witts, la puntuación de la Clínica Mayo, el cuestionario SCCAI (*simple clinical colitis activity index*), índice Yamamoto Furusho, etc. En el paciente con cuadro clínico de CUCI, marcadores de inflamación elevados, endoscopia con reporte de hallazgos característicos y criterios histológicos descritos se puede iniciar el tratamiento de acuerdo con la actividad de la enfermedad y ofrecerle de forma temprana la oportunidad de modificar la historia natural de la enfermedad.<sup>21</sup>

Los factores de predicción de un curso agresivo de la enfermedad y de colectomía son la edad temprana en el momento del diagnóstico (< 40 años), la enfermedad extensa, la actividad endoscópica grave por presencia de úlceras grandes y profundas, la presencia de manifestaciones extraintestinales, la necesidad temprana de corticosteroides y las cifras elevadas de marcadores inflamatorios.<sup>22</sup>

## ENFERMEDAD DE CROHN

El otro subtipo principal de la EII es la enfermedad de Crohn, caracterizada por ser una enfermedad crónica, con inflamación de la mucosa en cualquier nivel del tracto digestivo —desde la boca hasta el ano— y con una extensión discontinua o en parches, es decir, mucosa sana que alterna con mucosa inflamada que afecta las capas más profundas de la pared intestinal, manifestando estenosis o perforación.<sup>22</sup> La afectación ileocecal es la más frecuente. Se requiere un interrogatorio completo, realizar una exploración física completa y excluir otras entidades de origen granulomatoso. Los síntomas que pueden sugerir en la EC son acordes al nivel gastrointestinal afectado; el involucro del esófago y el estómago genera síntomas como disfagia, náusea y vómito; y en el compromiso del intestino delgado se aprecian diarrea, dolor abdominal, obstrucción o subobstrucción intestinal por estenosis, perforación o, en caso de involucro de la mucosa colónica, rectorragia, absceso abdominal, perforación, fístulas o enfermedad perianal.<sup>23</sup> En la mayoría de los pacientes se presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso, fatiga, astenia y adinamia. En la exploración física hay que buscar de manera intencionada el deterioro del estado nutricional por malabsorción y los datos de inestabilidad hemodinámica, así como los datos de oclusión intestinal, tumores o fístulas —enterocutáneas— en el abdomen que puedan guiar hacia el diagnóstico.<sup>24</sup> En el tacto rectal es indispensable buscar datos de actividad perianal, como

fisuras, fístulas o abscesos, que suelen ser cónicos, de localización maligna y complicados. La enfermedad perianal se presenta en 21 a 54% de los pacientes con EC. Las fístulas pueden ser simples o complejas, definidas como intraesfinterianas o supraesfinterianas, con múltiples aberturas externas y asociadas a abscesos, fístulas rectovaginales o estenosis anorrectales.<sup>25</sup> Las manifestaciones extra-intestinales son más comunes en la EC que en la CUCI; las más frecuentes son las que afectan el sistema musculoesquelético y las aftas orales, por lo que la exploración general es útil ante la sospecha de la enfermedad. En el momento de sospechar EC se deben realizar exámenes de laboratorio, como la biometría hemática, que brinda datos de anemia y trombocitosis secundaria a inflamación crónica;<sup>26</sup> los marcadores de inflamación, como la PCR y la velocidad de sedimentación globular, que se correlacionan con la actividad de la enfermedad; los biomarcadores, como la calprotectina fecal, que se correlacionan con la actividad de la enfermedad siempre y cuando la enfermedad afecte el colon; y los estudios de heces, cultivos, panel viral y búsqueda de infecciones como tuberculosis, citomegalovirus, VIH, etc.

Los anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* positivos y los p-ANCA negativos suelen sugerir la presencia de EC; sin embargo, no se recomienda su obtención de rutina en el abordaje diagnóstico.<sup>27</sup> Hay nuevos biomarcadores que continúan en evaluación, como las interleucinas 6, 22 y 23, la proteína NGAL como mediador de la inflamación, el micro-RNA, la oncostatina M, las proteínas de matriz extracelular Pro-C4, C4M y C3M, y las metaloproteinasas MMP-3, MMP-9 y MMP-14, entre otros. Sin embargo, se está investigando la utilidad de las combinaciones de biomarcadores dirigidas a los diferentes procesos biológicos con paneles de biomarcadores de diferentes laboratorios comerciales para diagnosticar, predecir y monitorear la EC, como PROMETHEUS, *Fingerprint Technology Assays*, PredictSURE IBD®, etc.<sup>28</sup>

La ileocolonoscopy con biopsias de todos los segmentos del colon es el estudio indicado ante la sospecha de EC. Las características endoscópicas son inflamación de la mucosa en parches desiguales o lesiones discontinuas, úlceras longitudinales, erosiones aftoides, aspecto empedrado de la mucosa del íleon o el colon, estenosis, fístulas y lesiones en la región perianal, con la mucosa del recto sin lesiones o respetada. Igual que en la CUCI, si el paciente presenta síntomas graves o de complicaciones de la enfermedad se debe optar por realizar una rectosigmoidoscopia flexible.<sup>29</sup> Existen múltiples índices para determinar la actividad endoscópica de la EC: el índice endoscópico de gravedad de la EC (CDEIS, por sus siglas en inglés) y la puntuación endoscópica simplificada para la EC (SES-CD, por sus siglas en inglés) son puntajes validados y utilizados en los ensayos clínicos.<sup>30</sup> La afectación del tracto digestivo superior se ha reportado en 13 a 16% de los casos y se manifiesta con pirosis, dispepsia, vómito, náuseas, etc. En la endoscopia digestiva alta los hallazgos endoscópicos de EC se reportan como gas-

tritis focal. La endoscopia digestiva alta se debe realizar siempre en caso de enfermedad celiaca concomitante.<sup>31</sup>

La evaluación del intestino delgado se puede realizar con estudios de imagen que identifiquen el comportamiento de la enfermedad de tipo inflamatorio, obstructivo (estenosante) o fistulizante. Se pueden realizar tomografía computarizada de abdomen, RM o ultrasonido (US). Se ha reportado que 15% de los pacientes pueden tener complicaciones como fístulas, flegmones o abscesos.<sup>32</sup>

La enterografía por tomografía computarizada o RM es el estándar de oro para evaluar la actividad y la extensión de la enfermedad en el intestino delgado. Antes del estudio hay que distender el intestino con medio de contraste intraluminal por enteroclisís y administrar medio de contraste intravenoso. La precisión diagnóstica de las alteraciones intraluminales y extraluminales implica una sensibilidad y una especificidad de 85 a 95% para la enterografía por tomografía computarizada, por RM y por US del intestino delgado.<sup>33</sup> Los pacientes con EC se exponen más del doble a radiación ionizante que los pacientes con CUCI; los de mayor riesgo son los niños y los jóvenes, por lo que en estas poblaciones se deben realizar estudios de imagen con RM o US. Los hallazgos radiológicos relacionados con la actividad de la enfermedad incluyen aumento del espesor de la pared intestinal o engrosamiento, edema de la pared, realce de la pared intestinal después de la administración del medio de contraste y de los vasos mesentéricos, signo del peine, úlceras, nódulos linfáticos, estenosis, fístula o perforación.<sup>34</sup>

Otro estudio diagnóstico es la cápsula endoscópica (CE), que evalúa el intestino de forma menos invasiva y con mejor tolerancia.<sup>35</sup> En algunos estudios se ha reportado un mejor rendimiento diagnóstico que el de la enterografía por tomografía (68 vs. 21%) y la ileocolonoscopia (47 vs. 25%) ante la sospecha de EC.<sup>36</sup> El riesgo de retención de la cápsula es bajo, de aproximadamente 1.5% en los pacientes sin datos de estenosis. Las contraindicaciones son estenosis, obstrucción intestinal y trastornos de la deglución. Se indica en caso de sospecha de EC, marcadores de inflamación elevados sin consumo de analgésicos no esteroideos durante un mes y estudios de imagen normales. La probabilidad de un diagnóstico positivo disminuye en los pacientes con sospecha de EC con calprotectina fecal < 50 µg/g. Actualmente hay dos índices validados: el índice de actividad de la EC de CE (CECDAI, por sus siglas en inglés) y el puntaje de Lewis, que evalúan la actividad de la enfermedad y el compromiso del intestino delgado. La utilidad de la CE en los pacientes con EII indeterminada implica el hallazgo de datos de EC en hasta 25% de estos pacientes; en 37% de los casos continúa como EII no clasificada.<sup>37</sup>

La enteroscopia permite la evaluación y la toma de biopsia de intestino delgado, con un rendimiento diagnóstico de 63.4% ante la sospecha de EC; probablemente es más elevado que el de la enterografía por RM. Sin embargo, es costosa, invasiva y de alto riesgo. Está indicada si se sospecha EC con estenosis que re-

quiera abordaje endoscópico terapéutico para el tratamiento de la hemorragia y los tumores, para la extracción de la cápsula, etc.<sup>38</sup> Las estenosis cortas (< 4 cm) y las estenosis posquirúrgicas después de haber excluido cáncer son las que mayor éxito tienen con el tratamiento endoscópico.<sup>39</sup> El US intestinal es un estudio no invasivo y sin radiación que ayuda a evaluar el intestino delgado y el colon con una alta sensibilidad en manos expertas. La sensibilidad y la especificidad reportadas para el diagnóstico de EC son de 79 y 96%, respectivamente, con mejoría al utilizar medio de contraste oral.<sup>40,41</sup> Para la evaluación de la enfermedad anal o perianal se recomiendan la RM y el US endoanal.

Los hallazgos histológicos más comunes son alteración focal de la arquitectura de las criptas, inflamación crónica focal o irregular (aumento de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia) que se puede extender a la submucosa y granulomas sarcoideos no caseosos sin lesión de las criptas, hiperplasia de los plexos nerviosos y ganglionitis. El hallazgo de un granuloma acompañado de al menos otra característica sugiere EC.<sup>42</sup> Las características de la EC en las piezas quirúrgicas son hiperplasia linfoide transmural, alteración segmentaria de la arquitectura de las criptas, disminución de la mucina, inflamación crónica focal o granulomas no relacionados con las alteraciones en las criptas; los criterios pueden ser —tres características sin granulomas o granulomas más una característica— para la presencia de EC. Las biopsias de esófago, estómago y duodeno pueden tener granulomas o inflamación focal; en el estómago sin *Helicobacter pylori* se encuentra infiltrado celular perifoveolar o periglandular de células mononucleares y granulocitos. Se han diseñado puntajes con utilidad en el pronóstico, como el de Geboes.<sup>43</sup> Determinar la actividad de la EC es difícil, pero existen diferentes herramientas, como el índice de la actividad de la EC (CAAI, por sus siglas en inglés), que se utiliza en ensayos clínicos o sólo con fines de investigación; la remisión implica un puntaje < 150, la actividad leve de 150 a 220, la actividad moderada de 220 a 450 y la actividad grave > 450 puntos.<sup>44</sup> Otra herramienta para calcular la actividad de la enfermedad de forma más sencilla es el índice de Harvey–Bradshaw, que es utilizado con más frecuencia en la práctica clínica; consta de un rango de 0 a 19, con actividad leve  $\geq 5$  puntos, equivalente a una puntuación CAAI > 150, y actividad severa con un puntaje  $\geq 7$ , equivalente a un puntaje CAAI  $\geq 220$ . La actividad clínica de la enfermedad se determina de acuerdo con el puntaje de Harvey–Bradshaw con criterios clínicos; un puntaje  $\leq 4$  indica remisión de la enfermedad y es complementario a los hallazgos objetivos de actividad de la enfermedad endoscópica, por imagen o por los niveles de calprotectina fecal.<sup>45</sup>

En general el diagnóstico de EII es un desafío clínico que se basa en un abordaje guiado de acuerdo con el cuadro clínico, la exploración física, las manifestaciones extraintestinales y la evolución. La falta de conocimiento para el uso de las diferentes herramientas actualmente disponibles puede aumentar el costo de

la enfermedad y los riesgos del paciente, así como brindar un diagnóstico erróneo. Es fundamental conocer la utilidad de los diferentes instrumentos disponibles para las adecuadas interpretación y conclusión diagnóstica. Hacer un diagnóstico temprano, ofrecer un tratamiento óptimo y monitorear adecuadamente la enfermedad son las maneras de mejorar el pronóstico a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. **Dignass A, Eliakim R, Magro F et al.:** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1. Definitions and diagnosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2014;79(4):263–328.
2. **Yamamoto JK, Bosques de Paula J et al.:** Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organization. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(1):46–84.
3. **Mowat C, Cole A, Windsor A et al.:** Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571–607.
4. **Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, GETECCU et al.:** Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(5):605–614.
5. **Marín JI, Zabana Y, Rodríguez LI et al.:** COVID-19 y enfermedad inflamatoria intestinal: preguntas surgidas de la atención y seguimiento de los pacientes durante la fase inicial de la pandemia (febrero-abril 2020). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43(7):408–413.
6. **Gian ET, Maurizio V, Luca P et al.:** Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015;21(1):21–46.
7. **Danese S, Semeraro S, Papa A et al.:** Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227–7236.
8. **Martin J, Radeke HH, Dignass A, Stein J:** Current evaluation and management of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:19–32.
9. **Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P et al.:** Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:32–39.
10. **Yael R, Jordan A, Suzanne K et al.:** Stool PCR for gastrointestinal pathogens in patients with and without immune-mediated intestinal diseases. *Dig Dis Sci* 2018;63:996–1002.
11. **Sachar DB,** Biomarkers Task Force of the IOIBD: Role of biomarkers in the study and management of inflammatory bowel disease: a “nonsystematic” review. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:2511–2518.
12. **Lozoya ME, de Las Heras I, Martínez M, Noguera VJA, Avilés PF:** Faecal calprotectin, a useful marker in discriminating between inflammatory bowel disease and functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Hepatol* 2017;40:125–131.
13. **Jordi G, Triana L, Elena C et al.:** Recomendaciones de GETECCU sobre la utilidad de la determinación de calprotectina fecal en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(8):514–529.
14. **Ministro P, Martins D:** Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease: how, when and why? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11(4):317–328.
15. **Yamamoto JK, Gutiérrez Y, López JG et al.:** Consenso mexicano para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Méx* 2018;83:144–

- 167.
16. **Park SH, Yang SK, Park SK et al.:** Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;28:125–130.
  17. **Langner C, Magro F, Driessen A et al.,** European Society of Pathology, European Crohn's and Colitis Foundation: The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch* 2014;464:511–527.
  18. **Walsh AJ, Ghosh A, Brain A et al.:** Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2014;8(4):318–325.
  19. **Mosli MH, Feagan BG, Zou G et al.:** Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2017;66:50–58.
  20. **Mosli MH, Parker CE, Nelson SA et al.:** Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:CD011256.
  21. **Joseph D, Feuerstein, Kim L et al.:** AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450–1461.
  22. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T et al.:** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:s1–s106.
  23. **Harbord M, Annese V, Vavricka SR et al.,** European Crohn's and Colitis Organization: The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:239–254.
  24. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.,** for the European Crohn's and Colitis Organization: Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2017;11:649–670.
  25. **Boscá M, Alós R, Maroto N, Gisbert JP et al.:** Recomendaciones GETECCU para el tratamiento de las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43(3):155–168.
  26. **Taxonera C, Ponferrada A, Bermejo F et al.:** Early tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Crohns Colitis* 2017;11:792–800.
  27. **Gomollón F, Dignass A, Annese V et al.,** on behalf of ECCO: 3<sup>rd</sup> European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part I. Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
  28. **Amy C, Jiri A, Chandler B et al.:** Biomarkers of Crohn's disease to support the development of new therapeutic interventions. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26:10.
  29. **Khanna R, Levesque BG, Sandborn WJ:** IBD: Measuring what counts—endoscopic assessment in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:9–10.
  30. **Buchner AM, Lichtenstein GR:** Endoscopic scoring systems in Crohn's disease for evaluation of responsiveness to treatment: are we ready for the prime time of endoscopic assessment? *Am J Gastroenterol* 2017;112:1593–1595.
  31. **Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG et al.:** Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci* 2012;57:1618–1623.
  32. **Greenup AJ, Bressler B, Rosenfeld G:** Medical imaging in small bowel Crohn's disease—computer tomography enterography, magnetic resonance enterography, and ultrasound: which one is the best for what? *Inflamm Bowel Dis* 2016;22:1246–1261.
  33. **Liu W, Liu J, Xiao W et al.:** A diagnostic accuracy meta-analysis of CT and MRI for the evaluation of small bowel Crohn disease. *Acad Radiol* 2017;24:1216–1225.
  34. **Zakeri N, Pollok RC:** Diagnostic imaging and radiation exposure in inflammatory bowel

- disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:2165–2178.
35. **Rondonotti E, Spada C, Adler S et al.:** Small–bowel capsule endoscopy and device–assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small–bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy* 2018;50:423–446.
  36. **Kopylov U et al.:** Diagnostic yield of capsule endoscopy *versus* magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn’s disease: systematic review and meta–analysis. *Dig Liver Dis* 2017;49:854–863.
  37. **Monteiro S, Días de Castro F, Boal Carvalho P et al.:** Essential role of small bowel capsule endoscopy in reclassification of colonic inflammatory bowel disease type unclassified. *World J Gastrointest Endosc* 2017;9:34–40.
  38. **Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y et al.:** Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2014;147:334–342.
  39. **Arulanandan A, Dulai PS, Singh S et al.:** Systematic review: safety of balloon–assisted enteroscopy in Crohn’s disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:8999–9011.
  40. **Taylor SA, Mallett S, Bhatnagar G et al.,** METRIC Study Investigators: Diagnostic accuracy of magnetic resonance enterography and small bowel ultrasound for the extent and activity of newly diagnosed and relapsed Crohn’s disease (METRIC): a multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:548–558.
  41. **Dong J, Wang H, Zhao J et al.:** Ultrasound as a diagnostic tool in detecting active Crohn’s disease: a meta–analysis of prospective studies. *Eur Radiol* 2014;24:26–33.
  42. **Geboes K:** Pathology of inflammatory bowel diseases (IBD): variability with time and treatment. *Colorectal Dis* 2001;3:2–12.
  43. **Tanaka M, Saito H, Fukuda S et al.:** Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:281–286.
  44. **Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ et al.:** Correlation between the Crohn’s disease activity and Harvey–Bradshaw indices in assessing Crohn’s disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:357–363.
  45. **Annese V, Daperno M, Rutter MD et al.:** European evidence–based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:982–1018.

---

# Tratamiento convencional de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

Laura Ofelia Olivares Guzmán

## RESUMEN

La terapia convencional, o tratamiento *step-up*, consiste en la estrategia de utilizar aminosalicilatos, corticoides e inmunomoduladores de forma secuencial en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Es importante identificar a los pacientes que se puedan beneficiar de una terapia convencional o de una biológica. Hay que distinguir el curso indolente y la enfermedad severa para facilitar la oportunidad de usar una terapia temprana más intensiva, beneficiando así a aquellos con una enfermedad menos agresiva y con factores de buen pronóstico del uso de la terapia de desescalación, para evitar el posible sobretratamiento. El tratamiento convencional sigue siendo eficaz sobre todo en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

## INTRODUCCIÓN

La terapia convencional, o tratamiento *step-up*, ha demostrado efectividad en la inducción a la remisión y el mantenimiento de la enfermedad. El objetivo terapéutico más ambicioso en estos pacientes es la curación de la mucosa, seguida de la disminución de complicaciones de la enfermedad, la predicción de recaídas, el ajuste de las terapias por objetivos de forma dinámica y la obtención de una mayor calidad de vida.

Una proporción significativa de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tendrán un curso de actividad moderada. Los estudios basados en la pobla-

ción sugieren que 40% de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) tendrán un curso clínico indolente y cerca de la mitad presentarán un comportamiento no complicado hasta 10 años después del diagnóstico. En ambas, la EC y la CUCI, hay que distinguir el curso indolente de la enfermedad severa, facilitando la oportunidad de usar una terapia temprana más intensiva y beneficiar a aquellos con una enfermedad más indolente del uso de la terapia de desescalación, evitando el posible sobret ratamiento. Con la introducción de nuevas terapias la identificación de la población con alto riesgo de enfermedad severa ha ganado interés, por lo que antes de comenzar a tratar a un paciente hay que identificar los factores de mal pronóstico. Los factores predictivos que se han identificado en los estudios de cohorte para EC incluyen una edad más joven, tabaquismo, enfermedad extensa, enfermedad perianal, úlceras profundas en la endoscopia, cirugía previa, uso de corticoides en el momento del diagnóstico y presencia de manifestaciones extraintestinales.

En el caso de la CUCI, los pacientes con pancolitis y úlceras profundas en la endoscopia tienen un mayor riesgo de colectomía.<sup>1</sup>

## **TRATAMIENTO**

### **5-aminosalicilatos**

Los aminosalicilatos son de los principales fármacos empleados en la terapia convencional de la CUCI tanto en la terapia de inducción como en la terapia de mantenimiento. Se estima que entre 65 y 78% de los pacientes responden a la terapia con aminosalicilatos.<sup>2</sup>

Estructuralmente consisten en moléculas de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina).<sup>3</sup>

Actualmente en México están disponibles la sulfasalazina y la mesalazina. La primera es metabolizada por las bacterias colónicas con acción azorreductasa, fragmentándose en mesalazina y sulfapiridina al llegar al colon. Existen otros salicilatos, como la olsalazina y la balsalazina, a los que no hay acceso en México.

### **Absorción y metabolismo de los salicilatos**

#### **Vía oral**

El 5-ASA en su forma libre que es ingerido por vía oral es ineficaz, debido al tiempo que permanece en tránsito en el intestino, donde se absorbe casi por completo, por lo que llega en escasa cantidad al colon con poco efecto terapéutico.<sup>4</sup>

Se han descrito varios mecanismos de acción de la mesalazina, como la inhibición de la actividad de la vía del factor nuclear kappa B, la inhibición del daño intestinal epitelial y la apoptosis inducidas por estrés oxidativo, el aumento de la respuesta de las proteínas de choque térmico en las células epiteliales intestinales, la inhibición de la producción colónica de leucotrienos con acción quimiotáctica y la modulación de la producción de prostaglandinas. Los 5-ASA tienen acción antiinflamatoria en las células epiteliales colónicas al simular un efecto parecido al del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas.<sup>5</sup>

### Vía rectal

Cuando el 5-ASA es aplicado por vía rectal en forma de supositorio o enema es eficaz en el colon distal por efecto antiinflamatorio directo sobre la mucosa colónica, y su concentración local es proporcional al efecto terapéutico.<sup>6</sup>

El mecanismo de acción de la mesalazina consiste en la inhibición del daño intestinal epitelial y la apoptosis inducidas por el estrés oxidativo, un aumento de la respuesta de las proteínas de choque térmico en las células epiteliales intestinales, la inhibición de la producción colónica de leucotrienos con acción quimiotáctica y la modulación del metabolismo de prostaglandinas.<sup>7</sup>

### Sulfasalazina

La 5-ASA oral no es más efectiva que la sulfasalazina pero es mejor tolerada.<sup>8</sup> Cuando se utiliza se recomienda monitorear los niveles de ácido fólico, dado que éste se asocia a déficit porque interfiere con la absorción y el metabolismo del ácido fólico.

## CORTICOSTEROIDES

Constituyen un grupo de fármacos utilizados para la inducción de la remisión de la enfermedad inflamatoria en los brotes refractarios a la 5-ASA, los brotes moderados y graves independientemente de la extensión de la CUCI, y la EC (*European Crohn's and Colitis Organization* [ECCO]). La hidrocortisona, la prednisona y la metilprednisolona tienen actividad sistémica y son de uso más común. La budesonida tiene baja disponibilidad sistémica, y ha demostrado efectividad en los estudios controlados en situaciones específicas. No existe un único mecanismo de acción de estos fármacos.

Las recomendaciones generales para un uso apropiado de la prednisolona incluyen dosis de 40 mg/día durante una semana con la disminución de 5 mg cada semana, lo que resulta en un curso de ocho semanas. Los cursos más cortos (<

3 semanas) o el empleo de dosis subóptimas se asocian a una recaída más temprana. Una vez que se requiere el uso de corticoides deben ser usados en dosis plena, pues las dosis más bajas (< 15 mg/día) resultan inefectivas para el manejo de la enfermedad activa.<sup>9</sup>

### **Corticoides sistémicos: prednisona**

En los estudios de eficacia la prednisona ha demostrado una biodisponibilidad de 80% después de su administración oral, tras pasar a su forma biológicamente activa: la prednisolona; la transformación se realiza en el hígado por reducción por parte de la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; una vez en el plasma se une a las proteínas, sobre todo a la globulina fijadora, seguida de la albúmina.<sup>10</sup>

### **Corticoides de baja disponibilidad sistémica; budesonida**

La budesonida MMX se recomienda para el tratamiento de inducción a la remisión en los pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada, refractariedad o intolerancia al tratamiento con 5-ASA. En los estudios controlados la budesonida MMX ha demostrado ser segura y efectiva en la CUCI, con una eficacia comparable —mas no superior— a la de la mesalazina para la inducción a la remisión, pero los datos disponibles sugieren que en casos seleccionados (actividad de leve a moderada) la suma de budesonida MMX al manejo con 5-ASA es superior a la monoterapia con 5-ASA en los casos de refractariedad.<sup>11</sup>

En la EC varios estudios han comparado la budesonida con el placebo, el corticoide sistémico, el dipropionato de beclometasona y la mesalazina en la EC ileal, ileocolónica o colónica derecha en los pacientes con actividad de leve a moderada; la budesonida fue más eficaz que el placebo e igual de efectiva que los corticoides sistémicos.<sup>12</sup>

## **ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA**

La CUCI es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que involucra el colon y el recto, con una inflamación de tendencia continua y la presencia de erosiones o úlceras, o ambas, que afectan la mucosa colónica. El curso de la enfermedad usualmente se caracteriza por recaídas por actividad de la enfermedad con diarrea, rectorragia y urgencia rectal que alternan con periodos de remisión.<sup>13</sup>

La estrategia de tratamiento de la CUCI se basa en considerar la gravedad, la extensión y el patrón de actividad de la enfermedad, tomando en cuenta la respuesta previa a los medicamentos, la edad del paciente, los efectos adversos de la medicación, las comorbilidades y la presencia de manifestaciones extraintestinales.

Para determinar la extensión de la enfermedad se emplea la clasificación de Montreal:

- **E1: proctitis.** Su afectación se limita al recto (es decir, la extensión proximal de inflamación es distal a la unión rectosigmoidea).
- **E2: colitis izquierda.** Su afectación se limita a la porción del colon distal a la flexura esplénica (análoga a la colitis distal).
- **E3: colitis extendida.** Su afectación se extiende a la flexura esplénica e incluye pancolitis.<sup>1</sup>

Existen 17 diferentes índices que evalúan la actividad de la CUCI, pero el más utilizado en la práctica clínica es la escala de Truelove y Witts. Los pacientes que tengan una frecuencia de deposiciones > 6/día, taquicardia (> 90 por minuto) o temperatura > 37.8 °C, anemia (< 10.5 g/dL) o velocidad de sedimentación globular > 30 mm/h tendrán una CUCI con actividad grave.

## Puntos fundamentales al iniciar el tratamiento de la colitis ulcerosa con actividad de cualquier extensión

Cada paciente debe ser evaluado de forma individualizada y sistemática:

- Confirmar el diagnóstico de CUCI.
- Excluir las causas infecciosas como desencadenantes de la actividad o de la recaída.
- Evaluar la gravedad del brote. Utilizar criterios aceptados de gravedad, como la clasificación de Montreal, el índice de Truelove y Witts, el SCCAI o índice de Walmsley, la escala de Mayo, el índice Yamamoto–Furusho y el índice de actividad de CUCI pediátrica.<sup>14</sup>
- Tratar de establecer la extensión si no se conoce. En los brotes graves la extensión no es determinante en las decisiones terapéuticas.
- Contar con un estudio de imagen abdominal (radiografía simple de abdomen, tomografía computarizada simple e incluso ultrasonido abdominal realizado por un radiólogo experto, útil en la valoración de la enfermedad cuando no se cuenta con la colonoscopia de extensión por la gravedad de la actividad).<sup>15</sup>

## TERAPIAS DE INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

### Proctitis con actividad leve

La mesalazina tópica es el tratamiento de primera línea para la proctitis.

Los supositorios son más apropiados que los enemas en el manejo de la proctitis, ya que llegan al sitio de inflamación y son más aceptados por los pacientes. La dosis recomendada es de 1 g/día, y es igual de efectiva en dosis única que en dosis dividida. La combinación de 5-ASA tópico y oral es más efectiva que cualquiera de ellas sola en los pacientes con enfermedad extendida < 50 cm del margen anal, aunque no hay un estudio que demuestre la eficacia de la terapia combinada para proctitis.<sup>16</sup> En el único estudio que se incluyen pacientes únicamente con proctitis el 5-ASA por vía rectal fue más efectivo que el 5-ASA oral solo.<sup>17</sup>

Si se utiliza 5-ASA oral solo, una dosis de 3.6 g de preparación de 5-ASA de liberación dependiente de pH es más efectiva que las dosis más bajas o el placebo. Los pacientes con proctosigmoiditis obtienen una mejor respuesta clínica con el 5-ASA granulado que los que toman tabletas (78 vs. 55%;  $p < 0.001$ ) y la remisión endoscópica (67 vs. 43%;  $p < 0.001$ ). En los casos de enfermedad activa > 50 cm de la línea dentada la combinación de 5-ASA oral más tópico es más efectiva que cualquiera de las presentaciones sola.<sup>17</sup>

### Colitis izquierda

En la colitis izquierda con actividad de leve a moderada el tratamiento inicial con aminosalicilato en enema > 4 g/día en combinación con mesalazina oral > 2.4 g/día es más efectivo que la mesalazina oral o tópica sola o los corticoides solos. La mesalazina tópica es más efectiva que los esteroides tópicos. Igual que en la proctitis, la mesalazina en dosis única es igual de efectiva que en dosis dividida.

El estudio alemán del Dr. Falk Pharma comparó la efectividad de la mesalazina granulada en dosis de 3 g vs. budesonida en dosis de 9 mg para lograr la remisión en los pacientes con proctosigmoiditis o colitis izquierda con actividad de leve a moderada; la mesalazina fue numéricamente mejor, pero no estadísticamente superior a la budesonida MMX (estudio de ocho semanas con una tasa de 54.8 vs. 39.5%;  $p = 0.052$ ).<sup>18</sup>

### Proctitis o colitis distal refractaria

El primer paso para modificar la terapia basada en objetivos es identificar la causa de la falta de respuesta al tratamiento. Una explicación puede ser simplemente

que la enfermedad es refractaria al tratamiento prescrito, pero las causas alternativas obligadas a descartar incluyen escasa adherencia al tratamiento prescrito, concentración o forma de administración inadecuadas, complicaciones no identificadas, como estreñimiento, infecciones (parasitosis) o proctitis infecciosas que simulan enfermedad inflamatoria (*Chlamydia trachomatis*, virus del herpes simple, proctitis por sífilis), y diagnóstico incorrecto (síndrome de intestino irritable, enfermedad de Crohn, prolapso de la mucosa o incluso cáncer).

## Pancolitis

En la pancolitis, o colitis extensa, con actividad de leve a moderada se debe iniciar la terapia con enemas de aminosalicilato > 1 g/día en combinación con mesalazina oral > 2.4 g/día. Los corticoides orales son apropiados para los pacientes con actividad de moderada a grave y también en aquellos con actividad leve que no respondieron a la terapia inicial con mesalazina. La colitis extensa grave es indicación de hospitalización del paciente para brindarle un tratamiento intensivo.

## TRATAMIENTO POR GRADO DE ACTIVIDAD

### Colitis ulcerosa con actividad grave

Los pacientes con diarrea > 6/día deposiciones y los signos de toxicidad sistémica (pulso > 90 min, temperatura > 37.8 °C, hemoglobina < 105 g/L, velocidad de sedimentación globular > 30 mm/h, proteína C reactiva > 45 mg/L) tienen actividad grave. Estos pacientes requieren hospitalización, debido a la alta tasa de complicaciones, como megacolon tóxico, perforación y eventos tromboembólicos, considerando que los mayores de 60 años de edad o con comorbilidades tienen un mayor riesgo de mortalidad. En el cuadro 4-1 se muestran las recomendaciones en los pacientes con actividad grave.

### EVALUACIÓN DE RESPUESTA A LA TERAPIA DE INDUCCIÓN CON 5-ASA

Las guías de la ECCO mencionan, según el estudio ASCEND II, que la media de tiempo de remisión de la rectorragia fue de nueve días en los pacientes que re-

**Cuadro 4–1. Recomendaciones en los pacientes con colitis ulcerosa grave**

Objetivo/evidencia	
Reemplazo de electrolitos y líquidos parenterales	Suplementación de potasio (K) por lo menos 60 mmol/día La hipocalcemia y la hipomagnesemia se asocian como factor de riesgo para dilatación tóxica
Rectosigmoidoscopia flexible y biopsia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Confirmación de diagnóstico</li> <li>• Exclusión de infección por citomegalovirus</li> <li>• La presencia de citomegalovirus se asocia con un curso refractario a esteroides<sup>58</sup></li> <li>• Requiere tratamiento</li> </ul>
Cultivo de heces, búsqueda de <i>Clostridioides difficile</i>	<p>La infección por <i>Clostridioides difficile</i> es más prevalente en pacientes con colitis ulcerosa severa y está asociada a mayor morbi-mortalidad<sup>59</sup></p> <p>Ante alta sospecha o estudio positivo iniciar vancomicina vía oral<sup>60</sup> El trasplante de microbiota fecal tiene las mismas indicaciones que para pacientes con infección por <i>Clostridioides difficile</i> sin respuesta al tratamiento</p>

cibieron 4.8 g de 5-ASA/día, de 16 días en aquellos que recibieron 2.4 g/día y de siete días con dosis de 4.8 g/día con 5-ASA de formulación MMX; se requirieron entre 37 y 45 días de terapia para documentar una remisión completa sostenida.<sup>19,20</sup> En los pacientes con datos de deterioro clínico la persistencia de sangrado rectal más allá de 10 a 14 días o sin alivio sostenido de todos los síntomas después de 40 días de tratamiento adecuado con 5-ASA se debe comenzar la terapia adicional con corticoides sistémicos orales. Existen otras alternativas de rescate durante la optimización de la terapia convencional que tienen evidencias previas a la declaración del fracaso de la terapia:

- Otra oportunidad de recuperar pacientes con 5-ASA para los que no respondieron a la octava semana con 5-ASA oral; podrían documentar una remisión completa con 4.8 g de 5-ASA MMX, independientemente del régimen inicial.<sup>21</sup>
- La budesonida MMX en dosis de 9 mg/día demostró que induce la remisión clínica, endoscópica e histológica a la octava semana vs. el placebo; se considera una terapia alternativa previa a la desescalación a esteroides convencionales.<sup>22</sup>

## REFRACTARIEDAD A LOS CORTICOIDES

Los glucocorticoides son aceptados de forma universal para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias e inmunomediadas. La resistencia a ellos implica un problema terapéutico muy serio.

La corticorretractariedad se define como la persistencia de actividad a pesar del uso de corticoides en dosis plena (intravenosa) a tres días de haber comenzado la terapia. Por ello la respuesta a los esteroides intravenosos usados en cualquier extensión debe ser evaluada al tercer día. En los pacientes no respondedores las terapias de rescate incluyen ciclosporina, tacrolimus o infliximab antes de la cirugía. La colectomía está recomendada si no hay mejoría en el seguimiento después de cuatro a siete días de haber iniciado la terapia de rescate.

Antes de iniciar la terapia de rescate hay que identificar los factores de refractariedad a los corticoides, como la presencia de infección por citomegalovirus.<sup>23</sup>

Los factores clínicos predictivos de fracaso al tratamiento son el número de deposiciones, la fiebre, hipoalbuminemia, la frecuencia cardiaca, la dilatación del colon en el estudio de imagen y el valor de la proteína C reactiva. Pero también existen varios mecanismos moleculares implicados en la escasa respuesta a los corticoides: a nivel del receptor de glucocorticoides y proteínas de transporte hay incapacidad de los corticoides para inhibir los factores de transcripción, existe disminución de afinidad del complejo corticoide–receptor en la zona de unión con el DNA y hay resistencia de los linfocitos y los macrófagos a la apoptosis inducida por los corticoides. Existen estudios genéticos en los pacientes llevados a colectomía en los que se identificó la expresión reducida del RNA mensajero receptor de glucocorticoides en la mucosa intestinal, entre otros factores variantes de polimorfismos resistentes; sin embargo, actualmente no existe forma de identificar estos factores genéticos en los pacientes que no responden al tratamiento.<sup>24</sup>

## **TERAPIAS DE RESCATE**

Se requieren marcadores clínicos, bioquímicos y radiológicos en la práctica clínica (modelos predictivos) para la toma de decisiones (cuadro 4–2).

### **Medicamentos inmunosupresores**

Los medicamentos inmunosupresores (tiopurinas, inhibidores de la calcineurina y metotrexato) tienen indicaciones, limitaciones, efectos adversos y contraindicaciones que pueden limitar su uso.

#### **Ciclosporina**

La recomendación del uso de ciclosporina como terapia de rescate de acuerdo con las guías de la ECCO se basa en dos estudios que han confirmado la eficacia de

**Cuadro 4–2. Factores de predicción de riesgo/cirugía en los pacientes con colitis ulcerosa con actividad grave**

Marcadores clínicos	Frecuencia de las deposiciones > 12/día en el día 2 de corticoides IV: asociado a colectomía, tasa de 55% Deposiciones > 8/día o entre tres y ocho deposiciones/día–proteína C reactiva > 45 mg/L en el día 3 predicen colectomía en 85% de los casos (criterios de Oxford)
Marcadores bioquímicos	Velocidad de sedimentación globular > 75 mm/H o temperatura corporal > 38 °C o en el momento de la admisión se asocian a un riesgo de cinco a nueve veces mayor de colectomía
Criterios radiológicos/ endoscópicos	Radiografía simple/tomografía computarizada abdominal dilatación colónica > 5.5 cm se asocia a 75% de probabilidad de colectomía Endoscopia Úlceras profundas en la rectosigmoidoscopia Asociación a mayor riesgo de colectomía
Combinación de criterios clínicos	De forma inversa, los pacientes que han sido

la ciclosporina en la CUCI grave (estudios de D’Haens G. y col. en 2001 y de Cohen R. D. y col. en 1999).<sup>25,26</sup> La dosis recomendada de ciclosporina es de 2 mg/kg con ajustes de acuerdo con la meta de la concentración sérica (rango terapéutico de 150 a 250 mg/L).

En el estudio de Lichtiger se incluyeron únicamente pacientes que habían fallado a los corticoides intravenosos; 9 de 11 pacientes que no respondieron a los esteroides mejoraron con 4 mg/kg/día de ciclosporina intravenosa (riesgo relativo [RR] 0.18, intervalo de confianza [IC] 95% de 0.05 a 0.064).<sup>27</sup> La evidencia de los estudios controlados indica que entre 76 y 85% de los pacientes responderán a la ciclosporina intravenosa y se evitará la colectomía a corto plazo.<sup>28</sup> Asimismo, cuando se comparó la ciclosporina con infliximab a corto y mediano plazos el resultado fue de 70.9 y 61.5% a los cinco años<sup>29</sup> (cuadro 4–3).

**Cuadro 4–3. Efectividad de las tiopurinas en la enfermedad de Crohn**

Enfermedad de Crohn luminal	Útiles en el mantenimiento de la remisión. Efectividad de 75 vs. 62% con placebo (RR 19: intervalo de confianza 95% de 1.05 a 1.34)
Tratamiento precoz de Crohn	Se recomienda la introducción rápida
Prevención de recurrencia posquirúrgica	Son superiores al placebo en la prevención de la recurrencia clínica y endoscópica
Enfermedad de Crohn perianal	No han demostrado eficacia. El tratamiento de elección es el antifactor de necrosis tumoral
Uso concomitante con antifactor de necrosis tumoral	Contexto en el que tienen mayor eficacia. La adición de un inmunosupresor a los fármacos antifactor de necrosis tumoral previene la formación de anticuerpos y mejora la farmacocinética de este grupo de biológicos

## Tacrolimus

Es un inhibidor de la calcineurina que tiene un mecanismo similar al de la ciclosporina.

Un estudio controlado de dos semanas con 62 pacientes a los que se les administró tacrolimus oral demostró ser más efectivo que el placebo para inducir la remisión clínica y endoscópica en los pacientes con CUCI refractarios a los esteroides.<sup>30</sup>

Los niveles terapéuticos del tacrolimus deben ser ajustados a niveles séricos de 5 a 10 ng/mL.

Se ha reportado un plazo acumulado libre de colectomía en los pacientes con CU tratados con tacrolimus de 57% a 44 meses.<sup>31</sup>

## Duración de las terapias de rescate

Las guías de la ECCO señalan que después de haber iniciado la terapia con ciclosporina intravenosa se debe cambiar a tiopurina por vía oral tan pronto como se haya documentado una respuesta clínica (promedio de tres a cinco días). Las tiopurinas están recomendadas en los pacientes que hayan recibido terapia con tacrolimus o con ciclosporina, y se pueden iniciar mientras el paciente continúa recibiendo cualquiera de las dos terapias de rescate. La justificación de usar las tiopurinas en este contexto, incluso en los pacientes que debutaron con un estado de gravedad en los que se utilizó terapia de rescate y son vírgenes a tratamiento con 5-ASA, consiste en que la tasa de colectomía es de 36 a 69% en los 12 meses siguientes a la introducción de ciclosporina. Los estudios retrospectivos sugieren que las tiopurinas reducen el riesgo de colectomía después de la introducción de ciclosporina.<sup>32</sup>

En la enfermedad de Crohn los medicamentos inhibidores de la calcineurina tienen una limitada utilidad. No hay ningún estudio controlado que evalúe la eficacia del tacrolimus en la EC luminal y perianal.<sup>33</sup>

## Terapia de rescate individualizada

La ciclosporina se debe evitar en los pacientes con niveles séricos de colesterol o magnesio por aumento del riesgo de efectos a nivel del sistema nervioso central.

Sólo se debe intentar una terapia de rescate con inhibidores de la calcineurina o infliximab antes de llevar a colectomía al paciente, y la duración de la terapia no debe superar los tres a cinco días, ya que el tratamiento médico puede rescatar el colon, pero prolongarlo de forma no justificada aumentaría el riesgo de complicaciones posoperatorias, por lo que se debe individualizar para cada paciente.<sup>34</sup>

## **TERAPIAS DE MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN LA COLITIS ULCEROSA**

El objetivo final es llevar al paciente a una remisión libre de corticoides. Los estudios de seguimiento de cohortes señalan que 75% de los pacientes con proctitis o colitis izquierda presentarán al menos una recaída en el periodo de un año.<sup>35</sup> Es por ello que en general se recomienda que la terapia de mantenimiento sea con fármacos; los 5-ASA constituyen la primera línea de tratamiento de mantenimiento en los pacientes que respondieron durante la terapia de inducción a la remisión.

### **Proctitis**

La mesalazina rectal se administra en dosis mínima de 1 g/día en una sola administración o dosis mínima eficaz de 3 g/semana en días repartidos.

### **Colitis izquierda/pancolitis**

La dosis mínima necesaria y recomendada de 5-ASA es de 2 g/día. El cumplimiento mínimo > 80% de la dosis prescrita se asocia a menores tasas de recaída.<sup>36</sup> No existe evidencia actualmente para recomendar la suspensión del tratamiento. Aunado a esto, en este grupo de pacientes el tratamiento con 5-ASA aporta quimioprevención contra el carcinoma colorrectal;<sup>37</sup> por el contrario, el nivel de evidencia es muy bajo para recomendar quimioprevención con tiopurinas o anti-TNF.<sup>38</sup>

En los pacientes con CUCI que lograron la remisión sintomática con corticoides orales se sugiere el uso de tiopurinas para mantener la remisión completa libre de esteroides. Asimismo, los pacientes que fueron tratados con alguna terapia de rescate y respondieron deberán recibir ahora tiopurinas como terapia de mantenimiento.

## **TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

El tratamiento consiste en tres grupos por objetivos: terapia de inducción, terapia de mantenimiento y terapia para enfermedad fistulizante o perianal. Igual que en la CUCI, se debe estratificar a los pacientes de acuerdo con su pronóstico y facto-

res de riesgo, individualizar la terapia y optimizar el manejo del paciente por objetivos: localización de la enfermedad, actividad y gravedad, así como la respuesta a las terapias previas y la presencia de complicaciones. Sin embargo, la enfermedad de Crohn muestra escenarios clínicos más complejos que la CUCI, lo que hace que las decisiones sean más difíciles. Las nuevas terapias que han demostrado efectividad en la EC en los últimos años justifican un aprovechamiento más agresivo que las terapias convencionales.

## **INSTRUMENTOS PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD CLÍNICA, ENDOSCÓPICA Y RADIOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

El fenotipo de la enfermedad está descrito por la clasificación de Montreal, que categoriza a los pacientes de acuerdo con la edad de diagnóstico, la localización y el comportamiento de la enfermedad.<sup>39</sup> La escala validada de *Lemann damage* puede representar mejor el daño en el intestino a través del tiempo.<sup>40</sup> Como sea, hasta el momento no hay una referencia que de forma integral sea capaz de medir el daño o el grado de actividad en la práctica clínica. Los indicadores de enfermedad grave incluyen tabaquismo, síntomas de ataque al estado general o debilidad constantes, recaídas constantes, desarrollo de lesiones estenosantes o fistulizantes, y necesidad de uso de esteroides y de cirugía.<sup>41</sup> Aunque los síntomas no siempre se correlacionan bien con las medidas más objetivas, como son la endoscopia y los biomarcadores no invasivos, es de crucial importancia monitorear la enfermedad y la terapia en intervalos regulares con base en estos marcadores objetivos, ya que la correlación entre la actividad y los síntomas en la enfermedad de Crohn es aún más baja (endoscopia, proteína C reactiva, calprotectina y enterorresonancia).<sup>42,43</sup>

El instrumento clásico para evaluar los síntomas clínicos es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI: *Crohn's disease activity index*), el cual mide el grado de actividad mediante el promedio de ocho componentes: hematocrito, examen físico que incluye la exploración abdominal y el peso, registro de evacuaciones diarreicas (siete días) presencia de dolor y sensación de bienestar general. La versión sintetizada del CAI utiliza únicamente el dolor abdominal, el número de evacuaciones diarreicas y el bienestar general, y ha demostrado una buena correlación con el original.

## **TERAPIA DE INDUCCIÓN**

Se recomienda el uso de budesonida en los pacientes con enfermedad de Crohn con actividad de leve a moderada cuando la enfermedad está limitada al íleon ter-

minal o el colon ascendente. En los pacientes con EC con actividad de moderada a severa las guías de la ECCO recomiendan el uso de corticoides sistémicos para inducir la remisión clínica. No se sugiere el uso de tiopurinas como monoterapia en la inducción a la remisión de la actividad intraluminal de moderada a severa.

## **Metotrexato**

Es un análogo antagonista del ácido fólico que se utilizó por primera vez en 1989 en el estudio de Kozarek.<sup>44</sup> Funciona al inhibir la síntesis de DNA que bloquea la proliferación celular de los linfocitos, aunque no es específico. Tiene propiedades antiinflamatorias debidas a la liberación de adenosina que bloquea la migración y la activación de los monocitos, los macrófagos, los neutrófilos, los linfocitos B y las células dendríticas.<sup>45</sup>

No hay estudios que comparen la efectividad del metotrexato sin usar corticoides, es decir, como monoterapia para inducir la remisión de la EC de moderada a grave. El único estudio controlado relevante se menciona en las recomendaciones de la ECCO, e incluyó a 141 pacientes dependientes de esteroides con EC, aleatorizados para utilizar metotrexato en dosis de 25 mg/semanales por vía intramuscular o placebo durante 16 semanas; ambos grupos recibieron prednisona a razón de 20 mg al inicio y durante un periodo de tres meses. Después de 16 semanas una proporción significativa de pacientes documentaron una remisión clínica mayor que con el placebo (RR 2.06; IC 95% de 1.09 a 3.89).<sup>46</sup> Sin embargo, con base en la evidencia actual no se puede hacer una recomendación para utilizar el metotrexato como monoterapia o como primera opción en los pacientes con EC con actividad de moderada a grave. Se puede considerar su uso como una opción para los pacientes libres de esteroides con actividad moderada cuando no se tiene otra alternativa terapéutica. En las mujeres que planean un embarazo se deberá discontinuar al menos tres meses antes de la concepción.

## **Tiopurinas**

Ningún posicionamiento, incluidas las recomendaciones de la ECCO, recomienda el uso de las tiopurinas como monoterapia para inducir la remisión de la EC con actividad de moderada a grave.

Las tiopurinas pueden lograr la remisión clínica libre de esteroides en 30 a 50% de los pacientes. Este porcentaje se reduce en la cicatrización de la mucosa.<sup>47</sup>

## **Tacrolimus**

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en 22 centros de España se incluyeron adultos que recibieron tacrolimus para la enfermedad inflamatoria luminal y pe-

rianal, y se evaluó la respuesta mediante los índices de Harvey–Bradshaw y la escala de Mayo después de tres y seis meses de tratamiento. En 62 pacientes con enfermedad perianal se observó el cierre completo de las fístulas en 8% ( $n = 5$ ) y 34% mostraron una respuesta parcial. El tratamiento se mantuvo por una media de seis meses, y después de un seguimiento de 24 meses la tasa de eventos adversos fue de 34%; 2% de los pacientes fueron diagnosticados con cáncer y 84% (120 pacientes) descontinuaron el tratamiento por falta de efectividad o efectos adversos. La tasa de cirugía fue de 39, y 33% fueron llevados a colectomía (en CU). Aunque el tacrolimus mostró efectividad tanto en la EC como en la CUCI después de tres meses de tratamiento su efectividad no se mantuvo a largo plazo y los efectos adversos complican su uso en la práctica clínica.<sup>48</sup>

## **TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

En los pacientes que respondieron a la terapia de inducción a la remisión con metotrexato se recomienda mantener una dosis de 15 mg/semana con porcentajes de respuesta a los 12, 24 y 36 meses de 75, 53 y 43%, respectivamente.<sup>49</sup>

### **Tiopurinas**

Las tiopurinas se recomiendan para mantener la remisión en los pacientes libres de esteroides con enfermedad de Crohn. El metaanálisis incluido en las guías de la ECCO midió el efecto de la terapia de mantenimiento con azatioprina o mercaptopurina en los pacientes con EC dependientes de esteroides. Se incluyeron un total de 489 pacientes tratados con azatioprina (dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día) y un seguimiento de 6 a 18 meses. Definieron la remisión clínica de acuerdo con diferentes criterios del CDAI. La azatioprina fue mejor que el placebo para el mantenimiento de la remisión libre de esteroides (RR 1.19; IC 95% de 1.05 a 1.34). El riesgo global del uso de tiopurinas fue significativamente mayor con las tiopurinas que con el placebo (RR 2.45; IC 95%). La tasa de efectos adversos serios reportados en los pacientes con tiopurinas vs. placebo fue de 9.0 vs. 2.9% (pancreatitis, leucopenia, náuseas, reacciones alérgicas y mayor tasa de infecciones)<sup>50</sup> (cuadro 4–3).

En la EC con fenotipo fistulizante, estenosante o perianal con fístulas complejas el tratamiento de inducción a la remisión debe ser de preferencia biológico, de ser necesario en combinación con inmunomoduladores o tratamientos quirúrgicos y endoscópicos, o todos ellos. Asimismo, los pacientes con actividad de

moderada a grave que hayan respondido a la terapia de inducción a la remisión con biológicos deberán continuarla.<sup>51</sup>

## **Antibióticos**

Hasta el momento no existen evidencias que recomienden el uso de antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino, otros) para el tratamiento de inducción a la remisión en la EII.<sup>52</sup>

## **EFFECTOS ADVERSOS DE LAS TERAPIAS CONVENCIONALES**

### **Adultos mayores**

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la EII pueden empeorar las condiciones existentes.

Los glucocorticoides pueden empeorar la hipertensión arterial sistémica, la hiperglucemia, la falla cardíaca congestiva y la psicosis, o complicar con psicosis con corticoides.

También están las reacciones adversas conocidas de los 5-ASA, como la nefrotoxicidad y la afectación pulmonar (neumonía eosinofílica, neumonitis). Los aminosalicilatos que son administrados con warfarina, un anticoagulante de uso común en los adultos mayores con comorbilidades, pueden afectar el índice internacional normalizado (INR), y se ha documentado que su uso conjunto puede causar resistencia al efecto anticoagulante.<sup>53</sup>

Las tiopurinas tienen una alta incidencia de efectos adversos que afectan en promedio a 25% de los pacientes que las toman, resultando en una discontinuación del medicamento en 17% de los casos.<sup>54</sup>

De los efectos adversos de las tiopurinas sólo 10% corresponden a un polimorfismo de la tiopurina metiltransferasa, por lo que su determinación (fenotipo y nivel de actividad enzimática) ayuda en la detección de pacientes en riesgo de mielosupresión.

De los pacientes que desarrollan leucopenia, entre 50 y 75% tienen niveles normales de tiopurina metiltransferasa, por lo que una actividad intermedia o alta no excluye la posibilidad de mielotoxicidad. Los efectos adversos idiosincráticos incluyen pancreatitis, fiebre, artralgias, mialgias, exantema, hepatotoxicidad y síntomas gastrointestinales, los cuales suelen aparecer al inicio del tratamiento y ceder tras la suspensión del mismo.<sup>55</sup>

## **INTERVENCIONES NUTRICIONALES EN LA TERAPIA DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN Y MANTENIMIENTO**

Los efectos de las intervenciones dietéticas en la EC y la CUCI son inciertos. Según un metaanálisis de Cochrane, no existe evidencia firme acerca de los beneficios de las intervenciones en la dieta, y se requiere un consenso y más estudios para evaluar la intervenciones que tengan un impacto en los pacientes con EII. Existe evidencia del impacto de la desnutrición en este grupo de pacientes, por lo que la detección de los pacientes en riesgo de desnutrición y con desnutrición debe ser parte del tratamiento inicial.

### **Nutrición**

La desnutrición es una complicación mayor que afecta a una gran proporción de los pacientes con EII, cuya presencia se estima que va de 65 a 75% en la EC y de 18 a 62% en la CUCI.<sup>56</sup> La etiología es multifactorial debido a malabsorción, pérdida de nutrientes, aumento del gasto de energía, ingesta subóptima de alimento y efectos adversos de los medicamentos, con diferencias entre los grupos etarios; conforme avanza la edad existe un declive de la ingestión de alimentos, debido a alteraciones del gusto y el olfato, pérdida de dientes y cambios fisiológicos que dan lugar a la saciedad temprana, también llamada anorexia de la edad.<sup>57</sup> Hay comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, disfagia y retardo del vaciamiento gástrico, que pueden empeorar esta condición.

Actualmente la mejor recomendación es no indicar una dieta restrictiva, así como la individualización según las necesidades de cada paciente.

### **Recomendaciones para todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal**

Los pacientes tanto con CUCI como con enfermedad de Crohn deben ser motivados para dejar de fumar, asistir con un nutriólogo para la corrección de las deficiencias nutricionales, monitorear los posibles efectos adversos de los medicamentos utilizados, llevar la cartilla de vacunación al día, realizar estudios para descartar osteoporosis y utilizar protector solar.

### **CONCLUSIONES**

La cicatrización de la mucosa es un paso importante en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los conceptos más nuevos en el manejo de la enfermedad (*treat to target*) enfatizan la necesidad de monitorear por objetivos la

actividad de la enfermedad y tener una conducta proactiva, sea con terapia convencional o biológica, para guiar la optimización del tratamiento y mejorar los resultados de los pacientes, así como la prevención de las complicaciones, incluyendo la hospitalización y la estenosis o la colectomía.

El uso de corticoides es necesario una vez que se determina, y se debe brindar en dosis plena durante el tiempo necesario. No se acepta utilizar corticoides como terapia de mantenimiento, dado que desestima los avances de la terapéutica en la EII y ocasiona mayor morbimortalidad.

Durante el uso de terapias de rescate se debe considerar que el fracaso previo de las tiopurinas se ha considerado siempre un factor de riesgo para la colectomía durante el tratamiento de mantenimiento tras el rescate con ciclosporina, por lo que se recomienda el uso de terapia biológica. El manejo de estos pacientes por parte del gastroenterólogo debe ser en conjunto con un especialista en cirugía de coloproctología, el radiólogo, el patólogo y el nutriólogo clínico.

La desnutrición debe ser vista como una complicación mayor que afecta a una gran proporción de los pacientes con EII y es de etiología multifactorial. Debe ser detectada y tratada desde el comienzo de la terapia convencional. Ante la ausencia de desnutrición se deberá evitar una dieta restrictiva. Ante deficiencias de vitaminas, hierro, vitamina D u otras durante el diagnóstico hay que recomendar suplemento. Todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal deben recibir las recomendaciones generales de cuidados e inmunidad, así como las sugerencias individualizadas (manejo de manifestaciones extraintestinales, comorbilidades, deseos de paternidad y maternidad).

## REFERENCIAS

1. **Solberg IC, Høivik ML, Cvancarova M, Moum B, IBSEN Study Group:** Risk matrix model for prediction of colectomy in a population-based study of ulcerative colitis patients (the IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1456–1462.
2. **Mulder CJ, Fockens P, Meijer JW, van der Heide H et al.:** Beclomethasone dipropionate (3 mg) vs. 5-aminosalicylic acid (2 g) vs. the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549–553.
3. **Marín JI, Menchen Viso L:** Tratamiento farmacológico. En: Hinojosa J: *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal*. Madrid, Ergón, 2014:47–74.
4. **Vree TB, Dammers E, Exler PS, Sorgel F, Bondesen S et al.:** Liver and gut mucosa acetylation of mesalazina in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:514–522.
5. **Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, Bell MP, Pike MG et al.:** Inhibition of interleukin-1 simulated NF- $\kappa$ B RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J Biol Chem* 1999;274:26448–26453.
6. **Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo F et al.:** Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:410–414.
7. **Burres GC, Mush MW, Jurivich DA, Welk J, Chan EB:** Effects of mesalamine on the

- hsp72 stress response in rat IEC-18 intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 1997;113:1474-1479.
8. **Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK:** Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4.
  9. **Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard JJE, Jones AF:** Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962;2:441-443.
  10. **Guyton A, Hall J:** Hormonas corticoadrenales. En: *Tratado de fisiología médica*. 13ª ed. Barcelona, Elsevier; 2016:2319-2357.
  11. **Travis SP, Danese S, Kupcinskas L et al.:** Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomized CORE II study. *Gut* 2014;63(3):433-441.
  12. **Tremaine WF, Hanauer SB, Katz S, Winston BD, Levine JG et al.:** Budesonide Ctr capsules in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002;97(331):842-845.
  13. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.:** Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1. Definitions, diagnosis, extraintestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11:649-670.
  14. **Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J et al.:** Development, validation and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-432.
  15. **Bru C, Sans M, Defelitto MM, Gilabert R, Fauster D et al.:** Hydrocolonic sonography for evaluating inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177:99-105.
  16. **Lamet M:** A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalazine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:513-522.
  17. **Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al.:** Comparison of oral with rectal mesalazine in the treatment of ulcerative proctitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:93-97.
  18. **Gross V, Bunganic I et al.,** International BUC-57 Study Group: 3 g mesalazine granules are superior to 9 mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:129-138.
  19. **Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P et al.:** Effect of once- or twice-daily MTX mesalazine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
  20. **Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M et al.:** Once-daily, high-concentration MMX mesalazine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75; quiz 432-433.
  21. **Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ et al.:** Effect of extended MMX mesalazine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1-8.
  22. **Rubin DT, Cohen RD, Sandborn WJ et al.:** OP011 budesonide MMX® 9 mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. *J Crohns Colitis* 2015;9:S7.
  23. **Papadakis KA, Tung JK, Binder SW et al.:** Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2137-2142.
  24. **Ingawale DK:** An emphasis on molecular mechanisms of antiinflammatory effects and glucocorticoid resistance. *J Complement Integr Med* 2015;12(1):1-13.
  25. **D'Haens G, Lemmens L, Geboes K et al.:** Intravenous cyclosporine vs. intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*

- 2001;120:1323–1329.
26. **Cohen RD, Stein R, Hanauer SB:** Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587–1592.
  27. **Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al.:** Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841–1845.
  28. **Moskovitz DN, van Assche G, Maenhout B et al.:** Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760–765.
  29. **Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y et al.:** Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with cyclosporin or infliximab. *Gut* 2018;67:237–243.
  30. **Ogata H, Kato J, Hirai F et al.:** Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:803–808.
  31. **Järnerot G, Hertervig E, Friis LI et al.:** Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–1811.
  32. **Cohen RD, Stein R, Hanauer SB:** Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587–1592.
  33. **Moskovitz DN, van Assche G, Maenhout B et al.:** Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760–765.
  34. **Gomollon F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, van Assche G et al.:** ECCO. 3 European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016. Part 1. Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017;11:3–25.
  35. **Ross H, Steele SR, Varma M et al.,** Standards Practice Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the surgical treatment of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2014;57:5–22.
  36. **Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH et al.:** Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11.
  37. **Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB:** Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2929–2933.
  38. **Lyakhovich A, Gasche C:** Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:202e.
  39. **Sun L, Wang X, Yao H, Li W, Son YO et al.:** Reactive oxygen species mediate Cr(VI)-induced S phase arrest through p53 in human colon cancer cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2012;31:91–107.
  40. **Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S:** The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55(6):749–753.
  41. **Pariante B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P et al.:** Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2015;148(1):52–63.
  42. **Beaugerie L, Seksik P, Nion LL, Gendre JP, Cosnes J:** Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):650–656.
  43. **Burri E, Beglinger C:** The use of fecal calprotectin as a biomarker in gastrointestinal disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8(2):197–210.
  44. **Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez PMJ et al.:** Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in

- patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(2):374–382.
45. **Kozarek RAA, Patterson DJJ, Gelfand MDD, Botoman VAA, Ball TJJ et al.:** Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med* 1989;110:353–356.
  46. **Hasko G, Cronstein B:** Regulation of inflammation by adenosine. *Front Immunol.* 2013; 4:1–8.
  47. **Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN et al.:** Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 1995;332: 292–297.
  48. **Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion LI, Sokol HBP et al.:** Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:389–394.
  49. **Rodríguez LI, Castro PJ et al.:** Tacrolimus induces short-term but not long-term clinical response in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;00:1–10.
  50. **Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, Schroder O:** Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease: long term single center experience and meta analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1195–1202.
  51. **Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, Nørregaard P, Grønbaek K et al.:** Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1147–1152.
  52. **Stidham RW, Lee TC, Higgins PD et al.:** Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1349–1362.
  53. **Khan KJ, Ullman TA, Ford AC et al.:** Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661–673.
  54. **Teefy AM, Martin JE, Kovacs MJ:** Warfarin resistance due to sulfasalazine. *Ann Pharmacother.* 2000;34(11):1265–1268.
  55. **Chaparro M, Ordás I, Cabré E, García SV, Bastida G et al.:** Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3 931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404–1410.
  56. **Bermejo F, Aguas M, Chaparro M et al.:** Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's disease and ulcerative colitis (GETECCU) on the use of tiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41:205–221.
  57. **Scaldeferri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F et al.:** Nutrition and IBD: malnutrition and/or sarcopenia? A practical guide. *Gastroenterol Res Pract.* 2017; 2017:8646495.
  58. **Huffman GB:** Evaluating and treating unintentional weight loss in the elderly. *Am Fam Physician* 2002;65(4):640–650.
  59. **Domènech E, Vega R, Ojanguren I et al.:** Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1373–1379.
  60. **Rahier JF, Magro F, Abreu C et al.,** European Crohn's and Colitis Organization (ECCO): Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–468.
  61. **Brace C, Gloor GB, Ropoleski M, Allen VE, Petrof EO:** Microbial composition analysis of *Clostridium difficile* infections in an ulcerative colitis patient treated with multiple fecal microbiota transplantations.



---

## Tratamiento quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Jorge Luis de León Rendón*

### RESUMEN

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la enfermedad inflamatoria intestinal no clasificable son un conjunto de enfermedades conocidas como enfermedad inflamatoria intestinal (EII); son entidades inflamatorias crónicas multifactoriales en cuya etiología influyen factores genéticos, inmunitarios y ambientales. A pesar de los avances recientes en la terapia médica, entre 15 y 30% de los pacientes con CUCI requerirán en algún momento tratamiento quirúrgico, mientras que la EC se puede presentar con complicaciones agudas que requieren cirugía de emergencia en aproximadamente 6 a 16% de los casos. Todos los procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento de la EII a menudo tienen un impacto drástico en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida. La atención médico–quirúrgica brindada a los pacientes con EII a través de un equipo multidisciplinario es un elemento crucial que tiene un impacto en la morbimortalidad y mejora sus desenlaces.

### INTRODUCCIÓN

La CUCI, la EC y la EII no clasificable constituyen en conjunto la EII; son entidades inflamatorias crónicas multifactoriales en cuya etiología influyen factores genéticos, inmunitarios y ambientales.<sup>1–3</sup> El cuadro clínico de estos padecimien-

tos se caracteriza por la presencia de diarrea crónica con sangre y moco; la CUCI se distingue por inflamación de la mucosa y la submucosa del colon, y la EC por un daño transmural de la pared intestinal que se puede localizar en cualquier sitio del tracto gastrointestinal.<sup>1,2</sup>

La incidencia de la EII varía desde el punto de vista geográfico y es mayor en el norte y el oeste de Europa, así como en el norte de América; las zonas geográficas de menor incidencia son África, América del Sur, Europa Oriental y Asia. En diversos estudios se ha encontrado que la incidencia es mayor en los países desarrollados y más industrializados.<sup>1</sup>

En México la incidencia y la prevalencia de la enfermedad se ven modificadas; un estudio de cohorte realizado recientemente reporta que la CUCI es cuatro veces más frecuente que la EC en la población mexicana. A pesar de que, de acuerdo con la tasa anual de nuevos casos de EII incluidos en este estudio (de 2000 a 2016), el promedio de casos con diagnóstico de CUCI aumentó anualmente  $10.8 \pm 6.3\%$ , el número casos de EC se elevó  $31.06 \pm 22.01\%$  al año. Parece ser que la incidencia de CUCI se estabiliza, pero la incidencia de EC aumenta, lo que conducirá finalmente a igualar la frecuencia de ambas patologías.<sup>1</sup>

El pico de edad de inicio para la EC va de los 20 a los 30 años y para la CUCI va de 30 a 40 años. Además, entre 5 y 15% de los pacientes son diagnosticados cuando tienen más de 60 años y 25% son diagnosticados antes de los 18 años de edad.<sup>1</sup>

La EII representa un problema de salud pública importante, ya que afecta las actividades laborales, educativas y sociales, así como la calidad de vida de la población que la padece, además de que afecta cada vez más a los grupos de menor edad.<sup>2</sup>

Los síntomas y la gravedad de esta enfermedad dependen de la extensión, el grado de inflamación y la actividad de las manifestaciones extraintestinales asociadas, aspectos que le confieren una heterogeneidad clínica significativa.<sup>2</sup>

A pesar de los avances recientes en la terapia médica para la CUCI, entre 15 y 30% de los pacientes requerirán en algún momento tratamiento quirúrgico; la EC se puede presentar con complicaciones agudas que requieren cirugía de emergencia entre 6 y 16% de los casos.<sup>4,5</sup> En 14% de los pacientes con EC se requerirá resección del segmento afectado durante el primer año después del diagnóstico. El riesgo de recurrencia de la enfermedad es de 10 a 30% en el primer año y de hasta 60% 10 años después de la cirugía inicial. El riesgo acumulado de cirugía resectiva en la EC se ha estimado entre 16.3, 33.3 y 46.6% a 1, 5 y 10 años, respectivamente, después del diagnóstico.<sup>6</sup>

Las indicaciones quirúrgicas en la CUCI son variables y van desde una cirugía urgente por megacolon tóxico y hemorragia digestiva no controlable hasta lesiones colónicas malignas. La causa más frecuente de necesidad de tratamiento quirúrgico es la falta de respuesta o intolerancia al tratamiento médico (intratabili-

dad). En estos pacientes la cirugía mínima inicial es una colectomía total. En los pacientes sanos se deberá realizar una proctectomía durante el mismo tiempo quirúrgico, sea como manejo definitivo o como la primera etapa de una proctocoliectomía total restauradora (con reservorio ileoanal).<sup>7</sup>

Los pacientes con EC fibroestenotante pueden cursar con cuadros de oclusión intestinal que no ceden a las medidas de tratamiento conservadoras, llegando a requerir cirugía por esta entidad o bien por perforación intestinal y peritonitis secundarias, por lo que deben ser sometidos a resección intestinal con anastomosis primaria o diferida en dos tiempos quirúrgicos. El sangrado masivo es raro en la EC. La colitis aguda severa en la EC se comporta de manera indistinguible de la colitis grave inducida por la CUCI; cualquier deterioro clínico o signos de toxicidad deberán hacer considerar la necesidad de una colectomía de urgencia. Las recomendaciones para el tratamiento quirúrgico general son similares a las del tratamiento de la colitis aguda grave en la CUCI.<sup>7</sup>

Todos los procedimientos quirúrgicos empleados en el tratamiento de la EII a menudo tienen un impacto drástico en la morbilidad, la mortalidad y la calidad de vida.<sup>2,7,8</sup>

A pesar de las nuevas terapias médicas empleadas en la EII (esteroides, inmunosupresores y agentes biológicos), la cirugía todavía tiene un papel importante.<sup>2,7,8</sup>

En este capítulo se describen los diferentes escenarios quirúrgicos en la EII, las indicaciones de cirugía, los procedimientos quirúrgicos existentes, las consideraciones preoperatorias y posoperatorias, y sus principales complicaciones y resultados funcionales.

## INDICACIONES DE CIRUGÍA

### Cirugía de urgencia

Las indicaciones de cirugía de urgencia incluyen principalmente obstrucción intestinal (sin respuesta al manejo conservador), megacolon tóxico, perforación colónica, colitis grave refractaria a los esteroides y sangrado masivo.<sup>7</sup>

El diagnóstico de colitis severa en la CUCI se basa en los criterios de Truelove y Witts, y se define como colitis con más de seis evacuaciones con sangre por día, fiebre (temperatura > 37.5 °C), taquicardia (frecuencia cardiaca > 90 latidos por minuto), anemia (hemoglobina, < 75% de lo normal) y velocidad de sedimentación globular elevada (> 30 mm/h).<sup>9</sup>

La colitis tóxica o fulminante se caracteriza por más de 10 deposiciones sanguinolentas por día, fiebre (> 37.5 °C), taquicardia (> 90 latidos por minuto), ane-

mia que requiere transfusión, velocidad de sedimentación elevada (> 30 mm/h), distensión y rigidez abdominal, así como dilatación del colon evidenciada en una radiografía simple de abdomen. Cuando la dilatación del colon transversal excede los 6 cm el diagnóstico se convierte en megacolon tóxico. Entre 20 y 30% de los pacientes con colitis tóxica requieren tratamiento quirúrgico, que típicamente consiste en una colectomía subtotal con ileostomía terminal.<sup>10</sup>

En la CUCI grave se considera falta de respuesta al tratamiento si las condiciones del paciente se deterioran aun bajo los efectos del tratamiento médico. La terapia con corticoides por vía endovenosa representa la primera opción de tratamiento en estos pacientes. Existe evidencia de que los esteroides intravenosos administrados en un lapso mayor de 7 a 10 días no tienen beneficios adicionales y presentan una morbimortalidad aumentada.<sup>11</sup> La respuesta a la terapia con corticoides se deberá evaluar al tercer día. Es difícil establecer que los pacientes presentan respuesta a la administración de corticoides, y aún más determinar la necesidad de tratamiento quirúrgico oportuno. Los criterios de Oxford establecen que los pacientes con más de ocho deposiciones/día o entre tres y ocho deposiciones/día y proteína C reactiva > 45 mg/mL después de tres días de terapia con esteroides endovenosos tienen 85% de riesgo de colectomía durante la hospitalización.<sup>12</sup>

Se recomienda el uso de ciclosporina por vía intravenosa o bien la terapia biológica con agentes antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) para la inducción de la remisión en los pacientes con CUCI activa severa refractaria a los esteroides sistémicos intravenosos como una alternativa para evitar la colectomía.<sup>13,14</sup>

La perforación en los pacientes con colitis tóxica está asociada a una alta tasa de mortalidad (de 27 a 57%), independientemente de si la perforación está contenida o libre. La tasa de mortalidad aumenta a medida que el intervalo de tiempo entre la perforación y la cirugía se eleva, por lo que estos pacientes deberán someterse a cirugía urgente.<sup>15</sup>

Hasta 8% de los pacientes con CUCI, principalmente aquellos con enfermedad pancolónica y en el contexto de un brote agudo, pueden desarrollar sangrado masivo del tracto gastrointestinal inferior, generalmente atribuido a la ulceración difusa de la mucosa durante el curso de la enfermedad. Según las recomendaciones, esta situación representa una indicación de colectomía urgente; de hecho, esta complicación potencialmente mortal representa hasta 10% de todas las colectomías urgentes en la CUCI.<sup>16</sup>

Los pacientes con EC con signos y síntomas de perforación intestinal libre con peritonitis deben ser sometidos a cirugía de urgencia. La resección del segmento intestinal afectado con o sin anastomosis primaria es la cirugía de elección en estos casos.<sup>7</sup>

Como se ha mencionado, la colitis severa aguda en la EC a menudo presenta una situación clínica indistinguible de la de la colitis grave de la CUCI. Estos pa-

cientes deben ser hospitalizados para vigilancia, tratamiento y seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinario que incluya a un gastroenterólogo y un cirujano colorrectal. Se debe iniciar el tratamiento médico para la colitis aguda; el monitoreo diario de los signos clínicos y las pruebas de laboratorio son de suma importancia para detectar signos de toxicidad sistémica; ante cualquier deterioro clínico o signos de toxicidad se deberá considerar una colectomía de urgencia.<sup>7</sup>

La obstrucción intestinal aguda se caracteriza por la presencia de náusea, vómitos, distensión abdominal, imposibilidad para canalizar los gases y evacuar, y generalmente responde a medidas conservadoras (reposo intestinal, hidratación endovenosa, colocación de sonda nasogástrica). En la mayoría de los casos de EC el paciente presenta varios episodios de obstrucción parcial, los cuales se resolverán con la reducción de la ingesta oral o el aumento de la medicación, o ambos. Se debe considerar el uso de esteroides intravenosos en la enfermedad inflamatoria activa. Si hay signos de irritación peritoneal o sospecha de isquemia intestinal, puede estar indicada una cirugía de urgencia, y se debe realizar una resección del segmento afectado.<sup>7,17,18</sup>

La hemorragia masiva es una complicación rara en la EC, y siempre hay que excluir otras causas de sangrado del tracto gastrointestinal mediante endoscopia y radiología intervencionista. Si a través de estas herramientas no se logra identificar y cohibir el sitio de sangrado o no se dispone de ellas, está indicada la cirugía.<sup>7,19</sup>

En ambas patologías es importante considerar que los signos de perforación pueden estar enmascarados por la terapia médica continua y que la perforación también puede ocurrir sin hallazgos radiológicos de dilatación; estos pacientes a menudo no exhiben signos clásicos de peritonitis.<sup>7</sup>

## Cirugía electiva

En la CUCI la enfermedad intratable constituye la principal causa de cirugía electiva.<sup>8,20</sup>

Los pacientes que no toleren los efectos secundarios de la terapia médica y los que no se apeguen a los regímenes de tratamiento pueden ser candidatos para tratamiento quirúrgico.<sup>8,20</sup>

En los pacientes pediátricos el retraso del crecimiento representa una enfermedad intratable, y hay que considerar el tratamiento quirúrgico tan pronto como sea posible.<sup>20</sup>

Se ha demostrado que la colectomía en los pacientes con enfermedad intratable mejora la calidad de vida. La presencia de manifestaciones extraintestinales que suelen ser incapacitantes para el paciente (típicamente epiescleritis, eritema

nodoso, ulceraciones aftosas y artropatía que afecta grandes articulaciones) tienen más probabilidades de responder al tratamiento después de una colectomía.<sup>20</sup>

Cabe mencionar que las comorbilidades hepáticas, vasculares, hematológicas, cardiopulmonares o neurológicas no representan una indicación quirúrgica en los pacientes con CUCI.<sup>8,20</sup>

Otra de las indicaciones para realizar una cirugía electiva es la presencia de lesiones asociadas a displasia de alto grado o displasia de bajo grado asociada a estenosis. Existe controversia acerca del manejo de los pacientes con displasia de bajo grado no asociada a estenosis.

Existen evidencias, gracias al seguimiento endoscópico, de que los pacientes con displasia de bajo grado tienen un riesgo de 16 a 29% de progresión a displasia de alto grado o cáncer. Otros estudios reportan la progresión de displasia de bajo a alto grado en 20 a 53% de los casos a cinco años y un riesgo acumulado de desarrollo de cáncer colorrectal de 19%.<sup>21-23</sup>

La presencia de estenosis se desarrolla en 5 a 10% de los pacientes con CUCI y hasta 25% suelen ser malignas. Las zonas de estenosis en los pacientes con colitis de larga duración, proximales a la flexura esplénica o sintomáticas, tienen un mayor riesgo de malignidad. Aunque la biopsia del sitio de estenosis puede ser útil, a menudo no es confiable en el diagnóstico de displasia o malignidad, por lo que todos los pacientes con estenosis deben ser sometidos a una resección oncológica.<sup>24,25</sup>

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de malignidad incluyen la extensión de la enfermedad, la presencia de pancolitis (proximal a la flexura esplénica) mayor que la colitis del lado izquierdo y la duración prolongada de la enfermedad (> 8 años con pancolitis). El diagnóstico de CUCI a una edad más temprana se asocia a un mayor riesgo de cáncer colorrectal. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de EII y colangitis esclerosante primaria concomitante.<sup>24,25</sup>

En la enfermedad de Crohn la cirugía electiva se puede realizar por complicaciones asociadas a la enfermedad, como en la presencia de estenosis por fibrosis, displasia o enfermedad refractaria al tratamiento médico. Los pacientes que desarrollan perforación y absceso inicialmente pueden ser tratados con drenaje percutáneo, pero a menudo estos pacientes requieren una resección intestinal para un adecuado control del proceso séptico en curso o de las fístulas asociadas, o ambas.<sup>8,26</sup>

Dado que la cirugía para la EC no es curativa, cualquier intervención debe ser considerada en el contexto de estos objetivos principales:<sup>8,26</sup>

- Controlar los síntomas.
- Preservar la longitud del intestino.
- Mantener la función.

## CONSIDERACIONES PREOPERATORIAS

La cirugía de urgencia en la CUCI no debe ser vista como una última oportunidad, es decir, como la etapa final del protocolo de tratamiento, sino que debe constituir un procedimiento que salva vidas y representa una alternativa viable a la terapia farmacológica, en especial en los pacientes refractarios a los corticosteroides, que no responden a las terapias biológicas o los que tienen megacolon tóxico o riesgo de perforación. El mejor tratamiento en estos casos es la colectomía subtotal con ileostomía y la preservación del recto. Esta cirugía evita complicaciones secundarias a la disección pélvica o a una anastomosis intestinal en los pacientes desnutridos que a menudo reciben tratamiento con esteroides. La construcción de un reservorio ileal y su posterior anastomosis anal siempre deben evitarse ante una colitis aguda severa, debido al alto riesgo de complicaciones (incluyendo sangrado, sepsis y lesión de los nervios pélvicos).<sup>27,30</sup>

El muñón distal debe ser largo de preferencia y puede incluir un segmento de sigmoides; puede ser cerrado y reintroducido en la cavidad abdominal de acuerdo con el procedimiento de Hartmann, o bien puede ser anclado a la fascia externa del músculo oblicuo y dejarlo cerrado en el plano subcutáneo o exteriorizado y fijo a la piel como una fístula mucosa. La última variante de la técnica, aunque no es muy agradable para el paciente, puesto que deberá manejar dos ostomías, se considera más segura, ya que si hay dehiscencia o el muñón exteriorizado presenta sangrado, se reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad residual, como sangrado o colecciones intraabdominales. Existen algunos estudios que refieren un riesgo similar de sepsis pélvica con el posicionamiento del muñón por vía subcutánea o al reintroducirlo en la cavidad abdominal. Otros autores reportan tasas más altas de complicaciones sépticas abdominales o pélvicas en los pacientes en los que el muñón distal se había cerrado y reintroducido en la cavidad abdominal; en estos casos es aconsejable canalizar el recto con un catéter de Foley (de manera transitoria). Es importante respetar la vascularidad del recto sigmoides y del íleon terminal, ya que permitirá dejar un muñón con una longitud adecuada o hacer la confección del reservorio ileal, facilitando la restitución del tránsito intestinal. También es aconsejable realizar una omentectomía parcial para reducir la formación de adherencias y el riesgo de obstrucción intestinal.<sup>31,32</sup>

La colectomía subtotal de emergencia se realiza en la mayoría de los centros mediante laparotomía. A pesar de que en las últimas décadas la cirugía laparoscópica se ha ido extendiendo, existe evidencia en cuanto a su seguridad y ha mostrado algunas otras ventajas, como menor estancia hospitalaria y menor morbilidad que en la laparotomía tradicional.

Los estudios recientes muestran resultados satisfactorios en la colectomía total por laparoscopia en caso de emergencia sólo cuando es realizada por personal ex-

perimentado o en centros especializados. Incluso la colectomía de puerto único se ha implementado con éxito. Las colectomías de emergencia se caracterizan por altas tasas de morbilidad, que oscilan entre 23 y 33%. La mortalidad es baja (de 0 a 3%).<sup>7,8,31,32</sup>

Entre los factores de predicción de riesgo de complicaciones posoperatorias, además de la gravedad de la enfermedad, la terapia farmacológica desempeña un papel importante y no debe ser subestimada. Cuanto el paciente recibe altas dosis de corticoides durante un tiempo prolongado o la terapia de rescate se establece por un lapso mayor de siete días la tasa de morbilidad aumenta. Las altas dosis de corticosteroides (> 40 mg/día de prednisona o equivalente) representan un riesgo importante de complicaciones sépticas posoperatorias.<sup>2,20,30,33</sup> El impacto de las terapias biológicas anti-TNF es más controversial, y se requieren más estudios prospectivos, multicéntricos y estandarizados para establecer una posición definitiva. Algunos estudios muestran promedios mayores de complicaciones quirúrgicas a corto plazo.<sup>20,30,33</sup> Sin embargo, existe un estudio danés con una muestra considerable que incluyó a 1 200 pacientes, de los cuales 199 habían recibido infliximab (IFX) dentro de las 12 semanas previas a la cirugía, y concluyó que no había un incremento significativo de las complicaciones posquirúrgicas.<sup>34</sup>

En lo relativo a las consideraciones preoperatorias en la EC, es importante tomar en cuenta que un gran número de pacientes que requieren algún procedimiento quirúrgico presentan deficiencias nutricionales en algún grado. La inflamación persistente o recurrente de la mucosa, las fístulas entéricas o las estenosis, la diarrea crónica y los efectos secundarios de los medicamentos repercuten en el estado nutricional de los pacientes con EC, con un impacto directo en los resultados de los tratamientos médicos y quirúrgicos.<sup>33,35</sup> Varios estudios observacionales han demostrado que la optimización preoperatoria en los pacientes desnutridos mejora los resultados posoperatorios, incluido un metaanálisis de 1 111 pacientes con EC que recibieron suplementos enterales o parenterales preoperatorios *vs.* la atención estándar (no los recibieron). La suplementación nutricional preoperatoria redujo las complicaciones posoperatorias (20 *vs.* 61.3%; razón de momios 0.26; intervalo de confianza 95% de 0.07 a 0.99;  $p < 0.001$ ). La nutrición enteral condujo a una morbilidad posoperatoria notablemente reducida (21.9 *vs.* 73.2%; razón de momios 0.09, intervalo de confianza 95% de 0.06 a 0.13;  $p < 0.01$ ), con un número necesario a tratar de dos pacientes.<sup>6,35</sup> La nutrición parenteral dirigida por objetivos debe ser considerada siempre que no sea posible administrar nutrición enteral.<sup>33</sup>

El tratamiento con 20 mg de prednisolona al día o su equivalente durante un periodo mayor de seis semanas es un factor de riesgo para complicaciones quirúrgicas.<sup>33,37</sup> Dos metaanálisis incluyeron a 1 714 pacientes con EII<sup>38</sup> y a 3 807 pacientes con EC,<sup>39</sup> y reportaron que las infecciones del sitio quirúrgico se duplicaron en los pacientes que estaban recibiendo tratamiento con esteroides. Las dosis

de esteroides con las que se observó un aumento de las complicaciones quirúrgicas oscilaron entre 10 y 40 mg de prednisona al día, administradas en un periodo de tres a seis semanas; se recomienda ampliamente reducir la dosis de esteroides antes de cualquier procedimiento quirúrgico cuando esto sea posible. Por el contrario, las tiopurinas pueden continuar de manera segura en el perioperatorio.<sup>33,37</sup> Pueden constituir un procedimiento por etapas con un estoma temporal cuando no se pueden destetar las dosis altas de esteroides (cirugía de emergencia) y cuando existen otros factores de riesgo (p. ej., sepsis, desnutrición, tabaquismo).<sup>33</sup> Por último, hay poca evidencia que respalde la administración rutinaria de dosis de estrés de esteroides en el periodo perioperatorio en los pacientes con uso crónico de esteroides sobre la continuación simple de la dosis preoperatoria, convertida a equivalentes intravenosos cuando sea necesario.<sup>40</sup> Existen dos ensayos clínicos aleatorizados (37 pacientes)<sup>41</sup> y cinco estudios de cohortes (462 pacientes) en los que se demuestra que la administración de dosis de estrés con esteroides no aporta ningún beneficio en estos pacientes.<sup>42</sup>

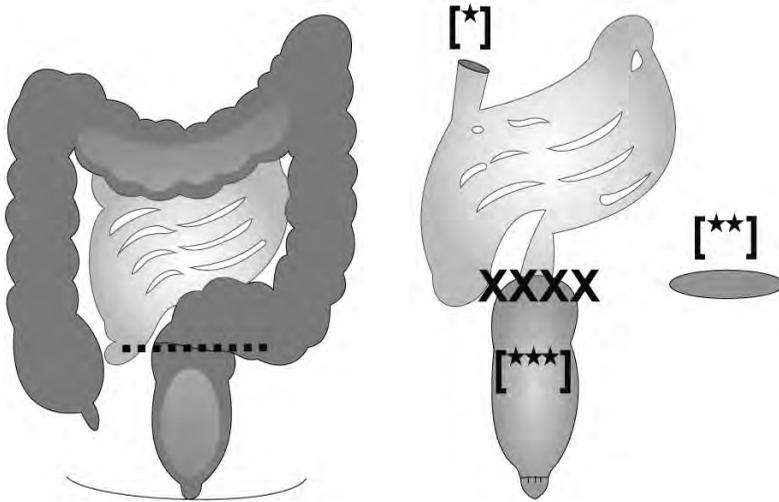
El uso de terapia biológica en los pacientes con EC programados para cirugía ha sido controvertido; sin embargo, la evidencia actual sugiere que el tratamiento preoperatorio con terapia anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab no aumenta el riesgo de complicaciones posoperatorias en los pacientes con EC que son sometidos a cirugía abdominal. Suspender el uso de terapia biológica antes de la cirugía no es obligatorio.<sup>33</sup>

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. Se recomienda el uso de agentes antitrombóticos, medias de compresión de los miembros inferiores y movilización temprana.<sup>20</sup>

## OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA

### Colectomía subtotal con ileostomía

La colectomía subtotal con ileostomía y bolsa de Hartmann o fístula mucosa es el procedimiento de elección en la mayoría de los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico urgente o colectomía emergente (figura 5-1). La mortalidad es extremadamente baja en ausencia de perforación. La confección de una fístula mucosa o el drenaje transanal de la bolsa de Hartmann puede disminuir la incidencia de sepsis pélvica. Cuando se preserva la irrigación ileocólica y no se realiza la disección del espacio presacro se maximizan las posibilidades de una posterior conversión exitosa a una proctocolectomía restauradora con reservorio ileal y anastomosis ileoanal (IPAA, por sus siglas en inglés). Algunos autores han su-

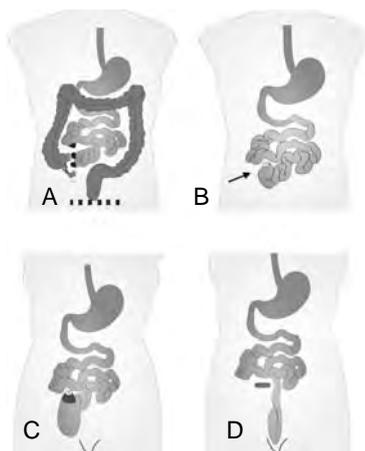


**Figura 5–1.** Colectomía subtotal (izquierda). En esta cirugía se conserva el recto, pudiendo realizar una ileostomía terminal [★] con bolsa de Hartmann o fístula mucosa [★★], o bien realizar una anastomosis ileorrectal [★★★].

gerido que el intervalo de tiempo óptimo para intentar la conversión es de seis meses, ya que en este lapso se ha reportado una menor incidencia de sepsis pélvica, en comparación con los pacientes que fueron sometidos a una conversión más temprana.<sup>8,31–33,44</sup>

## Proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal

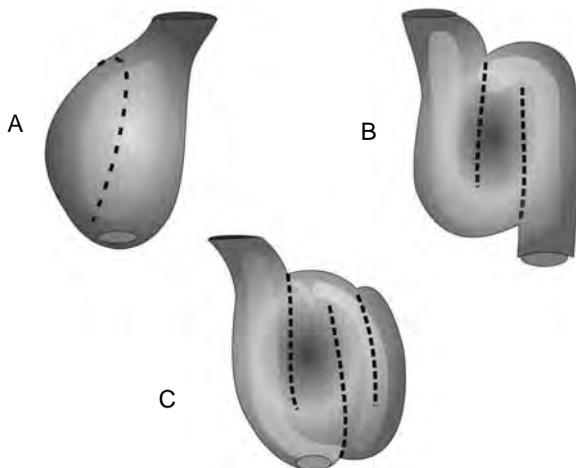
La IPAA se ha convertido en el procedimiento más común realizado en los pacientes con CUCI sometidos a cirugía electiva (figura 5–2). Puede ser abierta o asistida por laparoscopia. Los beneficios de un abordaje laparoscópico vs. la cirugía abierta son disminución del dolor, menor estancia hospitalaria y mejores resultados cosmiéticos. Aunque se realiza en un solo tiempo quirúrgico en los pacientes altamente seleccionados, es más común realizarlo en dos etapas con la construcción de una ileostomía temporal en asa. Aunque se han usado varias configuraciones para la confección del reservorio ileal (en “J”, “S” y “W”, entre otros), ninguno tiene ventaja en los resultados funcionales (figura 5–3). En general, la confección de un reservorio en “J” es la que se utiliza con mayor frecuencia. La confección del reservorio ileal se puede realizar de manera mecánica o mediante una mucosectomía con anastomosis manual. Hay reportes que indican que la anastomosis manual y la mucosectomía resultan en un grado mayor de inconti-



**Figura 5-2.** Proctocolectomía (A), en la que el paciente puede quedar con un cierre distal e ileostomía terminal (flecha) (B), se puede confeccionar un reservorio ileal en “J” con ileostomía de protección (C) y cierre posterior de ileostomía, o bien se puede realizar sin ileostomía de protección (en un tiempo) (D).

nencia, una presión anal de reposo más baja y una pérdida permanente del reflejo rectoanal inhibitor.<sup>8,31-33,43,44</sup>

La anastomosis ileoanal no se debe realizar más de 2 cm arriba de la línea dentada. Una de las complicaciones mayores para la realización de la técnica de anastomosis ileoanal consiste en dejar un muñón de mucosa rectal más grande arriba



**Figura 5-3.** Tipos de reservorios ileales. A. En “J”. B. En “S”. C. En “W”.

de la línea dentada, lo cual puede llevar a inflamación crónica (cuffitis) con disfunción del reservorio y riesgo de displasia o cáncer.<sup>31,33,44</sup>

La inflamación de la mucosa rectal residual y el desarrollo de displasia son complicaciones a largo plazo de la construcción y anastomosis mecánica del reservorio ileal, por lo que está indicada la vigilancia estrecha del tejido residual. La edad mayor de 60 años no se considera una contraindicación, pero se asocia a peores resultados funcionales.<sup>31,33,44</sup> En los pacientes con carcinoma concomitante existe la contraindicación relativa de realizar una IPAA inmediata; lo más apropiado será realizar de manera inicial una colectomía subtotal con ileostomía y posteriormente considerar la IPAA. Se ha demostrado que la IPAA es un procedimiento seguro y duradero con una morbilidad aceptable (de 19 a 27%) y una mortalidad extremadamente baja (de 0.2 a 0.4%). La calidad de vida después del procedimiento quirúrgico es cercana a la de la población general.<sup>20,31,33,44</sup>

El riesgo de pérdida del reservorio ileal a largo plazo es de 10% y generalmente es secundario a procesos sépticos. El riesgo de complicaciones a largo plazo en la IPAA es significativamente mayor que después de que se realiza una proctocolectomía con ileostomía (52 vs. 26%). Esto se relaciona principalmente con la presencia de pouchitis o reservoritis, que a largo plazo son las complicaciones más frecuentes de este procedimiento.<sup>20,31,33,44</sup>

## **Proctocolectomía con ileostomía terminal**

A pesar de la popularidad de la IPAA, la proctocolectomía con ileostomía terminal (figura 5–2B) sigue siendo el procedimiento quirúrgico de referencia, y es el procedimiento de elección en los pacientes con disfunción del esfínter, con condiciones comórbidas importantes o que eligen no ser sometidos a un procedimiento restaurador. Las complicaciones no son infrecuentes y ocurren hasta en 26%; incluyen obstrucción del intestino delgado, alteraciones vesicales y de la función sexual, infertilidad y complicaciones relacionadas con el estoma.<sup>8,31–33</sup>

## **Proctocolectomía con ileostomía continente (reservorio tipo Kock)**

Actualmente este procedimiento no se realiza con frecuencia, puesto que una gran parte de los cirujanos no están familiarizados con él. Consiste esencialmente en la construcción de un reservorio con íleon terminal, con intususcepción de la porción más distal hacia el reservorio para crear un efecto de válvula. Este procedimiento representa una alternativa para los pacientes que no son candidatos a la IPAA debido a una disfunción del esfínter, los que no están satisfechos con una

ileostomía o bien los que presenten un procedimiento IPAA fallido. Las complicaciones tempranas ocurren en 25% de los casos y comúnmente se relacionan con los procesos sépticos. Las complicaciones tardías ocurren en al menos 50% de los casos, y se asocian a procesos obstructivos que surgen por la disfunción del efecto de válvula. Los pacientes en los que se construye un reservorio tipo Kock como procedimiento secundario (p. ej., IPAA fallido) tienen una tasa significativamente mayor de falla a largo plazo (46%), en comparación con los que fueron sometidos al procedimiento de manera primaria (23%). Cabe mencionar que los pacientes con un reservorio tipo Kock han mostrado resultados funcionales y de calidad de vida ligeramente inferiores que los de los pacientes que fueron sometidos a una IPAA.<sup>31,32</sup>

## Colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal

Esta opción (figura 5–1) se debe considerar sólo en los pacientes altamente seleccionados que tienen un mínimo de afectación rectal y no sufren enfermedad anoperineal, como ocurre en los pacientes que tienen EII no clasificable. Las indicaciones más comunes de este procedimiento incluyen los hombres que desean evitar los riesgos de disfunción sexual, los pacientes con carcinoma de colon que no desean un estoma definitivo y las mujeres jóvenes (en edad fértil) que desean evitar el compromiso de su fertilidad y no quieren una IPAA.<sup>8,20,31–33</sup>

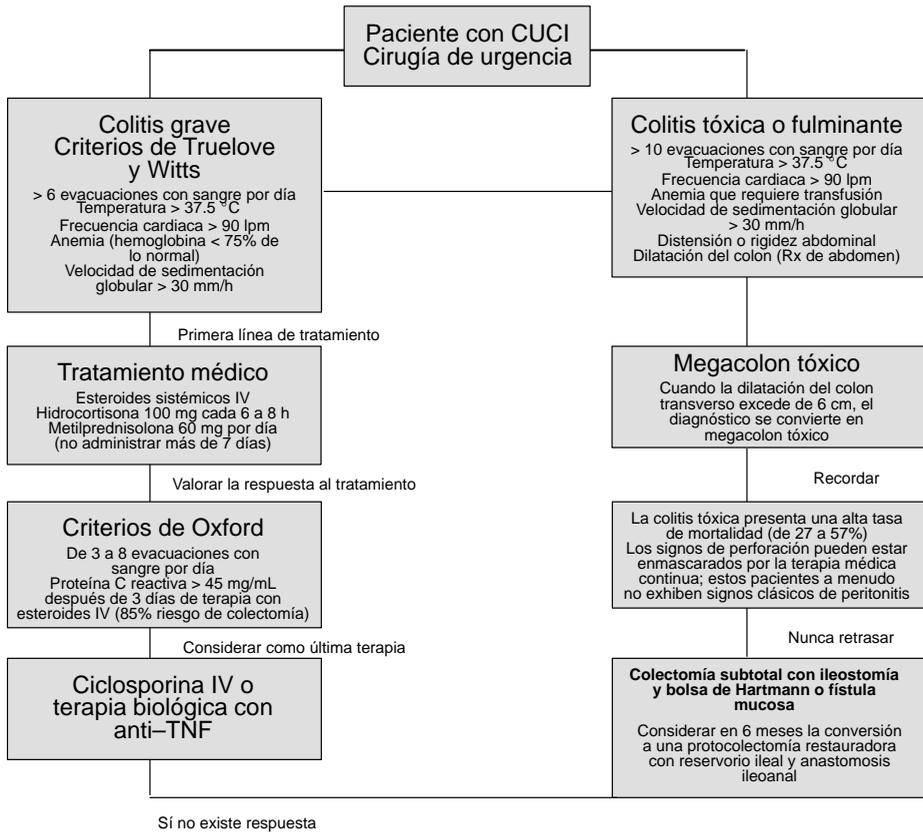
Se debe tomar muy en cuenta que este tratamiento no es curativo, pues se deja un remanente de recto, en el que se podría reactivar la CUCI y a largo plazo podría generar otras complicaciones propias de la enfermedad. A pesar de que es un procedimiento seguro, su durabilidad es limitada. Varios estudios han demostrado un riesgo relativamente alto de fracaso, que oscila entre 12 y 50% según el seguimiento de más de seis años. Otra consideración muy especial es el seguimiento estrecho a largo plazo del recto residual, puesto que no se debe dejar de considerar el riesgo de carcinoma en este segmento (de 0 a 8%).<sup>8,20,31–33,43,44</sup>

En las figuras 5–4 y 5–5 se resume el tratamiento quirúrgico de la CUCI tanto de urgencia como de forma electiva.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

### Intestino delgado

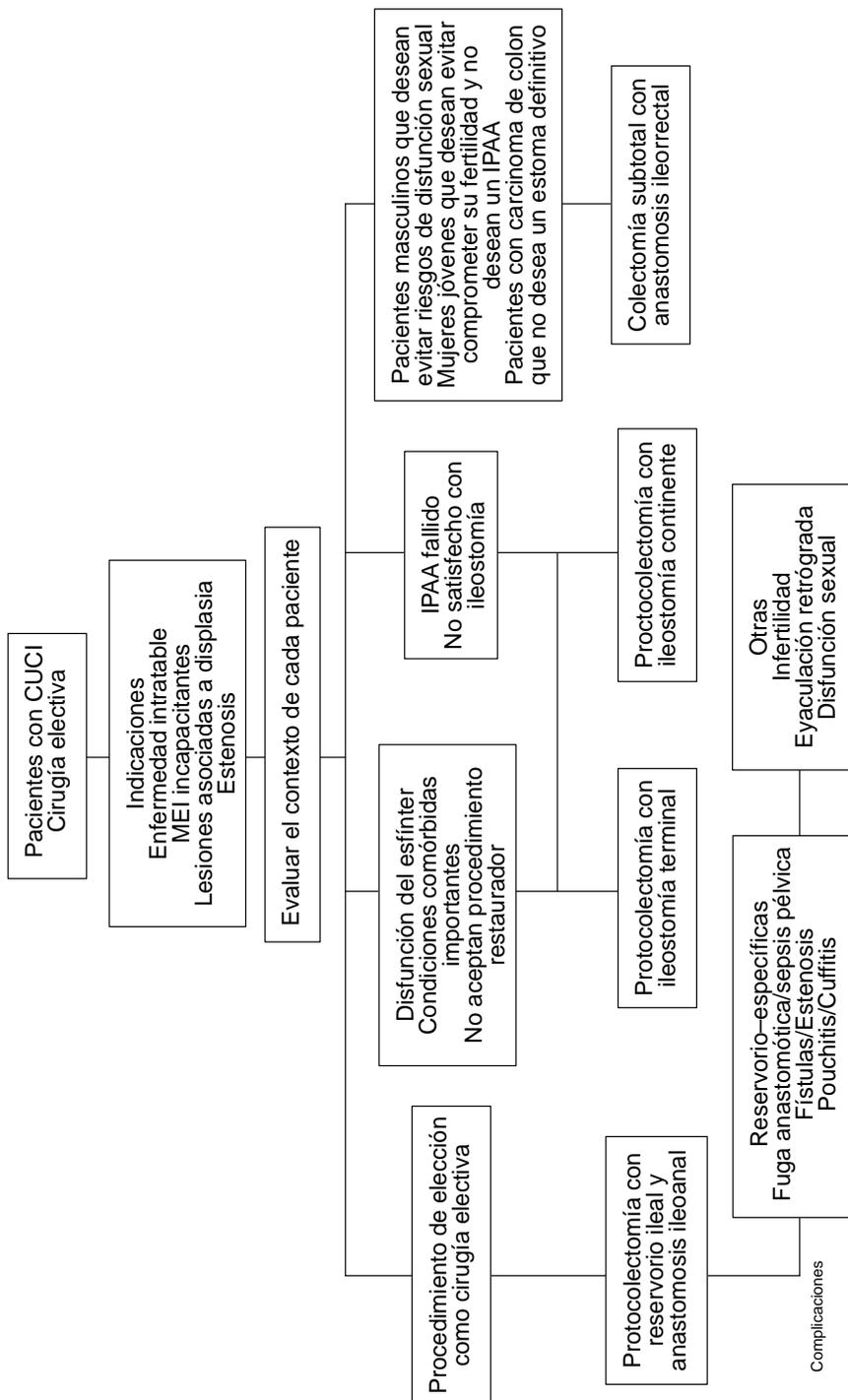
Es necesario documentar la longitud total del intestino, en particular la longitud del intestino viable o no dañado en todas las intervenciones quirúrgicas realiza-



**Figura 5—4.** Tratamiento quirúrgico de urgencia en el paciente con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

das sobre el intestino delgado secundarias a EC, a menos que no sea seguro hacerlo, debido a las adherencias. Los pacientes con menos de 200 cm de intestino delgado están en riesgo de desarrollar síndrome de intestino corto y los pacientes con menos de 100 cm de intestino delgado casi con certeza requerirán nutrición parental.<sup>8,32,37</sup>

A menudo existen múltiples sitios de estenosis, por lo que después de localizar una región estenótica las siguientes zonas de estenosis pueden no ser obvias porque puede haber dilatación preestenótica. Se puede usar un globo de un catéter urinario inflado con alrededor de 8 mL de agua como una guía intraluminal para identificar todas las áreas de estenosis de un segmento de intestino afectado. Cualquier estrechez que condicione un lumen menor de 20 mm tiene que ser abordada de alguna manera.<sup>8</sup>



Figur 5-5. Tratamiento quirúrgico electivo en el paciente con colitis ulcerosa crónica.

**Cuadro 5–1. Indicaciones y contraindicaciones para realizar una estricturoplastia**

Indicaciones	Contraindicaciones
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estenosis en pacientes con síndrome de intestino corto</li> <li>• Estenosis en pacientes cuya resección intestinal genera un riesgo de desarrollar síndrome de intestino corto</li> <li>• Pacientes con resecciones previas de más de 100 cm</li> <li>• Recurrencia sintomática rápida (menos de 12 meses de una resección intestinal previa)</li> <li>• Presencia de estenosis fibrosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de fístulas o plastrón inflamatorio</li> <li>• Estenosis múltiples en un segmento corto</li> <li>• Albúmina sérica &lt; 2 g/dL</li> </ul>

Se prefiere la resección del intestino delgado afectado cuando la enfermedad es limitada y no ha habido resecciones intestinales previas significativas. La estricturoplastia tiene un papel preponderante en la presencia de enfermedad compleja, en la que existe riesgo de síndrome de intestino corto. Realizar una plastia de un sitio de estenosis en la EC es un procedimiento seguro, con tasas de recurrencia similares a las de la resección intestinal. La tasa de complicaciones sépticas, que incluyen dehiscencia de la anastomosis y la presencia de abscesos o fístulas, es de aproximadamente 4%. A pesar de que un gran número de pacientes con EC requieren reintervenciones quirúrgicas, sólo 3% ameritaron cirugía por recurrencia de la estenosis en el sitio donde fue practicada una estricturoplastia previa.<sup>8,32,37,45</sup>

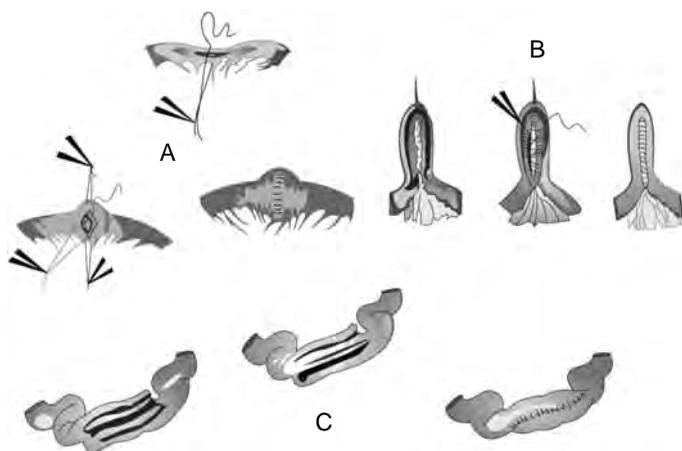
Es importante considerar que las estricturoplastias también se pueden realizar en los sitios con inflamación activa en los pacientes altamente seleccionados.<sup>8</sup>

Las *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica*<sup>8</sup> refieren algunas consideraciones y contraindicaciones para la confección de estricturoplastias (cuadro 5–1).

## ELECCIÓN DE LA ESTRICUROPLASTIA

### Segmento corto, menos de 10 cm

En este tipo de estenosis la estricturoplastia de Heineke–Mikulicz (figura 5–6A) es la técnica más simple y utilizada. Se realiza una incisión longitudinal a lo largo de la estenosis, dejando un segmento de tejido de 1 a 2 cm de grosor a cada lado de la incisión. La incisión se cierra de manera transversal en una o dos capas con una sutura absorbible. Esta técnica se puede modificar para lograr la resección de un trayecto fistuloso mediante el procedimiento de Judd, o bien cuando existe



**Figura 5-6.** Tratamiento quirúrgico electivo en el paciente con colitis ulcerosa crónica idiopática.

una desproporción entre los lúmenes del intestino por dilatación de uno de los segmentos involucrados se puede aplicar la modificación de Moskel–Walske–Neumayer para tratar la zona de estenosis.<sup>8,32,37,45</sup>

### Segmento intermedio, de 10 a 20 cm

Las estricturoplastias de tipo Finney (figura 5-6B) o Jabouley son las más recomendadas en esta situación. De manera similar a la técnica de Heineke–Mikulicz, en la estricturoplastia tipo Finney se realiza una incisión longitudinal a lo largo del borde antimesentérico del sitio de la estenosis; la incisión longitudinal se debe extender hasta la zona de intestino normal (libre de estenosis) de 1 a 2 cm; se configura el asa intestinal en forma de “U” con una sutura fija en el punto medio; el cierre posterior con puntos de sutura continuos se usa para crear la pared posterior de la estricturoplastia; el cierre de la pared anterior completa la estricturoplastia de Finney.

En la estricturoplastia de Jabouley se dobla el área del intestino estenosado y se coloca una fila posterior de suturas para alinear el área del sitio donde se realizará la estenosis; después se realizan dos enterotomías separadas a cada lado y se coloca una fila posterior de suturas; el cierre de la pared anterior completa la estricturoplastia de Jabouley.

Es importante considerar que con el empleo de estas técnicas se puede dilatar el sitio de la estricturoplastia y formar un divertículo, provocando estasis y sobrecrecimiento bacteriano.<sup>8,32,37,45</sup>

## Segmento largo, mayor de 20 cm

La estricturoplastia isoperistáltica de lado a lado (Michelassi) (figura 5–6 C) se puede utilizar en una estenosis de cualquier longitud. En este tipo de estricturoplastia el intestino se secciona entre la longitud involucrada y la continuidad intestinal se restablece mediante la anastomosis de estos segmentos. Esta técnica se debe reservar para los pacientes con riesgo de síndrome de intestino corto que no son candidatos a que se les realice otro tipo más simple de estricturoplastia, debido al riesgo significativo de recurrencia posquirúrgica.<sup>8,32,37,45</sup>

Es importante realizar una biopsia selectiva del sitio de la estenosis, aunque hay miles de plastias de estenosis reportadas con casos raros de malignidad.<sup>8</sup>

Un metaanálisis que incluyó a 1 112 pacientes que fueron sometidos a 3 259 estricturoplastias (81% Heineke–Mikulicz, 10% Finney 5% Michelassi) antes de la era de la terapia biológica reveló una tasa de recurrencia de 28% a cinco años.<sup>46</sup> La estricturoplastia de Heineke–Mikulicz es la técnica preferida para segmentos estenóticos de hasta 6 a 8 cm, mientras que las técnicas isoperistálticas de Finney y de Michelassi abordan estenosis más largas o múltiples, y requieren más experiencia técnica.<sup>46,47</sup> La morbilidad quirúrgica está en el rango de 8 a 15% y no está relacionada con la longitud de la estenosis. Se han reportado resultados favorables a largo plazo, y se sugieren mejores desenlaces en los pacientes sometidos a una estricturoplastia, en comparación con los que requirieron una resección.<sup>47,48</sup>

En una serie japonesa se estudiaron 526 pacientes, de los cuales 435 fueron sometidos a resecciones intestinales y a 91 se les realizó un total de 199 estricturoplastias; a los 10 años la tasa acumulada de reintervención quirúrgica específica del sitio fue de 18% en el sitio de anastomosis vs. 7% en el sitio de la estricturoplastia ( $p < 0.01$ ).<sup>49</sup>

La dilatación endoscópica con balón es una opción de tratamiento para los pacientes con estenosis cortas ( $< 4$  cm) del íleon terminal (figura 5–7).<sup>45</sup> En un metaanálisis se incluyeron 1 493 pacientes que fueron sometidos a un total de 3 213 dilataciones endoscópicas con balón, en el que 98.6% de las estenosis fueron ileales y 62% anastomóticas; la tasa de éxito (paso del endoscopio a través de la estenosis) fue de 89.1, y 80.8% para la eficacia clínica (sin síntomas al finalizar el seguimiento). Las complicaciones (perforación o sangrado, o ambos) ocurrieron en 2.8% de los procedimientos. A pesar de la alta tasa de éxito inicial, 73.5% de los pacientes fueron sometidos a una nueva dilatación dentro de los 24 meses posteriores y 42.9% requirieron resección quirúrgica.<sup>50</sup>

## Distribución ileocolónica

La distribución ileocolónica es la presentación más común de la EC. La cirugía generalmente está indicada para las complicaciones relacionadas con la enferme-

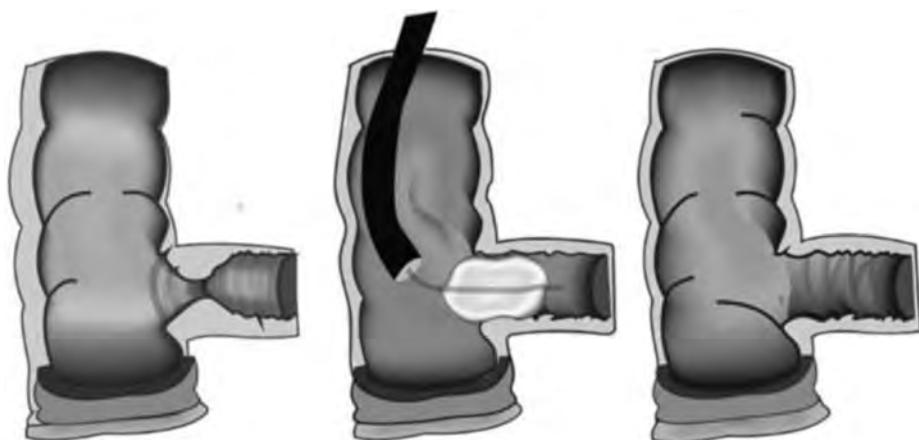


Figura 5–7. Secuencia de una dilatación endoscópica con balón.

dad o en la enfermedad refractaria al tratamiento médico. La cirugía también es una alternativa viable a la terapia biológica en un paciente que ha fallado a la terapia convencional. Un ensayo controlado aleatorizado reciente mostró resultados similares respecto a la calidad de vida entre la administración de la terapia biológica y la cirugía colorrectal.<sup>8,32,37,45</sup>

Las fístulas son detectadas de manera preoperatoria en aproximadamente 65% de los casos. Para las fístulas de intestino delgado y colon que involucran segmentos de intestino sano la escisión en cuña y la reparación primaria son apropiadas en lugar de una resección intestinal. El abordaje quirúrgico de una fístula ileosigmoidea depende de su relación con el mesenterio. Los pacientes con fístulas ubicadas en el borde mesentérico del sigmoides a menudo no son candidatos a una escisión en cuña, y puede ser necesaria una resección del segmento afectado.<sup>8,32</sup>

La resección laparoscópica en los pacientes con EC ileocecal limitada no estenosante (íleon terminal enfermo < 40 cm) es una alternativa razonable al tratamiento con IFX.<sup>45</sup>

En cuanto a la enfermedad activa no estenosante, un ensayo aleatorizado multicéntrico reciente comparó a 143 pacientes con EC activa sin estenosis que afectaba < 40 cm del íleon terminal, en quienes la terapia convencional había fallado y recibían IFX, vs. los que habían sido sometidos a una resección quirúrgica laparoscópica. No hubo diferencias en la calidad de vida a los 12 meses, y las complicaciones graves no fueron diferentes entre los grupos estudiados. En una media de seguimiento de cuatro años 37% de los pacientes tratados con IFX requirieron resección quirúrgica y 26% de los pacientes sometidos a resección quirúrgica de manera inicial recibieron IFX.<sup>51</sup>

La elección óptima de la técnica de anastomosis en la resección de intestino delgado e ileocolónica ha sido controvertida. Sin embargo, en los últimos años se ha considerado a la anastomosis laterolateral como la configuración de elección para una anastomosis intestinal en este tipo de pacientes.<sup>8</sup> Un metaanálisis reciente incluyó 11 ensayos y 1 113 pacientes, y confirmó la superioridad de la anastomosis laterolateral mecánica en términos de complicaciones generales, recurrencia y reoperación por recurrencia. La tasa de fuga, las infecciones del sitio quirúrgico, la mortalidad y la duración de la estancia intrahospitalaria no se vieron afectadas por la elección de la técnica de anastomosis. La conclusión general favorece la anastomosis laterolateral mecánica. El diámetro de la anastomosis probablemente desempeña un papel importante, ya que se puede inferir que una anastomosis más amplia tendrá una tasa más baja de recurrencias clínicas y quirúrgicas.<sup>52</sup>

Se han propuesto algunas escalas con la finalidad de predecir el riesgo de complicaciones posoperatorias, en particular la dehiscencia de anastomosis, y de sugerir con base en el riesgo de complicaciones el tratamiento quirúrgico más apropiado para cada paciente (cuadro 5–2).<sup>53</sup>

En los últimos años se han propuesto dos procedimientos quirúrgicos que presumen la disminución de la recurrencia posoperatoria en el paciente con EC: la resección extendida del mesenterio y la anastomosis de tipo Kono–S.<sup>54,55</sup>

En los pacientes con resección extendida del mesenterio se han presentado recurrencias en 2.9% de los casos, en comparación con una técnica convencional (30%) en un periodo de seguimiento de 80 meses.<sup>54</sup> Por otro lado, los pacientes con una anastomosis de tipo Kono–S presentan recurrencia endoscópica de 22.2 y 25% a los 6 y 18 meses, respectivamente, en comparación con las técnicas convencionales (62.8 y 67.4%, respectivamente) en los mismos periodos de tiempo.<sup>55</sup>

**Cuadro 5–2. Factores de riesgo para fuga de anastomosis en la enfermedad de Crohn y manejo quirúrgico sugerido (según el riesgo)<sup>53</sup>**

Factores de riesgo	No. factores de riesgo por paciente	Probabilidad de fuga de anastomosis	Tratamiento quirúrgico sugerido
Cirugía de urgencia	0	1.6%	Anastomosis ileo-cólica
Fumador activo durante el último año	1	2.7%	
Paciente hospitalizado	2	4.3%	
Cirugía contaminada	3	6.7%	Anastomosis ileo-cólica más
Pérdida de peso >10% en los seis meses previos a la cirugía	4	8.8%	ileostomía de protección
Uso prolongado de corticoides	5	11.5%	Ileostomía terminal
Tiempo quirúrgico > 190 min	6	14.3%	

Se ha descrito la combinación de ambos procedimientos (resección extendida del mesenterio más anastomosis de tipo Kono-S), aunque sólo se han evaluado la factibilidad y la seguridad de realizar los procedimientos de forma conjunta, pero no la recurrencia de la enfermedad.<sup>56</sup>

## Colon y recto

Las opciones quirúrgicas para la colitis de Crohn aislada incluyen la resección colónica segmentaria, la colectomía total con anastomosis ileorrectal, la proctocolectomía total con ileostomía terminal y rara vez la IPAA. La estricturoplastia no se recomienda para la enfermedad colónica, debido al riesgo de malignidad.<sup>8,32,37</sup>

La colectomía segmentaria es una opción para la enfermedad colónica que afecta sólo una fracción del colon, aunque está asociada a tasas muy altas de recurrencia de la enfermedad y en más de 50% de los casos se requieren resecciones colónicas. La colectomía total con anastomosis ileorrectal puede mantener la continuidad intestinal y evitar una disección pélvica, pero entre 25 y 50% de los pacientes progresan a la proctectomía completa.<sup>8,32,37,45</sup>

Cuando se realiza la proctocolectomía total se prefiere la resección interesfintérica para minimizar las complicaciones de una herida perineal.<sup>8,32,37,45</sup>

En un paciente con enfermedad fistulosa perianal grave y enfermedad colorrectal concomitante se prefiere realizar una cirugía por etapas; comenzar con una ileostomía en asa puede ayudar a mejorar la integridad de la piel perineal antes de la proctectomía. La enfermedad fistulosa perianal grave persistente podría requerir una resección más amplia, por lo que se recomienda considerar la reconstrucción con un colgajo.<sup>8,32,37</sup>

Cuando la enfermedad perianal es lo suficientemente grave como para requerir una derivación fecal la tasa de restitución intestinal es de aproximadamente 10%. La presencia de proctitis disminuye la probabilidad de que se logre el cierre del estoma. Es importante que los pacientes conozcan las expectativas realistas antes de ser sometidos a un procedimiento de derivación fecal.<sup>8,32,37,45</sup>

La IPAA generalmente no se recomienda en los pacientes con EC. Sin embargo, en un paciente empoderado y altamente motivado, la IPAA puede considerarse como una opción en ausencia de enfermedad del intestino delgado y perianal.<sup>8,32,37,45</sup>

La IPAA en la EC está asociada a altas tasas de complicaciones, y al menos un tercio de los pacientes finalmente tienen falla del reservorio.<sup>8,32,37,45</sup>

La presencia de granulomas en el reporte histopatológico se asocia a una mayor recurrencia de la EC, y se debe considerar al tomar las decisiones relacionadas con el tratamiento.<sup>8</sup>

La derivación fecal proximal puede ser prudente cuando existen múltiples factores de riesgo para la dehiscencia anastomótica. Es altamente recomendable la derivación fecal en los pacientes con los siguientes factores de riesgo: uso de esteroides a largo plazo o altas dosis, o ambos, uso reciente de terapia biológica y la presencia de desnutrición con hipoalbuminemia ( $< 2$  g/dL) o el riesgo de sufrirla. Cuando la derivación proximal implica una yeyunostomía alta el paciente requiere hidratación intravenosa y probablemente nutrición parenteral total. El uso de ostomías altas es poco común.<sup>8</sup>

## **Recto y ano**

Según los reportes de la literatura, la prevalencia de afectación perianal en la EC es de 74% dentro de un lapso de 10 años a partir del diagnóstico inicial, y el riesgo aumenta con la presencia de enfermedad distal. En 20 a 36% de los pacientes con EC la enfermedad perianal precede a la enfermedad intestinal.<sup>8,45,57</sup>

## **Colgajos anales**

Los colgajos anales son la lesión perianal más común en la EC y están presentes en 40 a 70% de los casos. Aunque la mayoría de las veces son suaves, móviles y asintomáticos, se pueden inflamar durante un brote. Los colgajos de piel pueden persistir durante años, pues constituyen una entidad benigna, y generalmente son tratados sólo por sensación persistente de cuerpo extraño perianal.<sup>57,58</sup>

## **Hemorroides**

Se cree que las hemorroides sintomáticas son poco frecuentes en la EC y que tienen una incidencia de cerca de 7% en comparación con la población general (24%). Esta estimación es quizá un eufemismo, debido al cruce de síntomas con la propia EC. Algunos consideran que los síntomas de la enfermedad hemorroidal son independientes de los inflamatorios relacionados con la EC, causados por diarrea crónica. Las lesiones anales cutáneas a menudo se parecen y a veces se confunden con hemorroides. Se recomienda el tratamiento médico para el control de los síntomas en estos casos, pero si éste falla, se puede considerar el tratamiento quirúrgico.

Aunque existe un desacuerdo acerca de las tasas y el riesgo de complicaciones graves después de la hemorroidectomía en la EC, las complicaciones tienden a ser mucho mayores en los pacientes a quienes no se les había establecido el diagnóstico de EII en el momento de la hemorroidectomía, lo que enfatiza la importancia de considerar la presencia de EII en cualquier paciente sometido a hemorroidectomía.<sup>59,60</sup>

## Fisura

Las fisuras anales son la segunda causa más frecuente de consulta. Las fisuras no inflamatorias pueden ser debidas a isquemia o a hipertonia del esfínter anal, y se pueden resolver con una esfinterotomía lateral; las fisuras asociadas a EII no presentan hipertonia del esfínter. Las fisuras anales asociadas a EC se localizan en la región posterior, y sólo un pequeño subconjunto se encuentran fuera de la línea media (de 9 a 20%). Las fisuras se encuentran dentro del espectro de úlceras y pueden ser consideradas ulceraciones anales superficiales con el potencial de progresar a una úlcera cavitada o un absceso. Otras causas de fisuras anales incluyen infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*, tuberculosis, carcinoma o radiación.<sup>57,61</sup>

## Úlcera anal

Las úlceras anales son grandes defectos irregulares profundos en el canal anal que afectan a entre 5 y 10% de los pacientes con EC. Por lo general causan síntomas graves con dolor incesante, típicamente tratado con la aplicación local de esteroides, que producen un alivio duradero con complicaciones mínimas. En los casos más agresivos las úlceras se pueden extender más allá del canal anal a la piel perianal. La localización se incluye en la clasificación de Cardiff para EC perianal no fistulizante, y es una consideración importante en el plan de tratamiento a elegir. La exclusión de sepsis franca es fundamental durante el tratamiento para garantizar un adecuado manejo y desenlaces favorables.<sup>57</sup>

## Absceso/fístula

Los abscesos anorrectales y las fístulas son lesiones penetrantes que ocurren en aproximadamente 18% de las lesiones perianales secundarias a EC (figura 5–8). La probabilidad de desarrollar fístulas perianales en los pliegues aumenta con el tiempo después del diagnóstico de EC. Las fístulas perineales no son específicas de la EC, y siempre se deben excluir otras causas, como infección, hidradenitis supurativa y malignidad. La presencia de EC perianal fistulizante predice un mal pronóstico a largo plazo en los pacientes con EC. La prevalencia de fístulas en la EC varía según la ubicación de la enfermedad; las fístulas son menos frecuentes en la enfermedad ileal aislada (12%) y más comunes en la enfermedad colónica (41%), y tienen una mayor predilección en la enfermedad rectal (92%). Entre los factores que influyen en las tasas de curación de una fístula está la proctitis activa, que es un predictor independiente de mal pronóstico para curación, así como para una mayor recurrencia.<sup>45,57,62</sup>

Existen diversas clasificaciones para las fístulas anales (p. ej., clasificación de Park, clasificación del St. James's University Hospital, etc.). La clasificación



**Figura 5–8.** Paciente con enfermedad de Crohn perianal fistulizante.

más recomendada es la de Park, sobre todo cuando hay que caracterizar una fístula que incluye un orificio fistuloso interno y externo, y la presencia o gravedad clínica de un absceso asociado.<sup>57,62</sup>

### **Fístula rectovaginal**

La mayoría de las fístulas rectovaginales son bajas y a veces se pueden considerar fístulas anovaginales (figura 5–9). En 85% de los casos la abertura se encuentra en la región anterior del recto o del ano. En comparación, las fístulas altas son menos frecuentes, pero producen peores síntomas y comúnmente se asocian a EC. Aunque mediante el examen manual se puede identificar la presencia de un orificio que indica la presencia de una fístula rectovaginal, un examen proctológico completo mediante anoscopia puede ofrecer información más detallada, como el tamaño y la localización de la fístula. Si el diagnóstico sigue siendo difícil, la observación de burbujeo vaginal durante la realización de una rectosigmoidoscopia rígida o el paso de azul de metileno a través de la vagina y la inspección del conducto anal para constatar su paso pueden ser maniobras auxiliares útiles para el diagnóstico.<sup>57</sup>

### **Estenosis**

La estenosis anorrectal ocurre cuando los tejidos flexibles son reemplazados con cicatrices de tejido fibrótico que se presenta en el ano (34%) o el recto (50%). Los síntomas más comunes comprenden alteraciones funcionales, que incluyen dificultad para defecar, tenesmo, incontinencia o urgencia defecatoria. En ausencia



**Figura 5–9.** Fístula anovaginal (las flechas señalan los orificios de la fístula y la línea punteada su trayecto).

de síntomas las estenosis no requieren tratamiento. Cuando las estenosis son sintomáticas se debe realizar una dilatación con extrema precaución, ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de perforación posterior y de la formación de absceso/fístula.<sup>57</sup>

En la figura 5–10 se resume el tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn.

## EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD ANORRECTAL

La evaluación integral de la EC perianal comienza con una evaluación exhaustiva de la historia de la enfermedad y el examen físico. Aunque las imágenes complementarias pueden ser útiles, la regla de oro para la evaluación de la EC perianal es una exploración anal bajo anestesia, procedimiento considerado como una herramienta de diagnóstico y terapéutica.<sup>45,57</sup>

El ultrasonido endoanal es excelente para evaluar la estructura y la integridad del complejo esfintérico. También ha demostrado una mayor utilidad en la enfer-

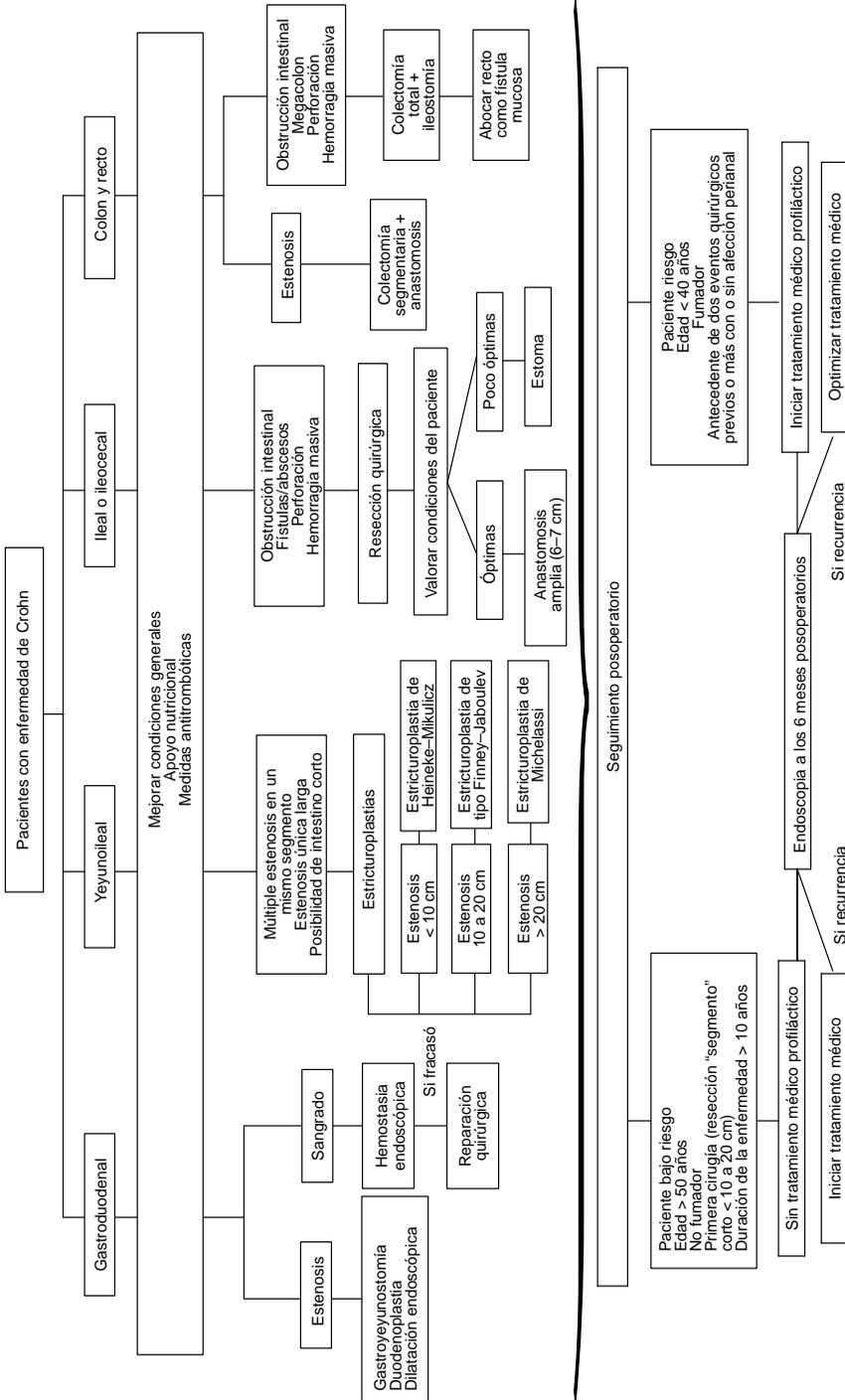


Figura 5-10. Tratamiento quirúrgico en el paciente con enfermedad de Crohn.

medad fistulizante al identificar los orificios internos y la presencia de trayectos fistulosos secundarios, con una concordancia entre la ecografía endoanal y los hallazgos quirúrgicos en más de 91% de los casos.<sup>45,57</sup>

La resonancia magnética constituye la regla de oro para la evaluación no invasiva de la fístula perianal, con una sensibilidad de 0.87 y una especificidad de 0.59 para la detección de fístulas.<sup>45,57</sup>

En la EC específicamente el empleo de la resonancia magnética puede alterar la toma de decisiones quirúrgicas en hasta 40% de los pacientes con enfermedad fistulizante compleja; por este motivo es recomendable solicitar este estudio en los pacientes que la padezcan.

En casos de enfermedad grave el examen clínico del ano (exploración proctológica) puede ser molesto e inadmisibles debido al dolor, por lo que cobra importancia la exploración anal bajo anestesia, y se convierte en el procedimiento de elección (diagnóstico y terapéutico).

Aunque es considerada la regla de oro en la evaluación de la EC fistulizante, durante la exploración anal bajo anestesia puede pasar inadvertido un trayecto fistuloso en hasta 10% de los casos. En este contexto, el ultrasonido endoanal y la resonancia magnética sirven como auxiliares, y la combinación de dos de estas tres herramientas es suficiente para lograr una mayor precisión diagnóstica.<sup>45,57</sup>

La herramienta de evaluación más utilizada en la EC perianal es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn perianal, que cuantifica cinco variables específicas de la fístula: exudado, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad y grado de inflamación; cada variable se califica mediante una escala de Likert de cinco puntos, que va de los pacientes que no desarrollan síntomas (puntaje de 0) a los que desarrollan síntomas severos (puntaje de 4) (cuadro 5-3).

La enfermedad anorrectal puede reaparecer o permanecer sin cura a pesar de la terapia médica. En general, el manejo médico y quirúrgico combinado con drenaje/setón, junto con la terapia con IFX, ha demostrado ser superior al tratamiento médico o quirúrgico solo.<sup>45,57</sup>

No se recomienda el tratamiento quirúrgico de primera instancia para los colgajos anales, las fisuras anales, las úlceras o la enfermedad hemorroidal, debido a procesos relacionados con una cicatrización deficiente o atípica, y otras complicaciones infecciosas. La cirugía debe ser el último recurso. Se recomienda tratar los colgajos anales o las hemorroides mediante simple amputación con ligadura. Si la lesión es grande o está muy inflamada, es recomendable la aplicación de anestesia local y su posterior resección con electrobisturí. Aunque algunos autores han sugerido que la hemorroidopexia no está indicada debido a la posibilidad de sepsis y sangrado, los procedimientos con engrapadoras parecen ser seguros en este tipo de pacientes.<sup>45,57</sup>

Los abscesos superficiales o isquiorrectales se drenan externamente mediante una incisión en cruz; los abscesos interesfinterianos o supraelevadores deben ser

**Cuadro 5–3. Índice de actividad de la enfermedad de Crohn perianal**

Crterios	Puntuación
<b>Incontinencia fecal:</b>	
Sin pérdidas de materia fecal	0
Escaso contenido mucoso	1
Moderado contenido mucoso o purulento	2
Severo o importante contenido mucoso	3
Incontinencia fecal	4
<b>Dolor/restricción de actividades:</b>	
Sin restricción	0
Incomodidad leve sin restricción	1
Incomodidad moderada con algunas limitaciones	2
Incomodidad severa con limitación	3
Dolor severo, limitación de actividades importante	4
<b>Restricción de la actividad sexual:</b>	
Sin restricción	0
Restricción leve	1
Limitación moderada	2
Limitación grave	3
Imposible mantener la actividad sexual	4
<b>Tipo de enfermedad perianal:</b>	
Sin enfermedad perianal/colgajos	0
Fisura anal o desgarro mucoso	1
Menos de tres fístulas perianales	2
Tres o más fístulas perianales	3
Ulceración del esfínter anal	4
<b>Grado de induración:</b>	
Sin induración	0
Induración mínima	1
Induración moderada	2
Induración severa	3
Fluctuación/absceso	4

drenados internamente (por el anorrecto). En la EC no se recomienda el uso rutinario de terapia antimicrobiana después del drenaje de un absceso anorrectal. Se debe esperar el alivio sintomático y la resolución del eritema cutáneo antes de comenzar o continuar la terapia biológica.<sup>57</sup>

Los abscesos posanales profundos comprenden menos de 15% de todos los tipos de abscesos anorrectales. Para el tratamiento de los abscesos con extensión en herradura unilateral o bilateral se recomienda el procedimiento modificado de Hanley. La mayoría de los pacientes con este tipo de abscesos tienen una fístula en la línea media posterior, que se puede definir con la introducción de un estilete o gancho de cripta, pero se debe tener mucho cuidado para evitar la creación de



**Figura 5–11.** Fistulotomía parcial con colocación de setón.

trayectos falsos. La fístula puede ser controlada mediante la colocación de un setón de drenaje.<sup>45,57</sup>

Las fístulas complejas son sometidas a un promedio de seis procedimientos y las fístulas “simples” a tres. El tratamiento inicial de las fístulas en la EC implica controlar el proceso séptico y la colocación de un setón para prevenir la formación de abscesos recurrentes (figura 5–11). Aunque no hay pautas para determinar el mejor momento del retiro del setón, los setones de “drenaje” se pueden conservar a largo plazo (meses a años) sin consecuencias negativas, dependiendo de la situación clínica y los factores asociados de cada paciente.<sup>45,57,61</sup>

Los setones de corte generalmente no se recomiendan, debido al riesgo de daño esfintérico y a la deformación del ano.<sup>57</sup>

La fistulotomía es apropiada para las fístulas transesfintéricas superficiales o bajas sin proctitis asociada. Sin embargo, las tasas de incontinencia varían de 0 a 50%, lo cual se deberá tomar en consideración y se le tendrá que explicar al paciente. La fistulotomía parcial con colocación de setón es otra alternativa en este tipo de pacientes.<sup>45,57,61</sup>

La ligadura del trayecto fistuloso interesfintérico (LIFT, por sus siglas en inglés) se omitió en los pacientes con EC; existen pocos estudios observacionales que describan el uso de LIFT en los pacientes con EC. Gingold y col. evaluaron de manera prospectiva a 15 pacientes con EC sometidos a LIFT por fístulas transesfintéricas, y encontraron una mejoría de 14.0 a 3.8 y de 10.4 a 1.8 puntos en los índices de calidad de vida para la actividad de la EC perianal de Wexner y el índice de actividad de la EC perianal de dex y McMaster, respectivamente.<sup>57</sup>

El BioLIFT combina la colocación de un injerto protésico entre los extremos del trayecto fistuloso ligados y divididos, pero esto no ha sido estudiado en la EC.<sup>45,53</sup>

El colgajo de avance endorrectal (CAER) es una opción de tratamiento razonable para las fístulas en EC en los pacientes con ausencia de proctitis o estenosis. Una ventaja importante de este procedimiento es que evita las heridas externas, que son difíciles de curar. El CAER en la EC se asocia a una tasa de curación de aproximadamente 65%. Las tasas de curación han mejorado con el tiempo, ya que los pacientes han sido tratados con terapia biológica y con adyuvantes, como la aplicación de plasma rico en plaquetas. Los pacientes que no responden al CAER como tratamiento inicial son candidatos a realizar un nuevo CAER, aunque la falla en este segundo procedimiento es más alta, y se espera que las tasas de falla aumenten con la repetición de intentos.<sup>45,57</sup>

El pegamento de fibrina y los taponos para fístula se han estudiado en pacientes con EC con resultados desfavorables.<sup>45,57</sup>

Un área de investigación reciente es la inyección de células madre en los trayectos fistulosos. Un ensayo clínico controlado aleatorizado fase III (ADMIRE-CD) reportó que la inyección de células madre mesenquimales directamente en los trayectos fistulosos refractarios al tratamiento en 212 pacientes con EC condicionó la resolución de la enfermedad fistulosa en 50 vs. 36% con placebo salino a las 24 semanas de seguimiento.<sup>63</sup>

En la figura 5-12 se muestra la propuesta de tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante anal basada en las recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa y la Asociación Española de Coloproctología.

## CONSIDERACIONES POSQUIRÚRGICAS

Las complicaciones son similares a las de cualquier procedimiento quirúrgico abdominal mayor, además de los riesgos secundarios a la disección pélvica, como infertilidad o disfunción sexual, y complicaciones del reservorio específicas, como pouchitis (inflamación del reservorio), fuga anastomótica con sepsis pélvica, fístula, estenosis y cuffitis (cuadro 5-4).<sup>20,33,45</sup>

No existen datos sólidos acerca de cómo tratar una sepsis pélvica secundaria a una fuga de anastomosis que no sea con irrigación transanal, drenaje percutáneo o cirugía como última opción. La sepsis pélvica crónica se asocia a disfunción del reservorio, falla del reservorio a largo plazo y desarrollo persistente de un seno presacro. Es de gran importancia tratar la sepsis pélvica de manera agresiva para evitar las secuelas a largo plazo. El dispositivo Endo-SPONGE®, un sistema de

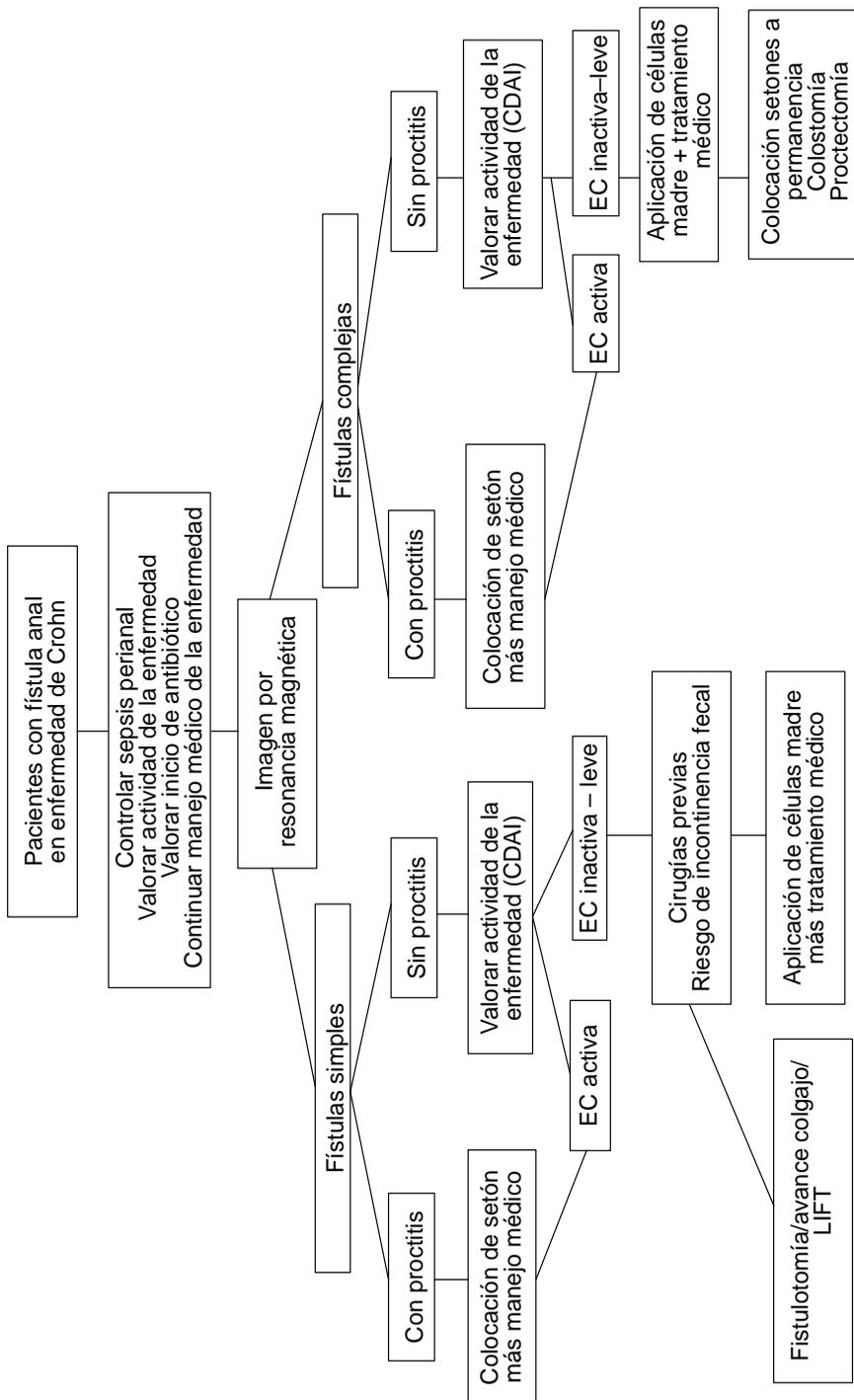


Figura 5-12. Tratamiento del paciente con enfermedad de Crohn fistulizante anal.

**Cuadro 5—4. Alteraciones del reservorio ileoanal  
(clasificación de la *Cleveland Clinic*)****Inflamatorias**

- Reservoritis clásica
- Reservoritis autoinmunitaria
- Reservoritis isquémica
- Enfermedad de Crohn del reservorio
- Cuffitis
- Infecciones

**Funcionales**

- Síndrome del reservorio irritable
- Disfunción del piso pélvico

**Neoplásicas**

- Adenocarcinoma del remanente de recto
- Adenocarcinoma de intestino delgado (reservorio)
- Linfoma
- Carcinoma escamoso anal
- Complicaciones quirúrgicas
- Fístula a nivel de la anastomosis
- Cuffitis por remanente rectal largo
- Estenosis de la anastomosis
- Estenosis del reservorio
- Prolapso del reservorio
- Síndrome del asa eferente/aferente

**Por medicamentos**

- Uso de antiinflamatorios no esteroideos

**Otras**

- Radiación
- Depósitos de colágeno

presión negativa insertado en la cavidad presacra mediante visualización con un endoscopio flexible, se ha utilizado recientemente como tratamiento de la sepsis pélvica, e incluso en la dehiscencia completa de la anastomosis ileoanal, con resultados favorables.<sup>20</sup> Los pacientes con CUCI sometidos a una IPAA pueden presentar signos y síntomas relacionados con la pouchitis o la reservoritis (que se presentan en hasta 50% de los pacientes a los 10 años), o con otras condiciones (síndrome del reservorio irritable, isquemia del reservorio, infección por *Clostridium difficile* o citomegalovirus).<sup>20,33</sup>

Existen algunos factores que han sido considerados de riesgo para el desarrollo de pouchitis, como la colitis extensa, la presencia de manifestaciones extraintestinales —como la colangitis esclerosante primaria—, la ausencia de tabaquismo, los altos niveles de p-ANCA preoperatorios, el uso de esteroides preoperatorios y la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos.<sup>20</sup>

La pouchitis carece de signos y síntomas específicos para su diagnóstico; las manifestaciones clínicas suelen ser variadas y pueden ser incremento de la frecuencia de deposiciones, urgencia defecatoria, calambres abdominales, enuresis nocturna e incontinencia fecal. Estos síntomas no son específicos y se pueden presentar en otros trastornos del reservorio, sean inflamatorios o no inflamatorios.

Se requiere una evaluación combinada de síntomas y características endoscópicas e histológicas para hacer el diagnóstico y el diagnóstico diferencial de pouchitis.<sup>20,33</sup>

La mayoría de los pacientes con pouchitis responden al tratamiento médico (ciprofloxacino en dosis de 500 mg dos veces al día durante dos semanas o metronidazol a razón de 1 g dos veces al día, y a otros antibióticos, como tinidazol, rifaximina y amoxicilina-ácido clavulánico). La administración del probiótico VSL#3 durante un tiempo aproximado de 9 a 12 meses ha demostrado ser efectiva en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos. La budesonida es una alternativa para los pacientes con pouchitis crónica (> 4 semanas) que no responden al tratamiento con antibióticos.<sup>20,33</sup>

El uso de agentes anti-TNF, como IFX o adalimumab, ha demostrado buena eficacia clínica en la recaída y la progresión de pouchitis crónica refractaria. La pouchitis refractaria a todos los tratamientos médicos deberá ser valorada por el cirujano colorrectal para la evaluación del mecanismo funcional del reservorio y sus trastornos estructurales, como estenosis, senos anastomóticos, fístulas e isquemia del reservorio; si es necesario se tiene que optar por el tratamiento quirúrgico.<sup>20,33,43</sup>

Se ha propuesto una prevalencia de alto grado, bajo grado y grado indefinido de displasia de 0.15 (rango de 0 a 4.49), 0.98 (rango de 0 a 15.62) y 1.23 (rango de 0 a 25.28%), respectivamente, después de una proctocolectomía reparadora.

La localización de las zonas de displasia tiene la misma frecuencia en el reservorio, el remanente de recto o la zona de transición anal. Algunos estudios indican que la displasia o el carcinoma identificados antes o durante el procedimiento quirúrgico son factores predictores de displasia en el reservorio; sin embargo, otros indican que incluso si la indicación para la colectomía ha sido displasia o cáncer, el riesgo de tener displasia en el reservorio o en el remanente de recto es muy bajo.<sup>20</sup>

Los pacientes con CUCI tienen una función sexual pobre y un deseo reducido de la maternidad asociado al temor de que empeore la enfermedad o surjan problemas funcionales, en particular después de la proctocolectomía reparadora, ya que las complicaciones secundarias del procedimiento incluyen la disminución de la fertilidad y la disfunción sexual. La mayor serie publicada de IPAA hasta ahora reporta problemas de disfunción sexual en uno de cada siete pacientes. No obstante, existen reportes que indican una mejor calidad de vida y una mejora en

la función sexual en ambos sexos 12 meses después de una IPAA, en comparación con los niveles preoperatorios.<sup>20,43</sup>

Diversos estudios de cohorte y metaanálisis han demostrado que la IPAA reduce la fecundidad femenina, debido quizá a las adherencias que afectan las trompas de Falopio. Las posibles complicaciones de un procedimiento pélvico en los hombres incluyen la eyaculación retrógrada y la disfunción eréctil.<sup>20,33,43</sup>

Como se mencionó, casi la mitad de los pacientes con EC requieren cirugía en algún momento de su vida; aunque la tasa de cirugía ha disminuido en las últimas cuatro décadas, la tasa de recurrencia posquirúrgica ha aumentado, lo que sugiere que la cirugía está reservada para los pacientes con enfermedad más severa y complicada. La recurrencia posoperatoria se puede diagnosticar en función de las características histológicas, endoscópicas, clínicas y quirúrgicas, y a menudo evoluciona de forma secuencial con la recurrencia endoscópica observada antes del inicio de la recurrencia clínica sintomática.<sup>45,64</sup>

La recurrencia endoscópica (cuadro 5–5) ocurre en hasta 80 a 90% de los pacientes operados dentro de los cinco años posteriores a la resección intestinal.<sup>64</sup>

El uso temprano de la terapia médica —entre dos y ocho semanas después de la cirugía— es eficaz para reducir el riesgo de recurrencia endoscópica o clínica. Por el contrario, la terapia guiada endoscópicamente, en la que el tratamiento sólo se inicia después del establecimiento de la recurrencia endoscópica, evita el sobretratamiento innecesario de los pacientes de bajo riesgo, pero puede dar pauta a un daño intestinal permanente que no pueda ser revertido al retrasar el inicio de la terapia médica (figura 5–10).<sup>45,64</sup>

Las pautas actuales de la Asociación Americana de Gastroenterología se basan en evidencias limitadas y de baja calidad, y comparan estos abordajes y pruebas indirectas extraídas del tratamiento no quirúrgico:<sup>64,65</sup>

- El beneficio de la profilaxis posoperatoria temprana de rutina sobre la terapia guiada endoscópicamente para disminuir el riesgo de recurrencia de la EC es incierto.

**Cuadro 5–5. Índice de Rutgeerts**

Grado	Hallazgo endoscópico
i0	Sin lesiones
i1	Menos de cinco lesiones aftosas
i2	i2a. Lesiones confinadas al sitio de la anastomosis. i2b. Lesiones aftosas con mucosa normal entre ellas; áreas salteadas de lesiones más grandes
i3	Ileítis aftosa difusa sobre la mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos o estenosis, o todos ellos

- La terapia con anti-TNF y la monoterapia con tiopurina tal vez produzcan reducciones mayores en la recurrencia de la enfermedad. La monoterapia con antibióticos probablemente reduce el riesgo de recurrencia, pero el efecto no es tan marcado. Las tiopurinas combinadas con antibióticos pueden reducir el riesgo de recurrencia. Hay un beneficio poco claro con el uso de 5-aminosalicilatos, probióticos o budesonida.
- El monitoreo endoscópico de rutina de 6 a 12 meses después de la resección quirúrgica es quizá superior a la falta de monitoreo endoscópico, independientemente del tratamiento posoperatorio temprano.
- La monoterapia anti-TNF o la monoterapia con tiopurina quizá reducen el riesgo de recurrencia en los pacientes con recurrencia endoscópica asintomática.

Las complicaciones vasculares, que incluyen tanto el tromboembolismo arterial como el tromboembolismo venoso son más comunes en los pacientes con EII que en la población general y ocurren a una edad más joven. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Americana de Cirujanos de Colon y Recto recomiendan una tromboprolifaxis de duración extendida en los pacientes con EII durante cuatro semanas después del evento quirúrgico.<sup>45,64</sup>

## CONCLUSIONES

La EII es un padecimiento con una heterogeneidad clínica significativa que le confiere un manejo médico-quirúrgico complejo. La cirugía sigue siendo un componente importante en el tratamiento de los pacientes con EII y puede ser necesaria como resultado de una variedad de situaciones de urgencia o como parte de un tratamiento electivo. Cada una de estas presentaciones requiere un abordaje integral y específico para lograr una atención óptima que reduzca significativamente la morbilidad y la mortalidad del paciente con EII, y obtener los mejores desenlaces. Si bien la capacitación constante y la experiencia técnica son piezas importantes en la atención de los pacientes con EII, la clave del éxito en el manejo de la EII es la colaboración de un equipo multidisciplinario.

## REFERENCIAS

1. Yamamoto FJK, Sarmiento AA, Toledo MJJ *et al.*: *Medicine (Baltimore)* 2019;98(27): e16291.
2. León RJL, Jiménez BB, López PRY *et al.*: Ulcerative colitis: epidemiology, clinical features and associated factors with surgical treatment in a tertiary hospital in Mexico. *Cir Cir*

- 2019;87(4):450–458.
3. **Xavier RJ, Podolsky DK:** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427–434.
  4. **Frolkis AD, Dykeman J, Negron ME et al.:** Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology* 2013;145:996–1006.
  5. **Justiniano CF, Aquina CT, Becerra AZ et al.:** Postoperative mortality after nonelective surgery for inflammatory bowel disease patients in the era of biologics. *Ann Surg* 2019;269(4):686–691.
  6. **Bernell O, Lapidus A, Hellers G:** Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231(1):38–45.
  7. **Goldstone RN, Steinhagen RM:** Abdominal emergencies in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1141–1150.
  8. **Feinberg AE, Valente MA:** Elective abdominal surgery for inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1123–1140.
  9. **Truelove SC, Witts LJ:** Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2(4947):1041–1048.
  10. **Gisbert JP, Chaparro M:** Acute severe ulcerative colitis: state of the art treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;32–33:56–69.
  11. **Turner D, Walsh CM, Steinhart AH et al.:** Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103–110.
  12. **Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al.:** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2. Current management. *J Crohns Colitis* 2012;6:991–1030.
  13. **Laharie D, Bourreille A, Branche J et al.:** Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;380:1909–1915.
  14. **Maser EA, Deconda D, Lichtiger S et al.:** Cyclosporine and infliximab as rescue therapy for each other in patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1112–1116.
  15. **Gan SI, Beck PL:** A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003;98(11):2363–2371.
  16. **Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL et al.:** Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002;184(1):45–51.
  17. **De Groof EJ, Carbonnel F, Buskens CJ et al.:** Abdominal abscess in Crohn's disease: multidisciplinary management. *Dig Dis* 2014;32(Suppl 1):103–109.
  18. **Alos R, Hinojosa J:** Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol* 2008;14(36):5532–5539.
  19. **Robert JR, Sachar DB, Greenstein AJ:** Severe gastrointestinal hemorrhage in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991;213(3):207–211.
  20. **Yamamoto FJK, Bosques PF, de Paula J et al.:** Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organization. *Rev Gastroenterol Mex* 2017;82(1):46–84.
  21. **Itzkowitz SH, Harpaz N:** Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004;126:1634–1648.
  22. **Rubin PH, Friedman S, Harpaz N et al.:** Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic management of dysplastic polyps. *Gastroen-*

- terology 1999;117:1295–300.
23. **Odze RD, Farraye FA, Hecht JL et al.:** Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:534–541.
  24. **Lashner BA, Turner BC, Bostick DG et al.:** Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1990;35:349–352.
  25. **Reiser JR, Wayne JD, Janowitz HD et al.:** Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:119–122.
  26. **Poritz LS, Koltun WA:** Percutaneous drainage and ileocectomy for spontaneous intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastrointest Surg* 2007;11(2):204–208.
  27. **McKenna NP, Lightner AL:** Preoperative considerations in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1083–1094.
  28. **Billioud V, Ford AC, Tedesco ED et al.:** Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013;7(11):853–867.
  29. **Ferrante M, D'Hoore A, Vermeire S et al.:** Corticosteroids but not infliximab increase short-term postoperative infectious complications in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(7):1062–1070.
  30. **Aberra FN, Lewis JD, Hass D et al.:** Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003;125(2):320–327.
  31. **Metcalf AM:** Elective and emergent operative management of ulcerative colitis. *Surg Clin N Am* 2007;87(3):633–641.
  32. **Bohl JL, Sobba K:** Indications and options for surgery in ulcerative colitis. *Surg Clin N Am* 2015;95(6):1211–1232.
  33. **Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al.:** Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1. Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017;11(6):649–670.
  34. **Nørgaard BM, Nielsen J, Qvist N et al.:** Pre-operative use of anti-TNF- $\alpha$  agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease—a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:214–224.
  35. **Patel KV, Darakhshan AA, Griffin N et al.:** Patient optimization for surgery relating to Crohn's disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:707–719.
  36. **Brennan GT, Ha I, Hogan C et al.:** Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients? A meta analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:997–1002.
  37. **Bemelman WA, Warusavitarne J, Sampietro GM et al.:** ECCO-ESCP consensus on surgery for Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12:1–16.
  38. **Subramanian V, Saxena S, Kang JY, Pollok RC:** Preoperative steroid use and risk of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease undergoing abdominal surgery. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2373–2381.
  39. **Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y:** Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2015;9:293–301.
  40. **Khazen BF, El-Hussuna A:** The use of a perioperative supra-physiological dose of glucocorticoid is not supported by evidence—a systematic review. *Dan Med J* 2018;65.
  41. **Groleau C, Morin SN, Vautour L, Amar ZA, Bessisow A:** Perioperative corticosteroid

- administration: a systematic review and descriptive analysis. *Perioper Med (Lond)* 2018;7:10.
42. **Hicks CW, Wick EC, Salvatori R, Ha CY:** Perioperative corticosteroid management for patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:221–228.
  43. **Yamamoto FJK, Bosques PFJ, Charúa GL:** Inflammatory bowel disease in Mexico: epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex* 2020;pii: S0375–0906(20)30010–0.
  44. **De León Rendón JL, Villanueva Herrero JA:** *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 1ª ed. México, Intersistemas 2019;11:106–113.
  45. **Adamina M, Bonovas S, Raine T et al.:** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Surgical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14(2):155–168.
  46. **Yamamoto T, Fazio VW, Tekkis PP:** Safety and efficacy of strictureplasty for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1968–1986.
  47. **Ambe R, Campbell L, Cagir B:** A comprehensive review of strictureplasty techniques in Crohn's disease: types, indications, comparisons, and safety. *J Gastrointest Surg* 2012;16:209–217.
  48. **Campbell L, Ambe R, Weaver J, Marcus SM, Cagir B:** Comparison of conventional and nonconventional strictureplasties in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2012;55:714–726.
  49. **Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H et al.:** Long-term efficacy of strictureplasty for Crohn's disease. *Surg Today* 2010;40:949–953.
  50. **Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A et al.:** A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:133–142.
  51. **Ponsioen CY, de Groof EJ, Eshuis EJ et al.:** Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomized controlled, open-label, multi-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:785–792.
  52. **Feng JS, Li JY, Yang Z et al.:** Stapled side-to-side anastomosis might be benefit in intestinal resection for Crohn's disease: a systematic review and network meta analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e0315.
  53. **Neary PM, Aiello AC, Stocchi L, Shawi S, Hull T et al.:** High-risk ileocolic anastomoses for Crohn's disease: when is diversion indicated? *J Crohns Colitis* 2019;13(7):856–863.
  54. **Zhu Y, Qian W, Huang L, Xu Y, Guo Z et al.:** Role of extended mesenteric excision in postoperative recurrence of Crohn's colitis: a single-center study. *Clin Transl Gastroenterol* 2021;12(10):e00407.
  55. **Luglio G, Rispo A, Imperatore N, Giglio MC, Amendola A et al.:** Surgical prevention of anastomotic recurrence by excluding mesentery in Crohn's disease: the SuPREMe-CD study—a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2020;272(2):210–217.
  56. **Holubar SD, Gunter RL, Click BH, Achkar JP, Lightner AL et al.:** Mesenteric excision and exclusion for ileocolic Crohn's disease: feasibility and safety of an innovative, combined surgical approach with extended mesenteric excision and Kono-S anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2022;65(1):e5–e13.
  57. **Truong A, Zaghiyan K, Fleshner P:** Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1151–1162.
  58. **Keighley MR, Allan RN:** Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 1986;1(2):104–107.
  59. **Lewis RT, Maron DJ:** Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin N Am* 2010;90(1):83–97.
  60. **Cracco N, Zinicola R:** Is haemorrhoidectomy in inflammatory bowel disease harmful? An

old dogma re-examined. *Colorectal Dis* 2014;16(7):516–519.

61. **Bouguen G, Siproudhis L, Bretagne JF et al.**: Nonfistulizing perianal Crohn's disease: clinical features, epidemiology, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(8):1431–1442.
62. **Pane Ìs J, Rimola J**: Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;14(11):652–664.
63. **Pane Ìs J, García OD, van Assche G et al.**: Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomized, double-blind controlled trial. *Lancet* 2016;388(10051):1281–1290.
64. **Lowenfeld L, Cologne KG**: Postoperative considerations in inflammatory bowel disease. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1095–1109.
65. **Regueiro M, Velayos F, Greer JB et al.**: American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of Crohn's disease after surgical resection. *Gastroenterology* 2017;152(1):277–295.e3.



---

## Terapia antifactor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Aitana Aurelie Valencia Sánchez,  
Manuel Alejandro Martínez Vázquez*

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), como la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), afectan a millones de personas de todo el mundo y suponen una carga importante tanto para los pacientes como para los profesionales sanitarios. La introducción de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) a finales de la década de 1990 estableció un gran avance en el tratamiento de la EII. Esta terapia biológica condujo a resultados que parecían imposibles de alcanzar en los pacientes con enfermedad de moderada a grave, incluidas la remisión clínica prolongada, la prevención de complicaciones y la restauración de la calidad de vida. El primer inhibidor del TNF que se desarrolló para la EII fue el infliximab. Más adelante otros tres inhibidores del TNF —adalimumab, golimumab y certolizumab pegol— fueron aprobados para el tratamiento de la CUCI y la EC. Su eficacia se basa en su mecanismo de acción, que eficientemente altera la señalización del TNF, resultando en una supresión de la producción de citocinas proinflamatorias y otros mediadores. Esto resulta en reducción de la inflamación y activación celular a nivel de la mucosa gastrointestinal, así como disminución del reclutamiento de leucocitos y promoción de la cicatrización de la mucosa. Sin embargo, a pesar de los claros beneficios de los inhibidores del TNF, un subgrupo de pacientes con EII experimentan una falta de respuesta primaria al tratamiento o una pérdida secundaria de la respuesta. Por este motivo, el futuro del tratamiento se enfoca en optimizar el uso de los anti-TNF- $\alpha$  a través de una intervención más tem-

prana, el monitoreo terapéutico del fármaco y el uso de otra clase de biológicos con un mecanismo de acción diferente.

## **MECANISMOS DE ACCIÓN DEL ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA**

### **Función del antifactor de necrosis tumoral alfa en la enfermedad inflamatoria intestinal**

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) es una citocina proinflamatoria de la superfamilia de factores de necrosis tumoral, que es un potente mediador paracrina y endocrino de las funciones inflamatorias e inmunitarias. El TNF- $\alpha$  es producido principalmente por los linfocitos, y es activado por una amplia gama de células inflamatorias que incluyen monocitos, macrófagos, células presentadoras de antígenos, neutrófilos y mastocitos.<sup>1</sup> Incluso las células no inflamatorias, como los fibroblastos y los queratinocitos, son capaces de inducir su activación. La síntesis del TNF- $\alpha$  es inducida a través de múltiples estímulos, como ligandos endógenos del receptor tipo *toll* 4, productos bacterianos, citocinas proinflamatorias (interleucinas 1 y 17, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, e interferón), complejos inmunitarios, factores del complemento, células tumorales y agresiones físicas, como la isquemia y la hipoxia.<sup>2,3</sup>

El TNF- $\alpha$  existe en dos formas homotriméricas: proteína transmembranal (tmTNF- $\alpha$ ) y forma soluble (sTNF- $\alpha$ ). La forma tmTNF- $\alpha$  es expresada por los linfocitos T activados, los monocitos y las células asesinas naturales, y la forma sTNF- $\alpha$  es escindida del tmTNF- $\alpha$  por las metaloproteasas y es liberada a la circulación. De esta manera, la actividad biológica del TNF- $\alpha$  es mediada por su unión a los receptores TNF tipo 1 (TNFR1) o TNF tipo 2 (TNFR2). El TNFR2 es principalmente expresado en los linfocitos y las células endoteliales, y el TNFR1 se encuentra presente de forma constitutiva en casi todas las células del cuerpo.<sup>4</sup> El sTNF- $\alpha$  se une de preferencia al TNFR1, pero el tmTNF- $\alpha$  tiene preferencia por el TNFR2. Cuando ambas formas se unen a su receptor se entrecruzan e inician vías de señalización intracelular que finalmente culminan activando las vías de la proteincinasa activada por mitógenos y del factor nuclear promotor de kappa-B.<sup>5</sup> Esto genera un incremento de la proliferación y la diferenciación de macrófagos, además de que aumenta la expresión de citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL) 6, la IL-12, las quimiocinas, el ácido araquidónico y los leucotrienos.<sup>6</sup> Por otro lado, al unirse el sTNF- $\alpha$  al TNFR1 en la membrana de la célula este complejo ligando-receptor se internaliza y promueve la acción de las caspasas 8 y 3, que inducen apoptosis.<sup>7</sup> Sin embargo, a pesar de la activa-

ción de las vías proinflamatorias, el TNF también promueve la producción de algunos mediadores antiinflamatorios, como IL-10.

El TNF desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la EII. Esta asociación fue revelada por el hecho de que las concentraciones de TNF se encuentran elevadas en la mucosa intestinal y en las muestras de heces y séricas de los pacientes con EII activa.<sup>8-10</sup> Los incrementos de los niveles de TNF se han asociado a la apoptosis de los enterocitos y al decremento de la expresión de moléculas pertenecientes a las uniones estrechas epiteliales, lo cual resulta en una alteración de la función de barrera de la mucosa intestinal.<sup>11</sup> Esto conduce a la exacerbación de la EII y a perpetuar un círculo vicioso de inflamación. De esta manera, las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal sufren los efectos apoptóticos y proinflamatorios del TNF, lo que resulta en la característica presencia de ulceración, eritema y exudados observados a nivel endoscópico en la EII.

## Farmacodinámica

Los fármacos anti-TNF- $\alpha$  son el infliximab (IFX), el adalimumab (ADA), el golimumab (GLM), el etanercept y el certolizumab pegol (CZP). De ellos cuatro se encuentran recomendados actualmente por las guías internacionales e indicados para el tratamiento de la EII de moderada y grave. El IFX y el ADA se utilizan para el manejo tanto de la EC como de la CUCI. Por otro lado, el CZP sólo es utilizado en el tratamiento de la EC y el GLM sólo se usa en la CUCI. Sin embargo, el etanercept es una proteína de fusión soluble dimérica que consta de dos copias de un ligando extracelular que lo une al receptor p75 del TNF unido a la fracción constante (Fc) de la inmunoglobulina (Ig) G1. Aunque el etanercept se ha utilizado con éxito en la artritis reumatoide, este biológico no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la EII,<sup>12</sup> confirmando que los inhibidores de TNF- $\alpha$  individualmente tienen diferentes eficacias clínicas.

Todos los inhibidores anti-TNF- $\alpha$ , con excepción del etanercept, son anticuerpos monoclonales del isotipo IgG1. La estructura de la IgG se compone de dos dominios Fab que están unidos mediante una región bisagra a un dominio Fc glucosilado. Los dominios Fab contienen tres regiones complementarias determinantes que constituyen el sitio específico de unión a los antígenos, a través del cual median sus funciones inmunitarias. En cuanto a la composición, el IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico compuesto de una secuencia 25% murina y 75% humana.<sup>13</sup> En un intento por reducir la inmunogenicidad inducida por los anticuerpos quiméricos se removieron todas las secuencias murinas para crear anticuerpos monoclonales completamente humanizados, dando lugar a la creación de ADA y GLM. Sin embargo, el CZP está compuesto por un fragmento Fab monovalente de composición humanizada (aproximadamente 95% humano) que

**Cuadro 6–1. Características de los anticuerpos monoclonales del TNF- $\alpha$  aprobados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal**

Inhibidor	Estructura	Indicación	Ruta de administración	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento
Infliximab (Remicade®)	IgG1 quimérico	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa	Intravenosa	5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6	5 mg/kg cada ocho semanas*
Adalimumab (Humira®)	IgG1 humano	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerosa	Subcutánea	Semana 0: 160 mg Semana 2: 80 mg Semana 4: 40 mg	40 mg cada otra semana
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Fragmento Fab' pegilado IgG4 humanizado	Enfermedad de Crohn	Subcutánea	400 mg en las semanas 0, 2 y 6	400 mg cada cuatro semanas
Golimumab (Simponi®)	IgG1 humana	Colitis ulcerosa	Subcutánea	Semana 0: 200 mg Semana 2: 100 mg	100 mg cada cuatro semanas

\* Pacientes con falla al tratamiento, optimización de la dosis a 10 mg/kg o acortamiento de intervalo de tiempo entre las infusiones. IG: inmunoglobulina.

se encuentra unido de forma covalente al polietilenglicol y, por lo tanto, carece del dominio Fc, en contraste con los inhibidores de TNF- $\alpha$  mencionados.<sup>14</sup> En cuanto a la administración, excepto el IFX, todos son administrados por vía subcutánea (cuadro 6–1). Estas diferencias en la estructura de los anti-TNF- $\alpha$  constituyen la base molecular para el entendimiento de las diferencias en la eficacia del tratamiento de EII. El mecanismo de acción de estos fármacos es multifacético y va más allá de simplemente eliminar el TNF de la circulación. Todos estos agentes muestran una gran afinidad por el TNF- $\alpha$  y una afinidad más variable por el tmTNF- $\alpha$ , con lo que se inhibe la unión del TNF a los TNFR de las células. Esto resulta en una limitación de la expresión de citocinas y mediadores proinflamatorios, como IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ , ciclooxigenasa-2 e interferón- $\gamma$  liberados por la activación del TNFR.<sup>15</sup> Además, el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  dificulta el reclutamiento de leucocitos al suprimir la expresión de quimiocinas, receptores de quimiocinas y moléculas de adhesión en el tejido inflamado.<sup>16</sup> También son capaces de reducir la angiogénesis inducida por la inflamación al inhibir la producción de factor de crecimiento endotelial vascular A a partir de fibroblastos intestinales.<sup>17</sup> Otro de los principales mecanismos de acción es el de señalización reversa, en el que los anti-TNF- $\alpha$  suprimen la expresión de mediadores inflamatorios al bloquear la activación y la proliferación de células inmunitarias para finalmente inducir su apoptosis. Este mecanismo requiere una alta avidéz de unión al tmTNF- $\alpha$  junto con la formación de complejos estables anti-TNF- $\alpha$ -tmTNF- $\alpha$ .<sup>18,19</sup>

Debido a que las citocinas inflamatorias incrementan la permeabilidad intestinal e inducen daño epitelial, uno de los principales objetivos de la terapia anti-TNF- $\alpha$  es promover la cicatrización de la mucosa y la restauración de la permeabilidad intestinal. Se ha descrito que uno de los mecanismos para alcanzar este objetivo es mediante la supresión de la IL-17 y la IL-21, lo que provoca un decremento en la infiltración de macrófagos y células T CD4 en la mucosa gastrointestinal.<sup>20</sup>

También se reduce la permeabilidad intestinal al inhibir el aumento de la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, resultando en una disminución de la proteólisis de la matriz extracelular y la promoción de la cicatrización de lesiones.<sup>21</sup> Una vía adicional mediante la cual los anti-TNF- $\alpha$  promueven la cicatrización de la mucosa es induciendo la formación de macrófagos reguladores.

Este subconjunto de macrófagos cuenta con propiedades inmunomoduladoras que promueven la cicatrización de heridas y expresan citocinas antiinflamatorias.<sup>22</sup> Por otro lado, se ha reportado que el tratamiento con IFX también restaura la función de las células T reguladoras al inhibir su apoptosis, generada por la activación de la vía de señalización de TNFR2. Un estudio reciente estableció que un aumento en la frecuencia de expresión de las células T reguladoras por el tratamiento con IFX se correlacionó con la respuesta al tratamiento. Por tanto, se demostró que un nivel inicial más alto (antes de la aplicación de IFX) de células T reguladoras se correlaciona de forma positiva con la posibilidad de inducir remisión de la enfermedad.<sup>23</sup>

Finalmente, la citotoxicidad puede ser un mecanismo para la eficacia terapéutica de los inhibidores de TNF. La región Fc de un anticuerpo es capaz de mediar diversas funciones efectoras. En la citotoxicidad dependiente del complemento un anticuerpo se une a un epítipo en una célula diana y después se une al complemento. La activación resultante de la cascada del complemento dará como resultado la lisis de la célula diana. En la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos la unión de una célula diana da como resultado la participación mediada por el receptor Fc de un leucocito (clásicamente una célula asesina natural), que destruye la célula diana mediante la producción de proteínas de lisis celular, como las granzimas.<sup>24</sup> Los efectos del tratamiento anti-TNF- $\alpha$  sobre las citocinas, la supervivencia celular y los fenotipos de respuesta se encuentran bien documentados; sin embargo, aún existe una falta de asociación con las escalas de respuesta clínica utilizadas para la evaluación de los pacientes, lo que refleja una desconexión entre los síntomas y los índices objetivos de inflamación de la mucosa.

## **Farmacocinética**

Los anticuerpos monoclonales inhibidores de TNF- $\alpha$  deben alcanzar concentraciones séricas adecuadas para lograr inhibir al antígeno diana y, por ende, ejercer

el efecto intencionado sobre las vías de señalización proinflamatorias y el epitelio intestinal. Sin embargo, existen diferencias interindividuales e intraindividuales en los pacientes que afectan la biodisponibilidad y la farmacocinética de los anti-TNF- $\alpha$ . Estos factores provocan la falta de respuesta clínica y la ausencia de cicatrización de la mucosa intestinal. Por tanto, las concentraciones de anti-TNF- $\alpha$  son variables en cada paciente.<sup>25</sup> En este sentido, idealmente se debería identificar una dosis efectiva individual de terapia biológica para cada paciente y después ajustarla para asegurar la seguridad y la eficacia sostenible del tratamiento. La exposición subóptima a la terapia biológica se puede atribuir a una dosificación insuficiente, una eliminación rápida del fármaco y el desarrollo de anticuerpos antifármaco (AAF) que pueden provocar una pérdida de respuesta primaria o secundaria.

## Absorción

La ruta de administración puede influir en la farmacocinética de un agente biológico. En el caso de los anti-TNF- $\alpha$ , el IFX es administrado por vía intravenosa, lo cual permite que se puedan administrar grandes volúmenes con una rápida distribución y una baja variabilidad en la biodisponibilidad.<sup>26</sup> Por otro lado, el ADA, el CZP y el GLM son administrados por vía subcutánea por el paciente y se prefieren por su practicidad. Después de la administración subcutánea o intramuscular los anticuerpos monoclonales son absorbidos mediante transporte convectivo y el movimiento paracelular en los vasos linfáticos. La linfa drena lentamente el sistema vascular, por lo que la absorción puede continuar durante horas.<sup>27</sup> Por ende, el tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas oscila entre dos y ocho días.<sup>28</sup> Entre 50 y 100% de la dosis administrada se absorbe<sup>27</sup> y la dosis restante se pierde mediante catabolismo presistémico. Dado que los anti-TNF- $\alpha$  de aplicación subcutánea sólo permiten inyectar un volumen bajo del fármaco, deben estar altamente concentrados y administrados con más frecuencia que los medicamentos intravenosos. Otros factores identificados que modifican la absorción al afectar el flujo linfático y sanguíneo son la edad, el peso corporal (particularmente en las personas con obesidad) y el sitio de aplicación de la inyección.<sup>29</sup>

## Distribución

La extravasación de anticuerpos puede ocurrir a través del movimiento paracelular o transcelular por convección, difusión o endocitosis mediada por el receptor.<sup>30</sup> En general los agentes biológicos, incluidos los agentes anti-TNF- $\alpha$ , cuentan con un bajo volumen de distribución debido a su gran tamaño molecular y naturaleza hidrofóbica, por lo que no es posible la difusión transcelular. Esto li-

mita su difusión al sistema vascular y al espacio extracelular. El volumen de distribución de los anti-TNF- $\alpha$  es de aproximadamente 0.1 L/kg, lo que sugiere que estos fármacos se distribuyen principalmente en el líquido extracelular.<sup>31</sup> Otros factores que afectan la distribución del fármaco son la penetración tisular y el estado estacionario del fármaco, en el que la eliminación plasmática de un fármaco iguala a su absorción.

## Metabolismo y eliminación

Debido al alto peso molecular de los anticuerpos IgG, tanto la eliminación renal como la biliar no contribuyen a su eliminación, por lo que su aclaramiento se lleva a cabo mediante el catabolismo proteolítico en el sistema reticuloendotelial. En este tipo de eliminación el anticuerpo se une al receptor Fc gamma para después ser internalizado y degradado por células fagocíticas. Otro mecanismo de eliminación ocurre a través de la internalización y la degradación de los anticuerpos que se unen a los antígenos de membrana. En el caso de los anti-TNF- $\alpha$ , éstos se unen al tmTNF- $\alpha$  y son degradados por lisosomas. Esto se asocia al fenómeno de “sumidero de antígenos” (*antigen sink*), en el que una alta expresión de TNF en el tejido conducirá a una mayor unión del agente anti-TNF y a su retención a nivel tisular. Esto culminará en un aumento de las concentraciones del fármaco en el tejido y en niveles séricos reducidos.<sup>32</sup>

Sin embargo, estas rutas catabólicas son contrarrestadas mediante mecanismos de reciclaje de anticuerpos IgG, devolviéndolos de vuelta a la circulación o al líquido intersticial, o ambos, a través del sistema del receptor de Brambell (Fc neonatal). Este mecanismo, encargado del reciclaje tanto de anticuerpos como de albúmina, es uno de los principales factores determinantes de la vida media de los anticuerpos, lo que conduce a una vida media sérica prolongada de la IgG (aproximadamente 23 días) y una depuración sistémica lenta de alrededor de 11 a 15 mL/h.<sup>28</sup> Cabe destacar que este sistema es interrumpido por la presencia de AAF.

Los AAF son proteínas exógenas que forman inmunocomplejos con los anti-TNF- $\alpha$ . Estos inmunocomplejos son retenidos y degradados por células reticuloendoteliales, evitando así el reciclaje de los anti-TNF- $\alpha$ . Existen AAF no neutralizantes que a pesar de no bloquear la actividad de los anti-TNF- $\alpha$  aceleran su eliminación. Aunque los anticuerpos sean 100% humanizados todos inducen la producción de AAF. Factores como la formulación, la estabilidad, el régimen de dosis y la duración del tratamiento tienen un impacto en la formación de AAF.<sup>33</sup> Cabe destacar que la administración concomitante de inmunosupresores se ha correlacionado con una menor incidencia del desarrollo de AAF y los pacientes cumplen con mayores niveles mínimos del fármaco que los que recibieron únicamente monoterapia. Esto fue comprobado en el estudio SONIC,<sup>1</sup> en el

que la terapia combinada con IFX y azatioprina se asoció a una respuesta clínica superior, a concentraciones más altas de IFX a las cuatro semanas y a una tasa más baja de AAF.<sup>34</sup>

Por otro lado, existe una variabilidad interindividual en la farmacocinética de los anti-TNF- $\alpha$  dependiente de la inflamación sistémica provocada por la EII. Primero, la inflamación severa de la mucosa y el daño provocado a la barrera intestinal inducen una enteropatía con pérdida de proteínas, en la que las proteínas séricas con vida media larga comienzan a perderse. Esto induce hipoalbuminemia y una menor concentración sérica de los anti-TNF- $\alpha$ .<sup>35</sup> Brandse y col. demostraron que en los pacientes con CUCI activa de moderada a grave se encontraron niveles detectables de anti-TNF- $\alpha$  en las heces. Esta pérdida intestinal de anticuerpos anti-TNF- $\alpha$  se asoció a fracaso del tratamiento en este grupo de pacientes.<sup>36</sup> Por este motivo, en los pacientes con CUCI activa de moderada a grave se requieren dosis mayores de anti-TNF- $\alpha$  para evitar el fracaso terapéutico. De la misma manera, una mayor concentración sérica de proteína C reactiva se ha asociado a una mayor eliminación del fármaco.<sup>37</sup>

Finalmente, otros factores que afectan el aclaramiento de los anti-TNF- $\alpha$  y resultan en bajas concentraciones mínimas del fármaco incluyen un índice de masa corporal en rango de obesidad y bajos niveles de albúmina. Estos factores fueron evaluados por Dotan y col. a través de la medición de niveles séricos de IFX y concentraciones de anticuerpos anti-IFX en los pacientes con EC y CUCI durante las fases de inducción y mantenimiento. Se encontró que la eliminación de IFX es mayor (y, por ende, tiene una vida media más corta) en los pacientes con bajos niveles de albúmina y una EII más grave, así como en aquellos con mayor peso corporal. Sin embargo, la correlación demostrada entre el peso corporal y el aclaramiento de IFX no es lineal, por lo que los pacientes de menor peso corporal pueden contar con niveles no detectables del biológico al final del intervalo de dosis.<sup>38</sup> Este estudio demostró que los modelos farmacocinéticos y el monitoreo terapéutico de fármacos pueden garantizar el mantenimiento de concentraciones medibles de anti-TNF- $\alpha$ .

## **Enfermedad de Crohn**

La introducción de los biológicos anti-TNF- $\alpha$  ha cambiado el curso de la enfermedad inflamatoria intestinal. Estos fármacos han demostrado eficacia en la inducción de la cicatrización de la mucosa y la reducción de las tasas de cirugías y hospitalizaciones.<sup>39</sup> Su introducción en la clínica condujo a cambios importantes en el paradigma terapéutico, cuya meta actual es alcanzar una remisión clínica sintomática sostenida y prolongada.

Los anti-TNF- $\alpha$  se encuentran entre las terapias más eficaces disponibles para tratar la EC. Actualmente hay tres agentes que son efectivos, inducen remisión

y dan como resultado tasas de respuesta que no se logran con otras terapias. El infliximab (Remicade<sup>®</sup>, Janssen) fue el primer biológico en ser aprobado para el tratamiento de EC en 1998 en EUA.<sup>40</sup> Más tarde fueron aprobados el adalimumab (Humira<sup>®</sup>, AbbVie) en 2007 y el certolizumab pegol (Cimzia<sup>®</sup>, UCB) en 2008. Las guías del *American College of Gastroenterology*, la *American Gastroenterological Association* (AGA) y la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) indican el uso de terapias anti-TNF- $\alpha$  para inducir y mantener la remisión en los pacientes con EC de moderada a grave que fueron refractarios al tratamiento con esteroides o tiopurinas. El *American College of Gastroenterology* incluye además el inicio de terapia anti-TNF- $\alpha$  en los pacientes con EC activa grave con enfermedad perianal fistulizante. Sin embargo, existen discrepancias entre estas guías en cuanto al beneficio de iniciar una terapia con anti-TNF- $\alpha$  de manera temprana y en conjunto con otros inmunomoduladores.

Actualmente la cicatrización de la mucosa intestinal es el objetivo de tratamiento ideal. Los pacientes que logran una cicatrización de la mucosa cuentan con mejores desenlaces, incluyendo un menor riesgo de requerir cirugía, menores tasas de recaída y una mejor calidad de vida.<sup>41</sup> Sin embargo, se han identificado factores clínicos que predicen un peor desenlace de la EC, como afectación ileal o ileocolónica, enfermedad extensa del intestino delgado, enfermedad grave del tracto gastrointestinal superior, afectación rectal, lesiones perianales, enfermedad estenosante o penetrante temprana, diagnóstico a una edad temprana y tabaquismo.<sup>42</sup> Beaugerie y col. encontraron que la presencia de enfermedad perianal, una edad más temprana de aparición de la enfermedad ( $\leq 40$  años) y la necesidad de corticosteroides eran factores de riesgo para predecir un curso incapacitante de la EC.<sup>43</sup>

## Infliximab

El infliximab (Remicade<sup>®</sup>) fue el primer agente anti-TNF- $\alpha$  aprobado en tres diferentes áreas terapéuticas: gastroenterología, reumatología y dermatología. Este anticuerpo monoclonal quimérico es eficaz en el bloqueo del TNF- $\alpha$  tanto soluble como transmembranal (tmTNF- $\alpha$ ). Se aplica por vía intravenosa y la dosis recomendada de mantenimiento es de 5 mg/kg cada ocho semanas, con un incremento a 10 mg/kg en caso de pérdida de respuesta.<sup>44</sup> Los resultados del estudio *A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen* establecieron la efectividad de la terapia de mantenimiento con IFX en los pacientes que habían demostrado respuesta a una dosis inicial, y además demostraron la superioridad del tratamiento programado en lugar del episódico.<sup>45,46</sup> Sin embargo, la eficacia del IFX en combinación con azatioprina se confirmó en el ensayo SONIC,<sup>2</sup> que comparó directamente la monoterapia con azatioprina, la monoterapia con IFX y la combinación de azatioprina e IFX en

los pacientes con EC activa vírgenes a tratamiento. En 44% de los sujetos del grupo de monoterapia con IFX se logró una remisión clínica sin esteroides en la semana 26 en comparación con 30% de los pacientes del grupo de monoterapia con azatioprina ( $p < 0.006$ ). Sin embargo, la terapia combinada fue mejor.<sup>34</sup>

El IFX también está indicado para el tratamiento de la EC activa y fistulizante en los adultos que no han respondido a un tratamiento convencional adecuado, el cual incluye antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora. Por otro lado, ha demostrado reducir el número de fístulas enterocutáneas y rectovaginales, además de mantener el cierre de las fístulas en los pacientes adultos.<sup>47</sup> La terapia con IFX se asoció a mayores respuesta clínica y tasas de remisión, reducción significativa de las hospitalizaciones y los procedimientos quirúrgicos, cicatrización prolongada de la mucosa, retiro más rápido de esteroides, menor formación de anticuerpos neutralizantes y mejor calidad de vida.<sup>48</sup>

### **Adalimumab**

El ADA (Humira®) es un anticuerpo monoclonal IgG1 anti-TNF- $\alpha$  de origen humano que se administra por vía subcutánea a través de una pluma con un mecanismo autoinyector. Este anticuerpo se desarrolló para superar la alta inmunogenicidad generada por el IFX que provocaba reacciones de hipersensibilidad. El ADA fue aprobado en EUA en 2007<sup>49</sup> como agente de inducción después del *Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease* (CLASSIC I) y como agente de mantenimiento luego del *Clinical Assessment of Adalimumab Safety and Efficacy Studied as Induction Therapy in Crohn's Disease* (CLASSIC II) y el *Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance* (CHARM). Estos últimos determinaron la dosis óptima para el régimen de mantenimiento en los pacientes con EC de moderada a grave.<sup>50-52</sup> La dosis de inducción es de 160 mg, seguida de 80 mg en la segunda semana. Más adelante la dosis de mantenimiento se inicia 14 días después con la aplicación de 40 mg y después se reaplican 40 mg cada semana. El ensayo CHARM también demostró la eficacia del ADA para el mantenimiento de la remisión clínica después de una terapia de inducción exitosa y el cierre completo de fístulas perianales con drenaje en comparación con la aplicación de placebo.<sup>52</sup>

### **Certolizumab pegol**

El CZP (Cimzia®) es un fragmento humanizado de un anticuerpo monoclonal, que es un potente neutralizador del TNF pero carece de la porción Fc típica del anticuerpo original —el IgG4— y en su lugar contiene dos moléculas de polietilenglicol.<sup>53</sup> La pegilación del anticuerpo aumenta su vida media plasmática y

mejora la biodisponibilidad del fármaco, lo que permite que se administre una inyección subcutánea una vez cada cuatro semanas. Además, esto también evita el paso del fármaco a través de la placenta durante el embarazo. La eficacia del CZP en la EC se comparó con la del placebo en dos ensayos aleatorizados: *Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease: Safety and Efficacy* partes I y II.<sup>53,54</sup> En el primero la terapia de inducción y mantenimiento con CZP en dosis de 400 mg en las semanas 0, 2 y 4 y luego cada cuatro semanas se relacionó con una mejoría de las tasas de respuesta, en comparación con el placebo.<sup>54</sup> Sin embargo, no se encontró que el CZP fuera más eficaz que el placebo en el cierre de la fístula en ninguno de los ensayos mencionados. En 2008 este fármaco recibió la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento alternativo para reducir los signos y los síntomas de la EC y mantener una adecuada respuesta clínica en los pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que no respondían adecuadamente a la terapia convencional.<sup>55</sup>

## Intervención terapéutica temprana

La EC se caracteriza por ser una enfermedad destructiva que involucra daño acumulativo y conduce a complicaciones incapacitantes, como estenosis, abscesos y fístulas. Una gran proporción de pacientes (40%) presentan daño intestinal durante el primer año del diagnóstico,<sup>56</sup> por lo que retrasar el inicio de tratamiento en los pacientes de alto riesgo conducirá a mayor progresión y peor desenlace, arriesgando la efectividad de la terapia con anti-TNF- $\alpha$ . Los beneficios de la intervención temprana con inhibidores del TNF- $\alpha$  en la EC se han demostrado en diferentes ensayos clínicos y del mundo real, confirmando que el tratamiento biológico dentro de los dos años siguientes al diagnóstico se asoció a mejores resultados clínicos (remisión clínica, remisión clínica sin corticosteroides, cicatrización de la mucosa, tasa de recaída, tasa de hospitalización, complicaciones y cirugías) que el manejo convencional en los pacientes adultos y pediátricos.<sup>57</sup> Además, los datos del estudio prospectivo *Extend the Safety and Efficacy of Adalimumab through Endoscopic Healing* (EXTEND) demostraron que 33% de los pacientes con una duración de la enfermedad < 2 años lograron una remisión profunda, definida como la ausencia de ulceración de la mucosa intestinal junto con la remisión clínica, establecida como una puntuación en el índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) < 150 después de 52 semanas de tratamiento continuo con ADA, en comparación con 20 y 16% de los pacientes con una duración de la enfermedad > 2 a 5 y > 5 años, respectivamente.<sup>58</sup>

Debido al impacto que puede tener el tratamiento temprano, algunos pacientes se pueden beneficiar de otras estrategias de tratamiento. Actualmente se cuenta con estrategias conocidas como “arriba-abajo” (*top-down*) o de incremento acelerado, en lugar del enfoque convencional actual, que consiste en incrementar es-

calonadamente las terapias. El tratamiento arriba-abajo consiste en brindar terapia inmunosupresora combinada de manera temprana, en la que los anti-TNF- $\alpha$  son la primera elección. Por otro lado, la estrategia escalonada que se usa en la actualidad inicia el tratamiento con corticosteroides, escalando a inmunosupresores y finalmente a la terapia biológica cuando es necesaria. Uno de los primeros estudios en demostrar un beneficio de la terapia arriba-abajo en conjunto con una terapia combinada fue SONIC, que demostró que en los pacientes vírgenes al tratamiento con inmunomoduladores biológicos la estrategia arriba-abajo, que consistía en infusiones de IFX en las semanas 0, 2, 6, 14 y 22 combinadas con azatioprina diaria, fue más efectiva que la azatioprina sola.<sup>34</sup> Por otro lado, una revisión retrospectiva de pacientes con seguimiento a largo plazo demostró que, aunque las tasas de remisión clínica y endoscópica fueron similares para la estrategia escalonada y la estrategia “arriba-abajo”, esta última se asoció a menores índices de recaída y tiempos más prolongados para presentar una recaída, en comparación con el tratamiento convencional.<sup>59</sup> Cabe destacar que las discusiones contra la estrategia “arriba-abajo” alertan acerca de los riesgos del sobretratamiento de ciertos pacientes y los costos económicos aunados a esto.

La variabilidad clínica de la EC puede contribuir a la falta de impacto en las tasas de remisión clínica. Esto plantea la posibilidad de establecer un enfoque más personalizado en el tratamiento en la EC, logrando de esta manera que la mayor cantidad de pacientes puedan beneficiarse de diferentes estrategias de manejo de la enfermedad. Hasta el momento sólo se cuenta con indicadores fenotípicos clínicos, los cuales son relativamente deficientes para identificar a los pacientes de alto riesgo.

Sin embargo, el estudio *Effect of Tight Control Management on Crohn's Disease* abordó esta problemática, y demostró que el empleo de un algoritmo de tratamiento para monitorear la actividad inflamatoria y los síntomas clínicos a través de una estrategia de control estricto (*tight control*) condujo a mejores resultados clínicos y endoscópicos en los pacientes con EC temprana, en comparación con un algoritmo basado sólo en el monitoreo de síntomas clínicos.<sup>60</sup> Aún continúan en investigación los biomarcadores predictivos que podrían guiar la estrategia terapéutica, haciéndola más efectiva y segura. Un tratamiento de “incremento acelerado”, aunado a una estrategia de control estricto de la actividad inflamatoria, pueden ser una mejor opción por el momento.

## **COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

Actualmente las terapias biológicas que incluyen agentes anti-TNF- $\alpha$ , utilizadas con o sin inmunomoduladores concomitantes, constituyen las terapias médicas

más efectivas para la CUCI activa de moderada a grave. Son candidatos para iniciar la terapia anti-TNF- $\alpha$  los pacientes con colitis extensa de leve a moderadamente activa que son refractarios a los esteroides o dependientes de los esteroides, y los que no respondieron a la terapia con mesalazina o tiopurinas. Si los pacientes responden al régimen de inducción de anti-TNF- $\alpha$ , entonces está indicada la terapia de mantenimiento con ese agente para mantener la remisión.

Los objetivos del tratamiento de la CUCI incluyen la inducción y el mantenimiento de una remisión libre de esteroides, la prevención de las complicaciones relacionadas con la enfermedad y la mejora de la calidad de vida, minimizando la cantidad de eventos adversos.<sup>61,62</sup> Al igual que en la EC, en la CUCI el enfoque de la terapia es guiado por la extensión endoscópica y la gravedad clínica de la enfermedad. Sin embargo, no se ha definido el momento óptimo para la introducción de la terapia anti-TNF- $\alpha$ . A diferencia de la EC, ningún análisis *post hoc* ha demostrado una mayor eficacia de los agentes anti-TNF- $\alpha$  utilizados en las primeras etapas del curso de la CUCI. Se han propuesto factores que predicen una enfermedad grave o complicada y sirven para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la intensificación temprana del tratamiento.<sup>63</sup> Entre ellos se incluye la edad joven en el momento del diagnóstico, la enfermedad extensa y la carga inflamatoria alta. Sin embargo, hasta ahora se ha mantenido una estrategia de tratamiento escalonado. Actualmente se han estudiado tres agentes anti-TNF- $\alpha$  para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica de la CUCI.

## Infliximab

El IFX (Remicade®) se convirtió en 2006 en el primer biológico en ser aprobado para el tratamiento de la CUCI activa de moderada a grave en los pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional o eran intolerantes a ella. La terapia convencional incluye los corticosteroides, la mercaptopurina y la azatioprina. La fase de inducción inicia con la aplicación de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, seguidos de un régimen de mantenimiento cada ocho semanas. Sin embargo, la optimización de la dosis a 10 mg/kg o el acortamiento del lapso entre las infusiones de hasta cuatro semanas se puede utilizar en los pacientes con falla al tratamiento con IFX.<sup>64</sup>

Su eficacia fue comprobada mediante los *Active Ulcerative Colitis Trials* (ACT) 1 y 2, ambos ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron a 364 pacientes con CUCI activa y permitieron la participación de pacientes que de forma concomitante tomaban tiopurinas pero no esteroides y eran vírgenes al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . Los pacientes recibieron infusiones de placebo o IFX (5 o 10 mg/kg) en las semanas 0, 2 y 6, y después cada ocho semanas hasta la semana 46 en el ACT-1 y la semana 22 en el ACT-2. La respuesta clínica, la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa se evaluaron en

las semanas 8 y 30 en ambos estudios y en la semana 54 en el ACT-1. Los resultados demostraron que el IFX fue mejor que el placebo en el logro de la respuesta y la remisión clínica, además de la cicatrización de la mucosa. El ensayo clínico *Efficacy & Safety of Infliximab Monotherapy vs. Combination Therapy vs. AZA Monotherapy in Ulcerative Colitis* (UC-SUCCESS) demostró la eficacia de la terapia combinada de IFX con azatioprina en los pacientes con CUCI a la decimosexta semana, pues se apreció un mayor porcentaje de remisión clínica libre de esteroides que sólo con el empleo de azatioprina ( $p = 0.32$ ) o IFX ( $p = 0.017$ ). Además, se observó la misma tendencia a la cicatrización de la mucosa a la semana 16 cuando se comparó el grupo de terapia combinada con el de monoterapia de azatioprina ( $p = 0.001$ ). Tanto este estudio como el SONIC, realizado en pacientes con EC, han demostrado que la combinación de IFX y azatioprina es mejor que la monoterapia con IFX.<sup>65</sup>

### **Adalimumab**

En abril de 2012 el ADA fue aprobado para el tratamiento de la CUCI activa de moderada a grave en los pacientes adultos que habían tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. El régimen de inducción y mantenimiento es igual que el utilizado en la EC, y se recomienda escalar la dosis a 40 mg cada semana en los pacientes que experimentan pérdida de respuesta. El primer ensayo clínico que evaluó su seguridad y eficacia en los pacientes con CUCI fue el estudio *Ulcerative Colitis Long-Term Remission and Maintenance with Adalimumab* (ULTRA 1), que comprobó que este fármaco es eficaz para inducir la remisión clínica en los pacientes vírgenes a tratamiento anti-TNF- $\alpha$  con CUCI que antes fueron tratados con corticosteroides o inmunomoduladores, o ambos. Seguidamente el estudio ULTRA 2 asignó al azar a 494 pacientes con CUCI y —a diferencia del ULTRA 1— permitió incluir a pacientes con tratamiento previo con IFX únicamente si se había interrumpido su uso debido a una pérdida de respuesta o intolerancia al fármaco durante más de ocho semanas. Cerca de 40% de la población total del estudio había estado expuesta a IFX. Los individuos vírgenes al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  lograron la remisión clínica en 22% del grupo con adalimumab y en 12% del grupo con placebo a la semana 52 ( $p = 0.029$ ). Comparada con el grupo expuesto a anti-TNF- $\alpha$ , la remisión clínica fue más baja con adalimumab (10.2%) vs. placebo (3%) ( $p = 0.039$ ). Estos resultados permitieron concluir que la eficacia del ADA es superior en los pacientes vírgenes al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  y que se ve afectada en quienes han estado expuestos a anti-TNF- $\alpha$ .

### **Golimumab**

El GLM es un anticuerpo monoclonal 100% humanizado que se une tanto al tmTNF- $\alpha$  como a su forma soluble, y cuenta con mayor afinidad para el TNF- $\alpha$

soluble en comparación con el IFX y el ADA. Igual que el ADA, se administra por vía subcutánea y el régimen de dosis de inducción es de 200 y 100 mg en las semanas 0 y 2, respectivamente, seguido de 100 mg cada cuatro semanas. El uso de GLM en la CUCI activa de moderada a grave se autorizó tras los resultados de los ensayos *Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing and Investigational Treatment-Subcutaneous* (PURSUIT-SC) y *Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment-Subcutaneous* (PURSUIT-M), destinados a evaluar la eficacia de este anti-TNF- $\alpha$  como terapia de inducción y mantenimiento.<sup>66</sup> A diferencia de los estudios con los agentes biológicos mencionados, incluyeron pacientes con antecedentes de CUCI dependientes de esteroides, definida como la incapacidad para disminuir la dosis de esteroides sin recurrencia de los síntomas de la CUCI. Este ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo concluyó que la inducción con GLM subcutáneo en dosis de 200/100 mg y de 400/200 mg en las semanas 0 y 2 fue eficaz para inducir la respuesta clínica, la remisión clínica y la mejoría de la mucosa intestinal en los pacientes. El estudio también encontró que la terapia de inducción fue bien tolerada y mostró un perfil de seguridad consistente con otras terapias anti-TNF- $\alpha$ . Aunque no existen suficientes estudios que permitan emitir recomendaciones en cuanto a la terapia combinada, se sabe que existen evidencias acerca de la disminución de la inmunogenicidad de otros anti-TNF- $\alpha$  con el uso concomitante de inmunomoduladores.

## TIPOS DE FALLA AL TRATAMIENTO

El tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$  ha contribuido a un mejor control de la EII con mejora de la calidad de vida de los pacientes y reducción de la cantidad de cirugías y hospitalizaciones secundarias a ella. Sin embargo, a pesar de su eficacia clínica comprobada, muchos pacientes no responden a la terapia de inducción, lo cual se denomina falla de respuesta primaria. Por otro lado, también puede existir una pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento, conocida como una pérdida de respuesta secundaria. De la misma manera, un subgrupo de pacientes pueden desarrollar reacciones adversas a la terapia anti-TNF- $\alpha$ , lo cual amerita la discontinuación del tratamiento, y encontrarse en riesgo de no recuperar la respuesta en el momento de reintroducir la terapia biológica. En general los ensayos clínicos estiman que entre 20 y 40% de los pacientes con EII presentan una falta de respuesta primaria al IFX y al ADA, pero en los estudios clínicos de la vida real se reportan tasas más bajas, que rondan entre 10 y 20%. Asimismo, entre 23 y 46% de los pacientes pierden respuesta a los anti-TNF- $\alpha$  con el tiempo, lo que generalmente conlleva a una discontinuación del

tratamiento.<sup>67</sup> Por este motivo, la selección adecuada de pacientes es esencial antes de iniciar la terapia anti-TNF- $\alpha$ .

## **Paciente no respondedor primario**

Actualmente existe una falta de consenso acerca de la definición exacta de falta de respuesta primaria (FRP), principalmente porque diversos estudios clínicos han tomado diferentes puntos de corte de tiempo para establecerla. Sin embargo, la definición clínica aceptada describe a la FRP como la falta de mejoría de los signos y los síntomas clínicos con la terapia de inducción.<sup>67</sup> En cuanto al marco temporal, los ensayos clínicos han acordado que la FRP a los fármacos anti-TNF- $\alpha$  no debe ser evaluada antes de las semanas 14, 12 u 8 después de las infusiones iniciales con IFX, ADA y CZP, respectivamente. Sin embargo, entre 30 y 40% de los pacientes pueden presentar una FRP a los agentes anti-TNF- $\alpha$ .<sup>68</sup> De esta manera, con el aumento de las opciones terapéuticas para la EII el interés de predecir los resultados que tendrá el tratamiento ha conllevado a individualizar y optimizar el tratamiento de inducción para cada paciente.

Aunque la etiología de la pérdida de respuesta primaria no se ha definido de forma clara, los mecanismos para su desarrollo son similares a los involucrados en la pérdida de respuesta secundaria (PRS), incluyendo las alteraciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Los mecanismos farmacocinéticos provocan concentraciones subterapéuticas del fármaco a través de una eliminación más rápida, el desarrollo de inmunogenicidad o la creación de AAF. Los altos niveles de proteína C reactiva y TNF se han relacionado con concentraciones insuficientes de anti-TNF- $\alpha$  circulante. Tanto el aclaramiento como la vida media de los anti-TNF- $\alpha$  están estrechamente correlacionados con su habilidad para saturar el antígeno diana, el TNF. En dosis altas, el anti-TNF- $\alpha$  es capaz de saturar progresivamente el TNF soluble y el TNF transmembranal, lo que aumenta la vida media y disminuye la depuración. Sin embargo, en dosis bajas el anticuerpo monoclonal no satura ambas formas de TNF, lo que da como resultado una vida media más corta y un aclaramiento más rápido.<sup>69</sup> Este concepto es paralelo a lo que se observa en los pacientes con una mayor actividad inflamatoria caracterizada por niveles elevados de proteína C reactiva y TNF, pero con insuficientes concentraciones circulantes de fármacos anti-TNF- $\alpha$ .<sup>37</sup> Además, en los pacientes con actividad grave se ha descrito una pérdida del agente biológico a través de la mucosa gastrointestinal ulcerada, con la presencia de niveles medibles de IFX en las muestras fecales.<sup>36</sup>

Por otro lado, las alteraciones de la farmacodinámica de los agentes anti-TNF- $\alpha$  también pueden explicar la FRP. Esto se ha descrito en los pacientes que presentan inflamación continua a pesar de contar con concentraciones adecuadas

del agente biológico. En estos casos la enfermedad puede estar mediada por una vía inflamatoria no relacionada con el TNF. La falta de respuesta al IFX y al ADA debido a la farmacodinámica ha sido respaldada por evidencias que demuestran una alteración de los factores transcripcionales de la inflamación. En un estudio observacional se realizó un análisis transcripcional del genoma completo mediante muestras de biopsia intestinal de pacientes con EC que recibían ( $n = 12$ ) o que no recibían ( $n = 10$ ) terapia anti-TNF- $\alpha$ .<sup>70</sup> En los pacientes que no respondieron a la terapia anti-TNF- $\alpha$  se encontraron expresiones genéticas alteradas de IL-1B e IL-17A, lo que sugiere que son mediadores alternativos que cuentan con el potencial de impulsar una inflamación refractaria al tratamiento anti-TNF- $\alpha$ .

Se han encontrado diversos factores clínicos que influyen negativamente en el riesgo de desarrollar una FRP en la EC. Entre ellos destaca el tabaquismo activo, la presencia de una enfermedad de más de dos años de evolución, la afectación del intestino delgado, la presencia de fenotipo complicado y la falla previa a otro agente anti-TNF- $\alpha$ . Incluso un índice de masa corporal elevado se asocia a una menor respuesta a los agentes anti-TNF- $\alpha$ , debido al aclaramiento más rápido del fármaco.<sup>38</sup> Por otro lado, en los pacientes con CUCI los factores asociados a una FRP incluyen la edad avanzada, la positividad de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con un estado negativo de anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, la exposición previa a anti-TNF y la presencia de mutaciones genéticas, como FAS-L y caspasa-9, en los genes asociados a la apoptosis.<sup>71</sup>

## MANEJO DE LA FALLA DE RESPUESTA PRIMARIA

El manejo de la FRP comienza con una rigurosa exclusión de las causas relacionadas con la EII de origen no inflamatorio, así como de las no relacionadas con la EII, como infecciones y síndrome de intestino irritable. Esto se debe a que estas causas requieren intervenciones que no se manejan con la aplicación de inhibidores del TNF. La toma de decisiones se vuelve más difícil una vez que se establece una FRP genuina. Debido a que en la mayoría de los casos la FRP puede no ser debida a un problema de farmacocinética, algunos especialistas abogan por iniciar el manejo con la elevación de la dosis de anti-TNF- $\alpha$ , ya que sospechan que algunos pacientes no responden por la carga elevada de TNF en el tejido o por la eliminación más rápida del agente biológico, o ambas.<sup>72</sup> Aunque aumentar la dosis de infusión parece una solución razonable, se requieren más datos para respaldar si en el escenario de enfermedad activa grave existe un beneficio mayor al aumentar la dosificación.

Otra interrogante es si una FRP indica una falla a toda la clase de inhibidores TNF. En este caso estaría indicado cambiar a otro fármaco biológico o considerar

la cirugía. Con la aprobación del vedolizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$  para su uso tanto en la EC como en la CUCI, las opciones terapéuticas para cambiar de clase se ampliaron.<sup>73,74</sup> Los resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo de pacientes con EII que no respondieron primariamente a la terapia anti-TNF- $\alpha$  demostró que los pacientes que cambiaron a vedolizumab tuvieron una menor necesidad de cirugía, en comparación con los que cambiaron a otro agente anti-TNF.<sup>75</sup> Además, diversos estudios avalan el tratamiento combinado con inmunomoduladores para superar la falta de respuesta primaria. El impacto del tratamiento combinado en la monoterapia con IFX es bien conocido.<sup>76</sup> Los ensayos controlados y aleatorizados han mostrado que el uso concomitante de inmunomoduladores, como la azatioprina, la 6-mercaptopurina o el metotrexato, aumenta los niveles séricos de anti-TNF- $\alpha$  y reduce la inmunogenicidad, lo que mejora el desenlace clínico.<sup>77</sup>

En general, a pesar de la escasez de datos, el cambio a otro agente anti-TNF- $\alpha$  aún podría ser una opción terapéutica viable ante la falta de respuesta primaria, pero al menos se debe considerar —si no se prefiere— un cambio a otro fármaco con un modo de acción diferente. Los pacientes deben saber que el tabaquismo se ha relacionado con una falta de respuesta primaria en la enfermedad de Crohn, por lo que se debe aprovechar esta oportunidad para recomendar firmemente dejar de fumar antes de iniciar el tratamiento anti-TNF.<sup>78</sup>

## **PÉRDIDA SECUNDARIA DE RESPUESTA**

En los pacientes no respondedores secundarios la enfermedad se controló inicialmente con el tratamiento de inducción y se encuentra en remisión, pero desarrolló síntomas atribuibles a los de la EII activa.<sup>79</sup> La pérdida secundaria de respuesta ocurre con más frecuencia durante el primer año de tratamiento, por lo que en los metaanálisis y las revisiones sistemáticas<sup>80</sup> se ha reportado un riesgo anual de pérdida de respuesta primaria de 20.3 y 13.0% por paciente-año para ADA e IFX, respectivamente.<sup>81</sup> Cabe destacar que es importante distinguir el empeoramiento con el tratamiento anti-TNF- $\alpha$ , el cual es definido como cualquier deterioro clínico cuya etiología no está definida. Por otro lado, la pérdida de respuesta se debe reservar para el paciente con enfermedad que hasta ahora estaba controlada con el tratamiento de inducción o de mantenimiento, o ambos, pero presenta síntomas reemergentes debido la actividad inflamatoria causada por la EII, los cuales fueron confirmados por estudios de imagen o biomarcadores. Ambas situaciones conllevan implicaciones terapéuticas diferentes, por lo que es importante diferenciarlas.

Un mecanismo común implicado en el desarrollo de PRS es la inmunogenicidad debida a la formación de anticuerpos contra los anti-TNF- $\alpha$ . Los AAF están

dirigidos contra el fragmento Fab de la molécula anti-TNF- $\alpha$  e interfieren con la unión de la molécula anti-TNF a su receptor, el TNF diana. De esta manera neutralizan directamente la actividad biológica del fármaco.<sup>82</sup> Además, la unión de AAF al anticuerpo anti-TNF- $\alpha$  genera complejos inmunitarios que luego se degradan en el sistema reticuloendotelial, acelerando la eliminación del fármaco.<sup>83</sup> La formación de AAF contra los anti-TNF- $\alpha$  se correlaciona con niveles séricos reducidos de IFX, ADA, CZP y GLM, y con una menor duración de su respuesta terapéutica.<sup>66,84-87</sup> Los AAF tienen un rol importante en la generación de reacciones alérgicas provocadas por la infusión;<sup>88</sup> sin embargo, no todos los AAF son neutralizantes, ya se ha detectado la presencia de anticuerpos transitorios durante la EII quiescente. Estos anticuerpos transitorios son de baja afinidad y se encuentran en títulos bajos, desapareciendo en las subsiguientes infusiones sin provocar un efecto clínico importante.

## Prevención de la pérdida de respuesta

Se han propuesto varios abordajes para la prevención de la pérdida de respuesta. Inicialmente se esperaba que el ADA y el CZP ofrecieran una mejor protección contra la pérdida de respuesta que el IFX; no obstante, la realidad es que las tasas de pérdida de respuesta no son muy diferentes entre estos tres biológicos.<sup>89,90</sup> Por este motivo se han propuesto estrategias más personalizadas para mejorar los resultados del tratamiento con agentes anti-TNF- $\alpha$ . Una de las principales maniobras para minimizar la posibilidad de FRS es a través de la optimización de las concentraciones séricas del fármaco y la medición de AAF. El estudio *Trough Level Adapted Infliximab Treatment* (TAXIT) encontró que la optimización temprana de la dosis de IFX para lograr niveles mínimos entre 4 y 7  $\mu\text{g/mL}$  se asoció a un mejor control de la enfermedad sin un aumento de los costos.<sup>91</sup> Por ende, la incorporación del monitoreo de fármacos terapéuticos en las primeras etapas del tratamiento puede ayudar a reducir el riesgo de desarrollo de AAF.

El tratamiento programado con infusiones de anti-TNF- $\alpha$  en lugar de la terapia episódica también es de suma importancia para prevenir la pérdida de respuesta, ya que la terapia episódica aumenta la inmunogenicidad del IFX. Rutgeerts y col. demostraron que los pacientes que recibieron tratamiento programado con IFX en lugar de tratamiento episódico tuvieron menos hospitalizaciones, tasas más altas de cicatrización de la mucosa y reducción de la formación de AAF que los pacientes que recibieron tratamiento episódico.<sup>92</sup> Incluso se ha demostrado que el tratamiento episódico con IFX y con ADA conlleva a un mayor riesgo de cirugías abdominales y a la suspensión del fármaco vs. el tratamiento programado.<sup>92,93</sup>

Varios estudios retrospectivos de cohortes han demostrado un beneficio de la terapia combinada con un inmunomodulador y un agente anti-TNF- $\alpha$  (IFX o

ADA) en lugar de la monoterapia para prevenir la pérdida de respuesta, reducir la tasa de interrupción del fármaco y disminuir el riesgo de cirugía. Los ensayos SONIC y UC-SUCCESS demostraron que la combinación de IFX y azatioprina indujo y mantuvo mejores tasas de remisión clínica a los 6 y 12 meses en los pacientes con EC y CUCI, respectivamente, que el IFX o la azatioprina solos.<sup>34,94</sup> Actualmente se desconoce si la suma de un inmunomodulador al tratamiento anti-TNF- $\alpha$  es beneficioso por su mecanismo de acción diferente, por un sinergismo con los agentes anti-TNF- $\alpha$  o porque inhibe el desarrollo de inmunogenicidad del fármaco. Por estos motivos, parece ser que la terapia de combinación debería ser implementada especialmente en los pacientes con enfermedad temprana y con factores de predicción de comportamiento agresivo o enfermedad progresiva.

## MANEJO DE LA PÉRDIDA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El abordaje inicial de un paciente que presenta un brote de la EII mientras recibe tratamiento anti-TNF- $\alpha$  incluye la determinación objetiva de la presencia de actividad inflamatoria atribuible a la EII. La realización de estudios bioquímicos, endoscópicos y de imagen es necesaria para verificar la presencia de inflamación y excluir otras causas de los síntomas emergentes. La calprotectina fecal tiene una mayor especificidad para identificar la inflamación intestinal que la proteína C reactiva y se correlaciona significativamente con la actividad de la enfermedad a nivel endoscópico. La combinación de proteína C reactiva y calprotectina fecal más la información adicional observada en la endoscopia permite en la mayoría de los casos determinar la actividad de la enfermedad.<sup>95,96</sup> Además, hay que descartar otras patologías que puedan simular los síntomas de la EII activa, como infecciones (p. ej., *Clostridioides difficile*), lesiones fibroestenóticas, síndrome de intestino irritable, malabsorción de sales biliares y sobrecrecimiento bacteriano excesivo en el intestino delgado.

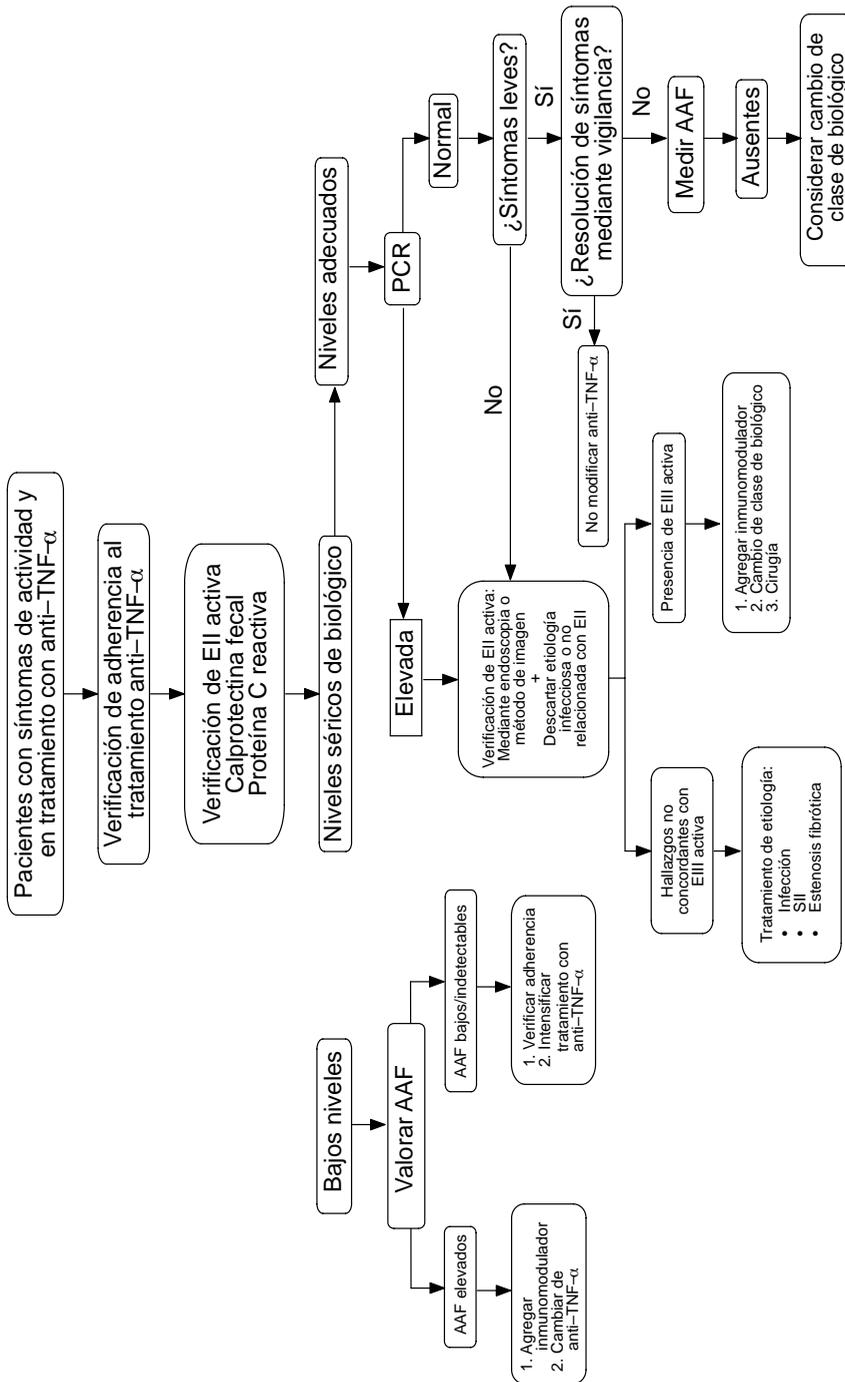
Una vez que se confirma la EII activa, la evaluación de las concentraciones del fármaco y los niveles de AAF son adecuados para explicar y controlar la PRS. Se debe llevar a cabo un monitoreo terapéutico reactivo (MTR) del agente biológico, dado que es la regla de oro para optimizar la terapia anti-TNF- $\alpha$  en los pacientes con EII que presentan una pérdida secundaria de respuesta. Incluso ha demostrado ser más rentable y un mejor método de atención directa que la optimización del tratamiento empírico.<sup>97</sup> Esta estrategia es de gran ayuda para determinar cuál es el siguiente mejor paso en el manejo de los pacientes con PRS.

Los pacientes con PRS y concentraciones subterapéuticas de anti-TNF- $\alpha$  sin la presencia de AAF se benefician de una intensificación del tratamiento anti-

TNF- $\alpha$ . Esto se puede llevar a cabo al duplicar la dosis o disminuir el intervalo de tiempo entre las aplicaciones. Una revisión encontró que este enfoque puede restaurar la respuesta clínica en 60 a 90% de los pacientes con enfermedad de Crohn en diferentes ensayos y series, aunque el tiempo de duración de la respuesta recuperada no se informó en la mayoría de los estudios.<sup>64</sup> No existe un consenso acerca del mejor protocolo para la intensificación de la dosis, pero hay que tomar en cuenta los síntomas del paciente. En los que presentan síntomas durante todo el intervalo del tratamiento se recomienda aumentar la dosis. Sin embargo, se puede acortar el intervalo entre las dosis en los pacientes que presentan síntomas unas semanas después de la última infusión. Hay que recordar que antes de realizar cualquier ajuste en el tratamiento se debe verificar la adherencia del paciente, ya que una adherencia deficiente compromete el beneficio terapéutico de los fármacos biológicos.<sup>98</sup>

Sin embargo, cuando los niveles de anti-TNF- $\alpha$  son indetectables y existe una alta concentración de AAF esta situación no se puede manejar aumentando la dosis del fármaco. En este caso se debe considerar un cambio a otro agente anti-TNF- $\alpha$  o a un medicamento con un mecanismo de acción diferente. Es importante señalar que los pacientes que desarrollan AAF a un agente anti-TNF- $\alpha$  tienen más probabilidades de desarrollar AAF a un segundo agente anti-TNF- $\alpha$ . En tal caso se debe considerar agregar un inmunomodulador o iniciar una práctica proactiva de monitoreo terapéutico del fármaco. Diversos ensayos controlados aleatorizados demostraron que el uso concomitante de inmunomoduladores aumenta los niveles séricos de anti-TNF- $\alpha$  y reduce la inmunogenicidad, mejorando el desenlace clínico.<sup>34,94</sup> Se ha descrito la recuperación de la respuesta a una PRS después de la adición de inmunomoduladores.<sup>99</sup>

Cuando la PRS se presenta con adecuados niveles del agente biológico y AAF indetectables generalmente se recomienda cambiar a un agente fuera de la clase terapéutica o considerar la cirugía.<sup>100</sup> Los niveles detectables del fármaco no equivalen a un nivel terapéutico del fármaco, pero si se encuentran niveles adecuados o altos del fármaco es prudente evaluar nuevamente la posibilidad de que otra etiología esté provocando los síntomas si no se investigó antes. La evaluación de la actividad de la enfermedad es clave, y la endoscopia es la herramienta diagnóstica más informativa. Cuando se confirma una enfermedad endoscópicamente activa se debe suspender la terapia anti-TNF- $\alpha$  y se debe brindar un tratamiento biológico de diferente clase (figura 6-1), debido a la posibilidad de que otros mediadores celulares distintos del TNF jueguen un papel dominante en la inflamación. Actualmente existen tres valiosas opciones de biológicos para los pacientes con EC y CUCI que no responden a la terapia con anti-TNF- $\alpha$ . Entre ellos destacan el vedolizumab, un anticuerpo monoclonal que se une a las integritinas  $\alpha 4\beta 7$ ;<sup>73,74</sup> el ustekinumab, un inhibidor de IL-12 e IL-23;<sup>101</sup> y el tofacitinib, un inhibidor de las señales de transducción activadas por receptores de citocinas



**Figura 6-1.** Algoritmo propuesto para el manejo de pérdida de respuesta secundaria. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; AAAF: anticuerpos antifármaco; PCR: proteína C reactiva; SIH: síndrome de intestino irritable.

heterodiméricos que se unen a la cinasa Jano 3 o la cinasa Jano 1, o a ambas, y se encuentra aprobado para CUCI.<sup>102</sup>

## MONITOREO TERAPÉUTICO

El monitoreo terapéutico de fármacos consiste en la medición de las concentraciones séricas del biológico y AAF en un paciente, con el objetivo de optimizar la dosificación, obtener información que guíe la selección del tratamiento y maximizar los beneficios clínicos.<sup>103</sup> El MTR se realiza en respuesta a una EII activa, corroborada por evaluación bioquímica, endoscópica o radiológica, o sintomática después de un periodo de enfermedad inactiva o inflamación continua sin alcanzar la remisión con la terapia de referencia.<sup>104</sup> Por otro lado, el monitoreo terapéutico proactivo (MTP) se realiza de forma periódica independientemente del estado clínico del paciente, en general durante la enfermedad inactiva, como parte de la atención clínica de rutina. El MTR es utilizado para ajustar la terapia en los pacientes que presentan una pérdida de respuesta al anti-TNF- $\alpha$  utilizado. El MTP se utiliza para optimizar la dosis de agente biológico antes de que se presente una pérdida de respuesta debida a las dosis subterapéuticas de anti-TNF- $\alpha$  o al desarrollo de AAF, y si se encuentran dosis supraterapéuticas del fármaco, para reducir la intensidad del tratamiento.<sup>105</sup>

El MTR ha demostrado ser superior a los regímenes de optimización de dosis estandarizados, especialmente cuando el paciente presenta una falla secundaria al tratamiento. Por este motivo, la AGA ha incluido en sus lineamientos la recomendación de usar el MTR para guiar los cambios de tratamiento en los pacientes con EII activa que reciben inhibidores del TNF- $\alpha$ .<sup>106</sup> El panel sugiere las siguientes concentraciones mínimas de los anti-TNF- $\alpha$  como meta en los pacientes con EII activa bajo terapia de mantenimiento: IFX de 5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , ADA de 7.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y CZP de 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Se sugiere un beneficio en la escalación de la terapia anti-TNF- $\alpha$  cuando las concentraciones mínimas séricas de estos biológicos se encuentran por debajo del umbral indicado. Sin embargo, en caso de que estos valores se encuentren por encima de este umbral podría existir un beneficio al cambiar de terapia anti-TNF- $\alpha$  para lograr alcanzar una respuesta clínica en los pacientes que experimentan una PRS.

El panel de la AGA también señaló que existe una amplia variación entre las pruebas de laboratorio que miden los niveles de biológicos y los AAF debido a las diferentes técnicas utilizadas. Por lo tanto, se debe usar el mismo laboratorio para todos los pacientes con el fin de mantener la coherencia de los resultados y conocer los umbrales objetivo del ensayo utilizado. Aparte de la AGA, las guías de la ECCO y la *European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology*

(ESGAR) establecen que el MTR puede ser beneficioso en los pacientes con EII que no responden a los inhibidores del TNF.<sup>107</sup>

Por otro lado, los beneficios del MTP de rutina en los pacientes con EII quiescente son objeto de considerable debate. Actualmente la AGA no recomienda en sus guías el uso de MTP, justificando que la base de evidencia es limitada y existen preocupaciones sobre el gasto económico de esta estrategia. Además, establece que hay posibles cambios inapropiados que pueden surgir en el tratamiento de los pacientes sanos en remisión. El MTP funciona valorando los niveles de AAF y los valores mínimos del agente biológico a nivel sérico, los cuales se recolectan al final de la dosis de inducción y después cada 6 a 12 meses.<sup>108</sup> La dosis de mantenimiento se va modificando cuando se identifican niveles en rangos no terapéuticos. Los estudios prospectivos TAXIT y *Tailored Treatment with Infliximab for Active Crohn's Disease* (TAILORIX) no lograron demostrar beneficios clínicos contundentes con la estrategia de MTP en los pacientes con EII que recibieron inhibidores del TNF- $\alpha$ . Esto probablemente se debió a problemas con la metodología de los estudios. En el estudio TAXIT se optimizó la dosis de IFX en una concentración mínima de 3 a 7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  y luego los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosificación de IFX con base en los síntomas clínicos, los niveles de proteína C reactiva o las concentraciones mínimas del biológico valoradas mediante MTP.<sup>91,109</sup> Los pacientes del grupo de MTP experimentaron menos concentraciones indetectables del fármaco, menos recaídas y menor necesidad de cirugía u hospitalización relacionadas con la EII que el grupo de dosificación clínica. Sin embargo, la remisión clínica luego de un año no fue significativamente diferente entre los grupos. Por otro lado, debido al diseño del estudio TAILORIX, por la falta de significancia estadística poco se puede concluir acerca del papel del MTP. La remisión clínica sostenida con ausencia de ulceración a nivel endoscópico no fue diferente entre los grupos.<sup>110</sup>

Existen beneficios del uso de la estrategia de MTP para optimizar la terapia de inducción, los cuales han sido demostrados especialmente en las poblaciones pediátricas.<sup>111</sup> Sin embargo, se cuenta con menos datos disponibles acerca del papel del MTP durante la fase de inducción, en la que es más probable que su uso sea de mayor impacto, ya que la carga inflamatoria es más alta y, por lo tanto, la eliminación del biológico es mayor. Los obstáculos actuales a los que se enfrenta el MTP en la práctica clínica incluyen el tiempo transcurrido desde la toma de la muestra hasta la obtención de los resultados, la interpretación adecuada de los resultados, los umbrales terapéuticos no definidos, la ausencia de cobertura por parte del seguro médico y el posible gasto que implica para el paciente. Tomando en cuenta estos aspectos, el Segundo Consenso Mexicano de Terapia Biológica y Moléculas Pequeñas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal establece que el MTP de fármacos con un enfoque de tratamiento por objetivo (*treat-to-target*) puede mejorar la eficacia, la seguridad y el costo de la terapia anti-TNF- $\alpha$  en la EII.<sup>112</sup>

## Perfil de seguridad

Antes de iniciar el tratamiento con cualquier tipo de terapia biológica es primordial considerar las contraindicaciones para su uso. Se debe obtener una historia clínica completa para excluir cualquier infección activa no tratada, la presencia de tuberculosis latente no tratada, la hipersensibilidad conocida a los agentes biológicos y la inmunodeficiencia congénita o adquirida.<sup>113</sup> Los anti-TNF- $\alpha$  no deben ser utilizados en los pacientes con insuficiencia cardiaca de moderada a grave que cumplan con una clase funcional III o IV de la *New York Heart Association*. Además, no se deben utilizar en los pacientes con antecedentes personales de esclerosis múltiple o neuritis óptica.<sup>114-116</sup>

Antes de iniciar la terapia se debe realizar un cribado para tuberculosis (TB) latente y virus de la hepatitis B (VHB).<sup>117</sup> Debido a la incidencia de TB en México y la cobertura con la vacuna BCG en la mayoría de la población, todos los pacientes deben ser sometidos a una radiografía de tórax, una prueba cutánea de la tuberculina y una prueba de ensayo de liberación de interferón-gamma. Sin embargo, en los pacientes en tratamiento con terapias inmunosupresoras concomitantes, como los corticosteroides, se recomienda reemplazar la prueba cutánea con la de ensayo de liberación de interferón-gamma debido al riesgo de presentar resultados falsos negativos en las pruebas cutáneas.<sup>118</sup> Los pacientes con resultado positivo para TB latente deben iniciar con la terapia preventiva contra la TB seis meses antes del inicio de la terapia biológica. En caso de TB activa se sugiere referir al paciente al servicio de infectología e iniciar la terapia anti-TNF- $\alpha$  una vez culminado el tratamiento.

Por otro lado, existe un riesgo de reactivación del VHB en los pacientes que son portadores crónicos de este virus e inician el tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ . La evaluación serológica para el VHB debe incluir el anticuerpo de superficie contra el antígeno de la hepatitis B, los niveles de anticuerpo de superficie contra el antígeno de la hepatitis B y el anticuerpo IgG contra la hepatitis B *core*. En caso de que la prueba serológica sea positiva se debe realizar una prueba sensible de cuantificación de viremia (DNA VHB). El VHB activo debe ser tratado y controlado antes de iniciar la terapia biológica. En los pacientes portadores de HBsAg+ se recomienda iniciar el tratamiento antiviral profiláctico al menos dos semanas antes de la introducción de la terapia anti-TNF- $\alpha$  y continuarlo durante al menos seis meses después del cese de la terapia anti-TNF- $\alpha$ .<sup>119</sup> para reducir el riesgo de reactivación del VHB. Además, se debe considerar la detección de otras infecciones según los factores específicos del paciente y el riesgo geográfico, incluyendo la detección de hepatitis C y VIH. En caso de identificar cualquier infección activa o latente, como *Clostridioides difficile*, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr, la terapia biológica generalmente debe ser pospuesta hasta que se haya iniciado el tratamiento adecuado o hasta la resolución clínica de dichas infecciones.

Se debe evaluar minuciosamente el estado de vacunación de todos los pacientes que sean candidatos a la terapia con agentes biológicos. Todos los pacientes deben ser examinados para evaluar si ya tuvieron infección por el virus de varicela zoster primaria. Aquellos sin historial claro de haber padecido la infección o de haber recibido la vacuna deben ser evaluados para la presencia de IgG de virus de varicela zoster. Las personas seronegativas deben completar el curso de dos dosis de la vacuna contra varicela al menos tres semanas antes del comienzo de la terapia inmunosupresora. La aplicación de la vacuna trivalente inactivada contra la influenza se recomienda anualmente, y las pautas actualizadas sugieren la vacunación antineumocócica con la vacuna polisacárida de 23 serotipos y la conjugada (PCV13) con ocho semanas de diferencia. Todos los adultos también se deben vacunar con toxoide tetánico cada 10 años.<sup>120,121</sup> Además, se debe considerar la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en los mujeres y los hombres  $\leq 26$  años, debido a la mayor frecuencia de anomalías encontradas en la citología cervicovaginal en las mujeres con EII con terapia inmunosupresora.<sup>122</sup> En general las vacunas de virus vivos deben ser evitadas durante cualquier terapia biológica.

## **Infecciones oportunistas**

Aunque la terapia anti-TNF- $\alpha$  ha revolucionado el tratamiento de la EII, el riesgo de infecciones sigue siendo una de las consecuencias de mayor preocupación tanto para el médico tratante como para el paciente. Sin embargo, el riesgo de adquirir una infección oportunista o de reactivación de una infección latente está influido por variables como el tipo de agente biológico utilizado y la combinación con otras terapias inmunosupresoras. Además, se ha identificado que este riesgo se puede incrementar por variables específicas de cada paciente, como la edad, la gravedad de la EII, el estado nutricional subyacente, las comorbilidades médicas y el antecedente de cirugía intestinal.<sup>117</sup>

Aunque la alteración de la inmunidad innata a nivel de la mucosa gastrointestinal se ha relacionado con la fisiopatología de la EII, no se considera que esta población de pacientes tenga inmunocompromiso bajo esta premisa. De esta manera, no se ha establecido un defecto inmunitario sistémico en los pacientes con EII, excepto en los sujetos con transición a un estado de inmunosupresión como resultado del uso de terapias inmunosupresoras o que padecen comorbilidades médicas predisponentes. Por este motivo, los estudios acerca del riesgo de infección con el uso de antagonistas del TNF han mostrado resultados inconsistentes. Aunque los resultados de los estudios acerca del riesgo de infecciones graves relacionadas con los inhibidores del TNF- $\alpha$  son variados, la mayoría respaldan que estos fármacos se asocian a un riesgo potencialmente mayor de provocar infec-

ciones oportunistas. La FDA emitió un recuadro de advertencia para los fármacos anti-TNF- $\alpha$  que establece que éstos presentan un riesgo de desarrollo de una variedad de infecciones, particularmente de patógenos oportunistas, como la tuberculosis y las infecciones fúngicas invasivas.

Las dosis más altas de estos biológicos no parecen estar asociadas a un mayor riesgo de infección.

El mecanismo de acción de los anti-TNF- $\alpha$  puede prevenir el desarrollo de una respuesta inflamatoria granulomatosa efectiva y alterar la respuesta celular citotóxica.<sup>123</sup> Esto genera una susceptibilidad a las infecciones causadas por micobacterias, como la tuberculosis y las infecciones fúngicas oportunistas que provocan histoplasmosis, coccidioidomicosis y criptococosis, entre otras. El riesgo de TB aumenta con los agentes anti-TNF- $\alpha$ , y la infección generalmente se presenta los primeros meses después de haber iniciado la terapia biológica, pero puede ocurrir hasta dos o tres años más tarde o incluso después del tratamiento de la tuberculosis.<sup>124</sup>

Tanto la TB extrapulmonar como la diseminada son más comunes en los pacientes tratados con terapia anti-TNF- $\alpha$ , en comparación con los pacientes con inmunocompromiso.<sup>125</sup>

La TB activa se puede presentar en los pacientes con EII que reciben terapia anti-TNF- $\alpha$  a pesar de las pruebas de detección negativas para TB latente, y también se puede observar en los que han completado el tratamiento de TB o han recibido profilaxis de TB latente.<sup>126</sup> La terapia anti-TNF- $\alpha$  se debe suspender si se detecta tuberculosis activa, y puede ser reanudada después de aproximadamente dos meses de terapia contra la TB.

Debido al riesgo de reactivación de la TB, los pacientes bajo tratamiento anti-TNF- $\alpha$  se deben realizar una evaluación anual con una prueba cutánea de la tuberculina y una prueba de ensayo de liberación de interferón gamma para detectar la seroconversión de la TB.

La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es una infección seria reportada en los pacientes que usan inmunosupresores. Un gran estudio de cohorte basado en la población analizó el riesgo de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en los pacientes con EII.<sup>127</sup> Aunque existen evidencias que demuestran que el riesgo general de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en la EII es más alto que el de la población normal, el riesgo absoluto de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se consideró muy bajo en esta cohorte (0.03%). Sin embargo, debido a la alta mortalidad asociada a esta infección, las guías de la ECCO recomiendan que los pacientes que reciben terapia inmunomoduladora triple —incluye un inhibidor de la calcineurina, esteroides o un anti-TNF- $\alpha$ — deben recibir profilaxis estándar con trimetoprim-sulfametoxazol. En los pacientes con terapia inmunosupresora dual que contenga un inhibidor de la calcineurina se debe considerar el inicio de la profilaxis.

## Malignidad

Desde la aprobación de los anti-TNF- $\alpha$  para el tratamiento de la EC y la CUCI estas terapias han demostrado seguridad y eficacia para el manejo de la EII. Sin embargo, las potenciales asociaciones al desarrollo de ciertas malignidades han sido motivo de preocupación. Cabe mencionar que sigue siendo complicado documentar evidencias que establezcan que el uso de terapias anti-TNF- $\alpha$  se asocia con un mayor riesgo de malignidad. Esto probablemente se deba a que la mayoría de los pacientes con EII han estado expuestos a otras terapias con inmunomoduladores, como las tiopurinas, las cuales por sí solas conllevan un mayor riesgo de malignidad y el desarrollo de linfoma.<sup>128,129</sup> En comparación con otros efectos adversos que ocurren con mayor frecuencia con el uso de terapias anti-TNF- $\alpha$ , las complicaciones malignas conforman una pequeña porción de ellos y su desarrollo a través del tiempo es más insidioso.

Las neoplasias malignas que se cree que están relacionadas con los agentes inmunosupresores y el uso de anti-TNF- $\alpha$  incluyen las neoplasias malignas de órganos sólidos, el cáncer de piel no melanoma, el melanoma, las neoplasias malignas linfoproliferativas y los linfomas asociados al virus de Epstein-Barr, así como los cánceres y las displasias del cuello uterino relacionados con el VPH.<sup>130</sup> La posible asociación entre el uso de anti-TNF- $\alpha$  y el riesgo de desarrollo de malignidad surgió a partir de informes publicados por la FDA después de la comercialización de este grupo de fármacos. En el caso de los linfomas, un metaanálisis publicado en 2009 fue el primero en informar que el uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  en conjunto con inmunomoduladores se asociaba a un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) en los adultos con enfermedad de Crohn.<sup>131</sup>

En 2010 una revisión de 3 130 267 informes del *Adverse Event Reporting System* de la FDA, llevado a cabo entre 2003 y 2010, identificó a pacientes bajo terapia anti-TNF- $\alpha$  que desarrollaron LNH de células T. Se identificaron 91 casos, de los cuales 28 padecían artritis reumatoide, 36 EC, 11 psoriasis, nueve CUCI y seis espondilitis anquilosante. En 68% de los casos había exposición tanto al anti-TNF- $\alpha$  como a la terapia con otros inmunomoduladores, que incluían azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato, leflunomida o ciclosporina. Sin embargo, el resultado destacó que el riesgo asociado al desarrollo de LNH de células T fue mayor con el uso de inhibidores de TNF en combinación con tiopurinas y tiopurinas solas, pero no con el uso de inhibidores de TNF solos.<sup>132</sup> Estos datos permiten identificar los múltiples factores que contribuyen al desarrollo de linfoma en los pacientes con enfermedades autoinmunitarias, sobre todo el efecto combinado de los anti-TNF- $\alpha$  cuando se usan junto con inmunomoduladores.

El linfoma hepatoesplénico de células T fue el subtipo detectado con mayor frecuencia en el estudio descrito. Esta forma rara y agresiva de LNH conlleva un significativo riesgo de mortalidad para los pacientes jóvenes, la mayoría hom-

bres, tratados con terapia combinada. Un estudio de Thai y col. informó acerca de 22 casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes con EII. La mayoría de estos casos se asociaron al uso de tiopurina en monoterapia o en combinación con anti-TNF- $\alpha$ .<sup>133</sup> Si bien se reconoce un vínculo, es difícil cuantificar este riesgo en los pacientes individuales según las evidencias actuales. Por lo tanto, a pesar de la rareza del linfoma hepatoesplénico de células T, se podría considerar la evitación de la terapia combinada en los hombres jóvenes más allá de los dos años, particularmente cuando la EII está controlada.<sup>134,135</sup>

Se ha teorizado que los medicamentos inmunosupresores pueden conducir a un aumento de la displasia cervical debido a la incapacidad para poder eliminar la infección por VPH.<sup>136</sup> Los estudios de caso-control han demostrado que las pacientes con EII contaban con un riesgo aumentado de presentar citologías cervicales anormales, en comparación con los controles sanos. Además, las pacientes con antecedente de uso de inmunomoduladores eran más propensas a presentar una citología cervical anormal asociada a cepas de mayor riesgo de VPH (serotipos 16, 17 y 18).<sup>137</sup> Si bien existen informes contradictorios acerca del riesgo inicial de displasia cervical y cáncer en pacientes con EII, sí parece existir una asociación con un mayor uso de inmunosupresores en esta población. Los datos disponibles son limitados, y esto impide distinguir los riesgos por clases específicas de medicamentos.

Para los cánceres de piel existen evidencias sustanciales de que las tiopurinas aumentan el riesgo de carcinomas de células basales y de células escamosas, conocidos colectivamente como cánceres de piel no melanoma.<sup>138</sup> Por el contrario, los estudios también han demostrado un mayor riesgo de melanoma en los pacientes con EII, sin un mayor riesgo asociado a la exposición a las tiopurinas.<sup>139</sup> Además, se descubrió que los pacientes expuestos a anti-TNF- $\alpha$  tienen entre 1.5 y 2 veces más probabilidades de desarrollar melanoma que los pacientes con EII que no estuvieron expuestos a los antagonistas del TNF- $\alpha$ .<sup>140</sup> Por ello se puede establecer que las tiopurinas aumentan el riesgo de cáncer cutáneo no melanomatoso y que los antagonistas de TNF- $\alpha$  se encuentran directamente asociados al aumento de riesgo de melanoma.

Aunque la asociación entre varias neoplasias malignas y el uso de anti-TNF- $\alpha$  no se encuentra del todo dilucidada, la documentación de los antecedentes personales de neoplasias previas se debe establecer antes del inicio de la terapia biológica. El uso de anti-TNF- $\alpha$  continúa siendo efectivo para la EII de moderada a grave, y se puede iniciar después de la consideración de los riesgos y los beneficios, así como de la discusión con los oncólogos.

Para prevenir el desarrollo de complicaciones asociadas a estas neoplasias los esfuerzos se deben centrar en la prevención primaria, secundaria y terciaria. El establecimiento de un proceso compartido de toma de decisiones, aunado al seguimiento, el monitoreo y las discusiones continuas sobre los riesgos y los bene-

ficios de las terapias en general, permitirán tratar de manera efectiva y segura a los pacientes con EII.

## Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones a la infusión de anti-TNF- $\alpha$ , sean agudas o tardías, se definen como cualquier evento adverso relacionado con la administración de estos fármacos. Las reacciones agudas ocurren dentro de las primeras 24 h, y en la mayoría de los casos suelen ser de leves a moderadas. Es posible observar reacciones agudas leves a la infusión en 10 a 40% de los pacientes que reciben IFX;<sup>141,142</sup> suelen caracterizarse por síntomas como rubor, cefalea, mareos, dolor torácico, tos, disnea, fiebre, escalofríos y prurito.<sup>142,143</sup> Por otro lado, las reacciones graves a la infusión son menos comunes y ocurren en 8% de los pacientes que reciben IFX.<sup>144</sup> Los pacientes que sufren este tipo de reacción pueden presentar fiebre, hipotensión, broncoespasmo, disnea, urticaria generalizada, angioedema y en algunos casos anafilaxia.<sup>142,143</sup> Se ha notificado que las reacciones tardías ocurren hasta en 7% de los pacientes que reciben IFX,<sup>141</sup> y a menudo presentan síntomas similares a los de la enfermedad del suero que incluyen fiebre, malestar general, artralgias, mialgias y urticaria, los cuales aparecen de 3 a 14 días después de la infusión.<sup>142,143</sup> El paciente también puede experimentar una reacción de hipersensibilidad en el sitio de aplicación del agente biológico. Las reacciones en el sitio de aplicación se han reportado en 8 a 20% de los pacientes que reciben adalimumab.<sup>145,146</sup> Las lesiones cutáneas aparecen entre 24 y 48 h después de la aplicación subcutánea del agente biológico, y se caracterizan por la aparición de erupciones cutáneas, eritema, prurito, sensibilidad, hinchazón e irritación. Las reacciones en el lugar de la inyección suelen ser autolimitadas, y se resuelven después de tres a cinco días.<sup>143,145,146</sup>

Los factores de riesgo para desarrollar reacciones de hipersensibilidad a los fármacos anti-TNF- $\alpha$  están relacionados con características propias del fármaco y del paciente. El paciente puede contar con factores de predisposición a nivel genético, como la clase de antígeno leucocitario humano y la presencia de defectos genéticos, aunados a factores no modificables, como la edad, la competencia inmunitaria y la presencia de otras enfermedades.<sup>147</sup> Los factores asociados al fármaco incluyen la dosis, la frecuencia de la dosificación y la vía de administración.<sup>147</sup> Es más probable que los pacientes que reciben dosis episódicas o que reinician la terapia anti-TNF- $\alpha$  después de un periodo de discontinuación presenten reacciones agudas por la infusión. Incluso el nivel de anticuerpos *vs.* infliximab (ATI) y AAF se ha correlacionado con un riesgo aumentado de presentar reacciones a la infusión, especialmente con las reacciones agudas.<sup>88,148,149</sup> Esto fue demostrado en los estudios ACT-1 y ACT-2, en los que cerca de 10%

de los pacientes sufrieron una reacción alérgica; las reacciones fueron más frecuentes en los que contaban con anticuerpos *vs.* infliximab.<sup>45</sup> Por este motivo, la incidencia de reacciones a la infusión disminuye con intervalos de dosificación regulares de ocho semanas.

Generalmente las reacciones a la infusión leves son autolimitadas y pueden ser manejadas con una disminución de la velocidad de infusión o una interrupción temporal de la misma. Las reacciones agudas pueden recurrir en un tercio de las infusiones subsecuentes, por lo que para minimizar el riesgo de recurrencia los pacientes generalmente son premedicados con corticosteroides, antihistamínicos y antipiréticos. Por otro lado, las reacciones leves en el sitio de aplicación pueden ser manejadas con la aplicación de frío local, corticosteroides tópicos, rotación de los lugares de aplicación de la inyección y control analgésico en caso necesario.<sup>130</sup> Siempre se debe tomar en cuenta que las reacciones leves a la infusión pueden ser las primeras manifestaciones de inmunogenicidad contra el agente biológico, con un posible empeoramiento de los síntomas de hipersensibilidad con cada infusión. Finalmente, las reacciones graves a la infusión o la presencia de anafilaxia justifican la interrupción inmediata del medicamento.

## **AGENTES BIOCOMPARABLES**

El tratamiento de la EII implica una gran carga económica para el sistema de salud, ya que los costos médicos han experimentado un cambio significativo debido a la transición de la hospitalización a la medicación, en especial en los productos biológicos. El costo relativamente alto de los agentes anti-TNF- $\alpha$  y la expiración inminente de las patentes de los agentes biológicos han desencadenado el desarrollo de versiones muy similares a las de estos medicamentos, conocidos como biocomparables. La Organización Mundial de la Salud define los fármacos biocomparables como “productos bioterapéuticos que son similares en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto biológico de referencia ya autorizado”.<sup>150</sup> Sin embargo, es importante reconocer que la estructura química de un medicamento biocomparable, a diferencia de los medicamentos genéricos, no se trata de una copia idéntica del fármaco original. Los biocomparables son compuestos biológicos más grandes y complejos con el potencial de provocar inmunogenicidad similar a la de los agentes biológicos originales. Incluso pueden ser propensos a sufrir modificaciones postraduccionales, lo que potencialmente puede influir en los resultados clínicos y la inmunogenicidad.<sup>108</sup>

El proceso de creación de los fármacos biocomparables es retador, ya que al igual que los agentes biológicos también se producen en sistemas vivos, como bacterias y células de mamíferos, y se utilizan técnicas de fabricación complejas,

con estrictos controles de calidad, almacenamiento y comercialización. Existen diferencias menores en los componentes clínicamente inactivos entre el biocomparable y el agente biológico de referencia. Sin embargo, estas diferencias se consideran aceptables siempre y cuando no existan diferencias clínicamente significativas entre los fármacos en términos de seguridad, pureza y potencia.<sup>151,152</sup> Por este motivo, se espera que el biocomparable sea igual de efectivo y seguro que el producto de referencia para su aprobación como tratamiento terapéutico. La guía de la FDA para la aprobación de agentes biocomparables detalla que se requiere la demostración de biosimilitud con el compuesto original mediante comparaciones de estructura, función, toxicidad en animales, farmacocinética y farmacodinámica en humanos, eficacia clínica, seguridad e inmunogenicidad.<sup>152</sup>

Los productos biocomparables que actualmente se encuentran aprobados para su uso en la EII pertenecen al grupo de anti-TNF- $\alpha$ , siendo los biológicos de referencia el ADA y el IFX. El biosimilar del IFX es el CT-P13, que ha sido comercializado como Remsima® por Celltrion, Inc. en Europa desde 2013 y es el único aprobado en México. Existen más agentes biocomparables aprobados, como Inflectra®, comercializado por Pfizer Inc. en EUA, y Flixabi®, comercializado en Europa.<sup>153</sup> En México la molécula de Pfizer se vende como IXIFI. Por otro lado, el biocomparable aprobado para el adalimumab —ABP-501— aún no se encuentra aprobado en México. La equivalencia farmacocinética, la seguridad y la inmunogenicidad del CT-P13 fueron inicialmente evaluadas en los pacientes con artritis reumatoide (AR) activa y espondilitis anquilosante.<sup>154,155</sup> Actualmente el CT-P13 es el único biocomparable que dispone de datos observacionales del “mundo real” en la EII. Los estudios han demostrado que el CT-P13 es eficaz y bien tolerado en los pacientes con EC o CUCI,<sup>156-158</sup> y se ha reportado que su uso en dosis de inducción logra una remisión clínica en los pacientes con EII y la generación de AAF en los pacientes que usaban IFX.<sup>159</sup> También se ha estudiado la reactividad cruzada de los anticuerpos contra el Remicade® y el CT-P13 en individuos sanos y en pacientes con EII, y se evidenció que los anticuerpos antiinfliximab en los pacientes con EII reconocen e inhiben funcionalmente al CT-P13 en un grado similar, lo que sugiere una inmunogenicidad similar y epítomos inmunodominantes compartidos entre estos dos agentes.<sup>160</sup>

Se han comparado los mecanismos de acción del CT-P13, y se evidenció que cuenta con una actividad biológica comparable en la actividad de neutralización del TNF *in vitro*, la afinidad de unión de TNF basada en la técnica de ELISA y la afinidad de unión de TNF basada en células.<sup>161</sup> Además, tanto el CT-P13 como el ABP 501 cuentan con actividad altamente comparable para el bloqueo de citoquinas proinflamatorias a través de la inducción de apoptosis mediante el mecanismo de señalización reversa.<sup>162</sup> Sin embargo, no existen estudios diseñados apropiadamente que interpreten los índices de inmunogenicidad en la población de pacientes con EII, la cual es una población que cuenta con un riesgo aumen-

tando de desarrollo de eventos adversos relacionados con la terapia anti-TNF- $\alpha$  y el potencial de desarrollo de AAF. Por lo tanto, se requieren más investigaciones acerca de la eficacia clínica y la farmacocinética del CT-P13 en pacientes con EII de moderada a grave para contar con datos significativos sobre su bioequivalencia.<sup>159,163</sup>

La extrapolación de indicaciones para un agente biocomparable es definida como la aprobación regulatoria de este fármaco para el tratamiento de enfermedades que no han sido específicamente estudiadas durante el desarrollo clínico del mismo. De esta manera, todas las indicaciones para las cuales el agente biológico de referencia fue aprobado forman parte de las indicaciones para las cuales el biocomparable también puede ser utilizado sin necesidad de realizar ensayos clínicos adicionales y, por tanto, reducir los costos para su desarrollo. Con los datos disponibles, el CT-P13 fue aprobado con base en estudios realizados en pacientes con AR y espondilitis anquilosante, extrapolando sus indicaciones a la EC y la CUCI. Esta extrapolación de los biocomparables se aprobó en Europa y países como Japón, Australia y EUA.<sup>164,165</sup> Sin embargo, este es uno de los temas más controvertidos respecto a la adopción de agentes biosimilares en los países en los que se encuentra aprobado su uso.

Se debe aceptar que existen una serie de obstáculos potenciales en la extrapolación de biosimilares de la AR y la espondilitis anquilosante a la enfermedad inflamatoria intestinal. Los factores que difieren en estas enfermedades incluyen distintas dosis de anti-TNF- $\alpha$ , diferencias en el uso de otros inmunomoduladores, como el metotrexato en la AR, y el uso de diferentes esquemas de inmunosupresores en la EII. Todos estos factores pueden afectar los niveles de fármacos y anticuerpos antifármacos, y las diferencias resultantes en la eficacia clínica.<sup>34,94,166</sup> Un tema de preocupación es el que se relaciona con el potencial de inmunogenicidad con el producto biocomparable cuando se usa indistintamente con el agente biológico de referencia.

Sin embargo, cabe mencionar que la aprobación reglamentaria de un producto biológico como biocomparable no significa que este producto pueda ser considerado intercambiable con su producto original.<sup>167</sup> Existe resistencia por parte de las sociedades de profesionales de la salud a nivel mundial acerca de la práctica de la intercambiabilidad en ausencia de ensayos controlados específicos para la EII, aunado a la ausencia de estudios que demuestren el potencial de inmunogenicidad al realizar un intercambio entre el agente biocomparable y el biológico de referencia. Los fármacos biocomparables tienen el potencial de generar un ahorro significativo de los costos y aumentar el acceso a la terapia biológica. Por este motivo, las sociedades científicas de cada país deben garantizar que los profesionales de la salud cuenten con acceso a las directrices existentes, comprendan claramente las vías reguladoras que subyacen tras la aprobación del biocomparable y reciban información imparcial acerca de los beneficios de estos fármacos.

## Futuro de la terapia antifactor de necrosis tumoral alfa

Los inhibidores del TNF- $\alpha$  continuarán siendo relevantes como tratamiento para la EII durante las siguientes décadas. Los datos y los resultados de múltiples estudios han demostrado que los anti-TNF- $\alpha$  cuentan con un mejor perfil de seguridad que los esteroides para el tratamiento de enfermedades mediadas inmunitariamente. En los pacientes con CUCI aguda y grave refractaria a los esteroides el IFX continúa siendo una importante opción de tratamiento de segunda línea. Además, estos biológicos han demostrado ser un tratamiento efectivo para el manejo de las afectaciones extraintestinales musculoesqueléticas, cutáneas y oculares asociadas a la EII, por lo que no sorprende el hecho de que en la última década se ha visto un decremento del uso de inmunomoduladores y terapias convencionales para ser cambiadas por el uso de agentes anti-TNF- $\alpha$ .

Por otro lado, la introducción de agentes biocomparables de inhibidores del TNF facilitaría el acceso a esta clase de tratamientos por un costo considerablemente menor. Esto permitiría que los pacientes superaran uno de los principales obstáculos que impiden iniciar la terapia biológica a la brevedad cuando ésta es necesaria, llevando a mejores resultados de salud en la EII y a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. Incluso la vía de administración convencional de los inhibidores del TNF se ha puesto a prueba, y actualmente están surgiendo nuevos sistemas de administración de agentes biológicos que permiten la administración dirigida a la mucosa o mediante un mecanismo de liberación sostenida. Entre ellos destacan los inhibidores del TNF con recubrimiento entérico<sup>168</sup> o nanotecnología que utiliza nanotransportadores, nanopartículas o sistemas de nanopartículas poliméricas.<sup>169</sup>

A medida que la biotecnología avanza las opciones de tratamiento de la EII continúan aumentando. Como resultado de ellos se podría contar con combinaciones novedosas de inhibidores del TNF con agentes que se dirigen a diferentes vías inmunitarias, como el ustekinumab, el vedolizumab, los inhibidores de la cinasa de Jano o los anticuerpos anti-P19. Además, existe un interés creciente en el uso de biomarcadores de pronóstico y predictivos que puedan respaldar la selección de estrategias de tratamiento apropiadas para los pacientes con EII. Actualmente se encuentran en investigación los biomarcadores *triggering receptors expressed on myeloid cells 1* (TREM1), la citocina oncostatin M y el TNF. Inclusive se han identificado variantes genéticas específicas asociadas a un mayor riesgo de desarrollo de inmunogenicidad contra los inhibidores del TNF, como son las mutaciones genéticas de FCGR3A, FASLG y HLA-DRB1.<sup>170-172</sup> Los anti-TNF- $\alpha$  marcaron el comienzo de la era de la terapia biológica para la EII. Sus efectos clínicos comprobados tanto en la EC como en la CUCI cambiaron el paradigma de tratamiento de la EII al proporcionar eficacia y seguridad. Por este motivo son y seguirán siendo la piedra angular de la terapia para la EII.

## REFERENCIAS

1. **Sedger LM, McDermott MF:** TNF and TNF-receptors: from mediators of cell death and inflammation to therapeutic giants—past, present and future. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014;25(4):453–472.
2. **Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS:** LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine* 2008;42(2):145–151.
3. **Hart AL, Al-Hassi HO, Rigby RJ et al.:** Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2005;129(1):50–65.
4. **Croft M, Benedict CA, Ware CF:** Clinical targeting of the TNF and TNFR superfamilies. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(2):147–168.
5. **Pedersen J:** Inflammatory pathways of importance for management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014;20(1):64.
6. **Coskun M, Olsen J, Seidelin JB, Nielsen OH:** MAP kinases in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta* 2011;412(7–8):513–520.
7. **Schulzke JD, Bojarski C, Zeissig S, Heller F, Gitter AH et al.:** Disrupted barrier function through epithelial cell apoptosis. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072(1):288–299.
8. **Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, Walker SJA, MacDonald TT:** Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991;32(8):913–917.
9. **Breese EJ, Michie CA, Nicholls SW et al.:** Tumor necrosis factor  $\alpha$ -producing cells in the intestinal mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;106(6):1455–1466.
10. **Braegger CP, Nicholls S, Murch SH, MacDonald TT, Stephens S:** Tumour necrosis factor alpha in stool as a marker of intestinal inflammation. *Lancet* 1992;339(8785):89–91.
11. **Zeissig S, Burgel N, Gunzel D et al.:** Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut* 2007;56(1):61–72.
12. **Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S et al.:** Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121(5):1088–1094.
13. **Scallan B:** Chimeric anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- $\alpha$  and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7(3):251–259.
14. **Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN et al.:** A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807–818.
15. **Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, Atreya R:** Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2016;22(42):9300.
16. **Arijs I, de Hertogh G, Machiels K et al.:** Mucosal gene expression of cell adhesion molecules, chemokines, and chemokine receptors in patients with inflammatory bowel disease before and after infliximab treatment. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):748–761.
17. **Rutella S, Fiorino G, Vetrano S et al.:** Infliximab therapy inhibits inflammation-induced angiogenesis in the mucosa of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):762–770.
18. **Mitoma H, Horiuchi T, Hatta N et al.:** Infliximab induces potent anti-inflammatory responses by outside-to-inside signals through transmembrane TNF- $\alpha$ . *Gastroenterology* 2005;128(2):376–392.

19. **Kirchner S, Holler E, Haffner S, Andreesen R, Eissner G:** Effect of different tumor necrosis factor (TNF) reactive agents on reverse signaling of membrane integrated TNF in monocytes. *Cytokine* 2004;28(2):67–74.
20. **Atreya R, Zimmer M, Bartsch B et al.:** Antibodies against tumor necrosis factor (TNF) induce T–cell apoptosis in patients with inflammatory bowel diseases via TNF receptor 2 and intestinal CD14+ macrophages. *Gastroenterology* 2011;141(6):2026–2038.
21. **Di Sabatino A, Pender SLF, Jackson CL et al.:** Functional modulation of Crohn’s disease myofibroblasts by anti–tumor necrosis factor antibodies. *Gastroenterology* 2007;133(1):137–149.
22. **Vos ACW, Wildenberg ME, Arijis I et al.:** Regulatory macrophages induced by infliximab are involved in healing *in vivo* and *in vitro*. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(3):401–408.
23. **Clough JN, Omer OS, Tasker S, Lord GM, Irving PM:** Regulatory T–cell therapy in Crohn’s disease: challenges and advances. *Gut* 2020;69(5):942–952.
24. **Wang B, Yang C, Jin X et al.:** Regulation of antibody–mediated complement–dependent cytotoxicity by modulating the intrinsic affinity and binding valency of IgG for target antigen. *MAbs* 2020;12(1).
25. **Bendtsen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OØ, Brynskov J:** Individual medicine in inflammatory bowel disease: Monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti–tumour necrosis factor–alpha antibodies. *Scan J Gastroenterol* 2009;44(7):774–781.
26. **Vande Casteele N, Gils A:** Pharmacokinetics of anti–TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: adding value to current practice. *J Clin Pharmacol* 2015;55(S3):S39–S50.
27. **Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP:** Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004;93(11):2645–2668.
28. **Klotz U, Teml A, Schwab M:** Clinical pharmacokinetics and use of infliximab. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(8):645–660.
29. **Wang W, Chen N, Shen X et al.:** Lymphatic transport and catabolism of therapeutic proteins after subcutaneous administration to rats and dogs. *Drug Metab Dispos* 2012;40(5):952–962.
30. **Wang W, Wang E, Balthasar J:** Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(5):548–558.
31. **Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ:** Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(10):1079–1087.
32. **Fasanmade AA, Adedokun OJ, Ford J et al.:** Population pharmacokinetic analysis of infliximab in patients with ulcerative colitis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(12):1211–1228.
33. **Schellekens H:** Bioequivalence and the immunogenicity of biopharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1(6):457–462.
34. **Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al.:** Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2010;362(15):1383–1395.
35. **Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D et al.:** Pharmacokinetic features and presence of antidrug antibodies associate with response to infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(2):251–258.e2.
36. **Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME et al.:** Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):350–355.e2.

37. **Magro F, Rodrigues PE, Santos AJ et al.:** High C-reactive protein in Crohn's disease patients predicts nonresponse to infliximab treatment. *J Crohn's Colitis* 2014;8(2):129–136.
38. **Dotan I, Ron Y, Yanai H et al.:** Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(12):2247–2259.
39. **Chevaux JB, Vavricka SR, Rogler G, Lakatos PL, Schoepfer A et al.:** Mucosal healing with anti-TNF antibodies. *Digestion* 2012;86(s1):16–22.
40. **Kornbluth A:** Infliximab approved for use in Crohn's disease: a report on the FDA GI Advisory Committee Conference. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4(4):328–329.
41. **Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV:** Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139(4):1147–1155.
42. **Zallot C, Peyrin BL:** Clinical risk factors for complicated disease: how reliable are they? *Dig Dis* 2012;30(s3):67–72.
43. **Beaugerie L, Seksik P, Nion LI, Gendre J, Cosnes J:** Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130(3):650–656.
44. **Sandborn W:** Infliximab in the treatment of Crohn's disease: a user's guide for clinicians. *Am J Gastroenterol* 2002;97(12):2962–2972.
45. **Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al.:** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002;359(9317):1541–1549.
46. **Rutgeerts P, Diamond RH, Bala M et al.:** Scheduled maintenance treatment with infliximab is superior to episodic treatment for the healing of mucosal ulceration associated with Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2006;63(3):433–442.
47. **Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN et al.:** Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004;350(9):876–885.
48. **Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al.:** Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(9):1295–1301.
49. AbbVie: **HUMIRA® (adalimumab). Prescribing information.** 2014.
50. **Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al.:** Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006;130(2):323–333.
51. **Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P et al.:** Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut* 2007;56(9):1232.
52. **Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al.:** Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132(1):52–65.
53. **Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN et al.:** A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;129(3):807–818.
54. **Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S et al.:** Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):228–238.
55. **Lang L:** FDA approves Cimzia to treat Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;134(7):1819.
56. **Fiorino G, Morin M, Bonovas S et al.:** Prevalence of bowel damage assessed by cross-sectional imaging in early Crohn's disease and its impact on disease outcome. *J Crohns Colitis* 2016;11(3).
57. **Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee WJ, Clark R et al.:** Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric pa-

- tients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):831–842.
58. **Colombel J, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ et al.:** Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(3):414–422.e5.
  59. **Hoekman DR, Stibbe JA, Baert FJ et al.:** Long-term outcome of early combined immunosuppression versus conventional management in newly diagnosed Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2018;12(5):517–524.
  60. **Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P et al.:** Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390(10114):2779–2789.
  61. **Lichtenstein GR, Rutgeerts P:** Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):338–346.
  62. **Kornbluth A, Sachar DB:** Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3): 501–523.
  63. **Peyrin BL, Panés J, Sandborn WJ et al.:** Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):348–354.
  64. **Ben HS, Chowers Y:** Loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33(9):987–995.
  65. **Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S:** Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8(2):103–113.
  66. **Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al.:** Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(1):96–109.
  67. **Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF:** Loss of response to anti-TNFs: definition, epidemiology, and management. *Clin Transl Gastroenterol* 2016;7:e135.
  68. **Yanai H, Hanauer SB:** Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):685–698.
  69. **Tabrizi MA, Tseng CML, Roskos LK:** Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discovery Today* 2006;11(1–2):81–88.
  70. **Leal RF, Planell N, Kajekar R et al.:** Identification of inflammatory mediators in patients with Crohn's disease unresponsive to anti-TNF $\alpha$  therapy. *Gut* 2015;64(2):233.
  71. **Ben HS, Kopylov U, Chowers Y:** Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimm Rev* 2014;13(1):24–30.
  72. **Brandse JF, Wildenberg M, de Bruyn JR et al.:** Fecal loss of infliximab as a cause of lack of response in severe inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;144(5):S–36.
  73. **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE et al.:** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
  74. **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P et al.:** Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369(8):711–721.
  75. **Papamichael KRO, Rivals LO, Billiet T, Castele NV et al.:** Long-term outcome of IBD patients with primary non-response to anti-TNF therapy. En: *46<sup>th</sup> Annual Digestive Disease Week (DDW)*. Washington, 6 de mayo de 2015.
  76. **Lin Z, Bai Y, Zheng P:** Meta-analysis, efficacy and safety of combination therapy of infliximab and immunosuppressives for Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23 (12):1100–1110.
  77. **Ben HS, Waterman M, Kopylov U et al.:** Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(4):444–447.

78. **Ben HS, Chowers Y:** Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(4):243–255.
79. **Ding NS, Hart A, de Cruz P:** Systematic review: predicting and optimizing response to anti-TNF therapy in Crohn's disease—algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43(1):30–51.
80. **Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin BL:** Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106(4):674–684.
81. **Gisbert JPMP:** Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):760–767.
82. **Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y:** Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(11):1898–1904.
83. **Ternant D, Aubourg A, Magdelaine BC et al.:** Infliximab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease patients. *Ther Drug Monit* 2008;30(4):523–529.
84. **Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR:** Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(10):1248–1254.
85. **Karmiris K, Paintaud G, Noman M et al.:** Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009;137(5):1628–1640.
86. **Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS et al.:** Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut* 2010;59(01):49.
87. **West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF et al.:** Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(9):1122–1126.
88. **O'Meara S, Nanda KS, Moss AC:** Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(1):1–6.
89. **Osterman MT, Haynes K, Delzell E et al.:** Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(5):811–817.
90. **Kestens C, van Oijen MGH, Mulder CLJ et al.:** Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(7):826–831.
91. **Vande Casteele N, Ferrante M, van Assche G et al.:** Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;148(7):1320–1329.e3.
92. **Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR et al.:** Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004;126(2):402–413.
93. **Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE:** Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005;128(4):862–869.
94. **Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al.:** Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014;146(2):392–400.e3.
95. **Dignass A, Lindsay JO, Sturm A et al.:** Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2. Current management. *J Crohns*

- Colitis* 2012;6(10):991–1030.
96. **De Vos M, Louis EJ, Jahnsen J et al.:** Consecutive fecal calprotectin measurements to predict relapse in patients with ulcerative colitis receiving infliximab maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(10):2111–2117.
  97. **Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG:** A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(6):654–666.
  98. **López A, Billioud V, Peyrin BC, Peyrin BL:** Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(7):1528–1533.
  99. **Ong DEH, Kamm MA, Hartono JL, Lust M:** Addition of thiopurines can recapture response in patients with Crohn's disease who have lost response to anti-tumor necrosis factor monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28(10):1595–1599.
  100. **Roblin X, Rinaudo M, del Tedesco E et al.:** Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2014;109(8):1250–1256.
  101. **Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al.:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201–1214.
  102. **Liu E, Aslam N, Nigam G, Limdi JK:** Tofacitinib and newer JAK inhibitors in inflammatory bowel disease—where we are and where we are going. *Drugs Context* 2022;11:1–17.
  103. **Steenholdt C:** Proactive and reactive therapeutic drug monitoring of biologic therapies in inflammatory bowel disease are complementary, not mutually exclusive. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(4):597–598.
  104. **Vande CN, Herfarth H, Katz J, Falck YY, Singh S:** American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;153(3):835–857.e6.
  105. **Franco DL, Click B:** Proactive versus reactive therapeutic drug monitoring of infliximab in Crohn's disease: is the juice worth the squeeze? *Inflamm Bowel Dis* 2020;26(1):112–113.
  106. **Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS et al.:** American Gastroenterological Association Institute Guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;153(3):827–834.
  107. **Maaser C, Sturm A, Vavricka SR et al.:** ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD. Part 1. Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144–164K.
  108. **Cheifetz AS, Feuerstein JD:** *Treatment of inflammatory bowel disease with biologics*. Springer, 2018.
  109. **Pouillon L, Ferrante M, van Assche G et al.:** Mucosal healing and long-term outcomes of patients with inflammatory bowel diseases receiving clinic-based vs trough concentration-based dosing of infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16(8):1276–1283.
  110. **D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P et al.:** Drug-concentration versus symptom-driven dose adaptations of infliximab in patients with active Crohn's disease: a prospective, randomized, multicentre trial (Tailorix). *J Crohns Colitis* 2016;10:S24–S24.
  111. **Assa A, Matar M, Turner D et al.:** Proactive monitoring of adalimumab trough concentration associated with increased clinical remission in children with Crohn's disease compared with reactive monitoring. *Gastroenterology* 2019;157(4):985–996.
  112. **Yamamoto FJK, Bosques PFJ, Martínez VMA:** Segundo Consenso Mexicano de Terapia Biológica y Moléculas Pequeñas en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Gastroenterol Mex* 2021;86(1):70–85.

113. **D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PDR et al.:** The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):199–212.
114. European Medicines Agency: *Summary of product characteristics. Remicade.*
115. European Medicines Agency: *Summary of product characteristics. Humira.*
116. European Medicines Agency: *Summary of product characteristics. Simponi.*
117. **Rahier JF, Magro F, Abreu C et al.:** Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):443–468.
118. **Mow WS, Abreu MMT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR et al.:** High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(4):309–313.
119. **López SP, Pérez CJL, Sánchez TMD:** Hepatitis B and inflammatory bowel disease: role of antiviral prophylaxis. *World J Gastroenterol* 2013;19(9):1342–1348.
120. **Sánchez TMD, Corella C, Pérez CJL:** Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013;19(9):1354–1358.
121. **Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV:** ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):241–258.
122. **Dezfoli S, GYM:** Vaccination issues in patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppression. *Gastroenterol Hepatol* 2021;8:504–512.
123. **Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al.:** Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3(3):148–155.
124. **Lee JW, Choi CH, Park JH et al.:** Clinical features of active tuberculosis that developed during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *In-test Res* 2016;14(2):146–151.
125. **Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, Taylor Z, Iademarco MF:** Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor  $\alpha$ . *Arthritis Rheum* 2005;52(10):2968–2974.
126. **Byun JM, Lee CK, Rhee SY et al.:** Risks for opportunistic tuberculosis infection in a cohort of 873 patients with inflammatory bowel disease receiving a tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor. *Scan J Gastroenterol* 2015;50(3):312–320.
127. **Cotter TG, Gathaiya N, Catania J et al.:** Low risk of pneumonia from *Pneumocystis jirovecii* infection in patients with inflammatory bowel disease receiving immune suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(6):850–856.
128. **Herrinton LJ, Liu L, Weng X, Lewis JD, Hutfless S et al.:** Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106(12):2146–2153.
129. **Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K, Jess T, Hviid A:** Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177(11):1296–1305.
130. **Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T et al.:** Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 49(6):664–680.
131. **Siegel CA, Marden SM, Persing SM, Larson RJ, Sands BE:** Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7(8):874–881.

132. **Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, Stobaugh D, Sadozai Y et al.:** T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inhibitors: results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013;108(1):99-105.
133. **Thai A, Prindiville T:** Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010;4(5):511-522.
134. **Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH et al.:** A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):36-41.
135. **Beaugerie L:** Immunosuppression-related lymphomas and cancers in IBD: how can they be prevented? *Dig Dis* 2012;30(4):415-419.
136. **Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E et al.:** Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):693-700.
137. **Kane SMD:** Higher incidence of abnormal pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103(3):631-636.
138. **Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS et al.:** Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143(2):390-399.
139. **Peyrin BL, Khosrotehrani K, Carrat F et al.:** Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(5):1621-1628.
140. **Andersen NN, Pasternak B, Basit S et al.:** Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014; 311(23):2406.
141. **Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M et al.:** Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut* 2009;58(4):501.
142. **Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L:** Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: Focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7 (10):769-779.
143. **Corominas M, GG, LT:** Hypersensitivity reactions to biological drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24(4):212-225.
144. **Mocci G, Marzo M, Papa A, Armuzzi A, Guidi L:** Dermatological adverse reactions during anti-TNF treatments: focus on inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7 (10):769-779.
145. **Paltiel M, Gober LM, Deng A et al.:** Immediate type I hypersensitivity response implicated in worsening injection site reactions to adalimumab. *Arch Dermatol* 2008;144(9).
146. US Food and Drug Administration: *FDA labels for TNF inhibitors: infliximab*. 2008.
147. **Leach MW, Rottman JB, Hock MB, Finco D, Rojko JL et al.:** Immunogenicity/hypersensitivity of biologics. *Toxicol Pathol* 2014;42(1):293-300.
148. **Baert F, Drobne D, Gils A et al.:** Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12 (9):1474-1481.
149. **Baert F, Noman M, Vermeire S et al.:** Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601-608.
150. WHO Expert Committee on Biological Standardization. *Sixtieth report*. 2009.
151. US Food and Drug Administration: *Scientific considerations in demonstrating biosimilarity to a reference product: guidance for industry*. 2015.
152. US Food and Drug Administration Guidances (Drugs): *Biosimilars*. 2014.

153. *Flixabi infliximab from biogen*. 2022.
154. **Yoo DH, Racewicz A, Brzezicki J et al.**: A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):82.
155. **Park W, Yoo DH, Jaworski J et al.**: Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):25.
156. **Jung YS, Park D, Kim YH et al.**: Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30(12):1705–1712.
157. **Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z et al.**: Clinical monitoring: infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(9):1062–1068.
158. **Farkas K, Rutka M, Golovics PA et al.**: Efficacy of infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2016;10(11):1273–1278.
159. **Gecse KB, Lovász BD, Farkas K et al.**: Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohns Colitis* 2016;10(2):133–140.
160. **Ben HS, Yavzori M, Benhar I et al.**: Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognize the biosimilar remsima. *Gut* 2016; 65(7):1132.
161. **Ha CY, Kornbluth A**: A critical review of biosimilars in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(10):2513–2526.
162. **Ben HS, Vande CN, Schreiber S, Lakatos PL**: Biosimilars in inflammatory bowel disease: facts and fears of extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(12):1685–1696.
163. **Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O et al.**: Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet* 2019;393(10182):1699–1707.
164. Health Canada: *Summary basis of decision (SBD) for Remsima*. 2014.
165. Health Canada: *Summary basis of decision (SBD) for Inflectra*. 2014.
166. **Feagan BG, McDonald JWD, Panaccione R et al.**: Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146(3):681–688.
167. **Ventola CL**: Biosimilars. Part 2. Potential concerns and challenges for p&t committees. *P T* 2013;38(6):329–335.
168. **Crowe JS, Roberts KJ, Carlton TM et al.**: Oral delivery of the anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  domain antibody, V565, results in high intestinal and fecal concentrations with minimal systemic exposure in cynomolgus monkeys. *Drug Dev Ind Pharm* 2019;45(3):387–394.
169. **Girón F, Pastó A, Tasciotti E, Abraham BP**: Nanotechnology in the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(12):1871–1880.
170. **Yamamoto FJ**: Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *Pharmacogenomics Pers Med* 2017;10:197–204.
171. **Liu M, Degner J, Davis JW et al.**: Identification of HLA-DRB1 association to adalimu-

mab immunogenicity. *PLOS One* 2018;13(4):e0195325.

172. **Romero CP, Torres MD, Pedregosa J et al.:** A FCGR3A polymorphism predicts anti–drug antibodies in chronic inflammatory bowel disease patients treated with anti–TNF. *Int J Med Sci* 2018;15(1):10–15.

---

## Terapia antiintegrinas en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

Samuel J. Martínez Domínguez, Fernando Gomollón

### INTRODUCCIÓN

Para el desarrollo del proceso inflamatorio se precisan la captura, el rodamiento, la adhesión y la migración de los leucocitos a través de la pared vascular para llegar a los tejidos. La interacción de la glicoproteína  $\alpha 4\beta 7$  de los leucocitos con el receptor endotelial MAd-CAM-1 (*mucosal addressin cellular adhesion molecule*) desempeña un papel clave en los procesos inflamatorios crónicos del tracto intestinal. Las integrinas son heterodímeros compuestos por dos subunidades que atraviesan la membrana celular, reconociendo ligandos extracelulares y conectando con el citoesqueleto, y con una estructura extraordinariamente cambiante, dependiente de su activación. Como diversas integrinas (de las 22 que se expresan en el ser humano) comparten a veces subunidades, si se bloquea sólo una de ellas los efectos pueden darse en varias integrinas. La expresión puede ser selectiva en diversas células y tejidos, y puede variar de acuerdo con el status inflamatorio.<sup>1,2</sup>

El conocimiento de estos mecanismos fisiopatológicos ha permitido desarrollar dianas terapéuticas dirigidas a los mismos. El primer fármaco antiintegrina evaluado en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) fue el natalizumab, que bloquea la subunidad  $\alpha 4$ , actuando también a nivel del sistema nervioso central; es un tratamiento útil en pacientes con esclerosis múltiple. Aunque en Europa no está aprobado para el tratamiento de la EII, en EUA fue aprobado para pacientes con enfermedad de Crohn (EC) moderada-grave refractarios a tratamiento convencional. El bloqueo escasamente selectivo, junto con su asociación con leuco-

encefalopatía multifocal progresiva, ha motivado el desarrollo de nuevas moléculas como el vedolizumab, al cual se hará referencia en adelante.<sup>2</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

El vedolizumab, anticuerpo monoclonal humanizado recombinante tipo IgG1, inhibe de forma selectiva el heterodímero  $\alpha 4\beta 7$  impidiendo la adhesión de los leucocitos al receptor endotelial MAD–CAM–1, expresado principalmente en el endotelio del colon y del intestino delgado. Vedolizumab no se une a las integrinas  $\alpha 4\beta 1$  y  $\alpha E\beta E$ . La integrina  $\alpha 4\beta 7$  se expresa fundamentalmente en células T y células B (incluidas células plasmáticas); sin embargo, se ha descrito también su expresión en células de la inmunidad innata. Su unión a MAD–CAM tiene un papel fundamental en el reclutamiento de leucocitos hacia la lámina propia, las placas de Peyer y los agregados linfoides intestinales. Fue aprobado en 2014 por la *Food and Drug Administration* y por la *European Medicines Agency*.<sup>2–4</sup>

## FARMACOCINÉTICA

El vedolizumab es un fármaco que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Ha mostrado una farmacocinética lineal a concentraciones séricas mayores de 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , y en principio no se une a proteínas plasmáticas. Su semivida plasmática es de 26 días, y se desconoce con exactitud la vía de eliminación. La edad del paciente no influye en el aclaramiento del fármaco en pacientes con EII.<sup>5</sup>

La influencia de la inmunogenicidad en las concentraciones séricas de los fármacos biológicos es un tema de creciente interés, especialmente en el campo de los fármacos anti–factor de necrosis tumoral (TNF). En un estudio de cohortes retrospectivo se ha observado que la inmunogenicidad previa a anti–TNF no conlleva un aumento del riesgo de inmunogenicidad a vedolizumab.<sup>6</sup>

Sin embargo, en algunos estudios se ha demostrado que la presencia de anticuerpos frente a vedolizumab (2.9%) se asocia a concentraciones séricas del fármaco significativamente menores. Asimismo, se ha detectado una correlación inversa entre la puntuación de los índices endoscópicos de cicatrización mucosa y las concentraciones séricas de vedolizumab (una concentración sérica  $\geq 15.7$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  se asoció con remisión endoscópica). En otros estudios no se ha confirmado esta asociación.<sup>7</sup>

Los inmunomoduladores son utilizados en terapia combinada con los anti–TNF con el fin de prevenir o disminuir la inmunogenicidad a los mismos, si bien

en el caso del vedolizumab la asociación de un inmunomodulador no mejora las tasas de remisión ni la respuesta clínica, la remisión endoscópica ni la persistencia del tratamiento a un año.<sup>8,9</sup>

## POSOLOGÍA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La pauta posológica recomendada de vedolizumab es 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, para posteriormente continuar cada ocho semanas. En los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) que no han respondido en la semana 10 debería considerarse la suspensión del tratamiento. En los pacientes con EC que no han respondido se podría administrar una dosis adicional de vedolizumab endovenoso en la semana 10 y, en caso de respuesta, continuar cada ocho semanas a partir de la semana 14. En ausencia de respuesta en la semana 14 en pacientes con EC se debería considerar la suspensión del tratamiento.<sup>5</sup>

Si se produce una disminución en la respuesta se podría considerar la intensificación del tratamiento acortando el intervalo entre administraciones a cada cuatro semanas.<sup>5</sup>

Existen dos vías de administración parenterales: la intravenosa y la subcutánea. Cuando se utiliza la vía intravenosa debe administrarse solo, durante 30 minutos y en un centro sanitario. Recientemente ha sido aprobado el vedolizumab de administración subcutánea, que ofrece la ventaja de poder ser administrado por el propio paciente sin necesidad de desplazarse a un centro sanitario. Además, la vía subcutánea sigue siendo muy segura, y la reacción adversa más frecuente es la reacción local en el lugar de inyección.<sup>10</sup>

El vedolizumab subcutáneo ha demostrado eficacia y seguridad en el contexto del ensayo clínico VISIBLE 2 en pacientes con EC, en el que tras una fase abierta de inducción con vedolizumab 300 mg intravenoso en las semanas 0, 2 y 6 los respondedores clínicos se aleatorizaron a recibir vedolizumab 108 mg subcutáneo ( $n = 275$ ) o placebo ( $n = 135$ ) cada dos semanas hasta la semana 50. En la semana 52 se observó remisión clínica de 48% en pacientes con vedolizumab y de 34.3% en pacientes con placebo ( $p = 0.008$ ), y una remisión libre de esteroides de 45.3 y 18.2%, respectivamente.<sup>10</sup> También se ha realizado un ensayo clínico en pacientes con CUCI (VISIBLE 1). Evalúa el vedolizumab subcutáneo en pacientes con CUCI que habían recibido vedolizumab 300 mg intravenoso en las semanas 0 y 2. Los pacientes que habían respondido en la semana 6 se aleatorizaron a recibir vedolizumab subcutáneo 108 mg cada dos semanas, vedolizumab 300 mg IV cada ocho semanas o placebo, obteniendo unas tasas de remisión clínica en la semana 52 de 46.2, 42.6 y 14.3%, respectivamente.<sup>11</sup>

Además, se ha estudiado la administración subcutánea en la práctica clínica habitual. El estudio TRAVELESS, publicado en 2021, ha evaluado el cambio a vedolizumab subcutáneo en 124 pacientes con EII. No ha observado diferencias significativas en los índices clínicos de actividad a las 12 semanas de la primera dosis subcutánea; sin embargo, ha detectado un ligero incremento de las cifras de calprotectina, probablemente sin significado clínico.<sup>12</sup> Otro estudio tampoco ha observado cambios en los índices clínicos, las tasas de remisión, los niveles de PCR sérica y la calidad de vida tras el cambio a vedolizumab subcutáneo. En este caso se observó un descenso de los niveles de calprotectina fecal en pacientes con EC, así como niveles de vedolizumab 2,3 superiores en caso de administración subcutánea.<sup>13</sup>

## **EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA COLITIS ULCEROSACRÓNICA IDIOPÁTICA**

### **Ensayos clínicos**

La eficacia del vedolizumab en pacientes con CUCI moderada–grave se ha evaluado en el estudio GEMINI 1, que integra dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de fase 3. En la fase de inducción se incluyeron dos cohortes de pacientes: la cohorte 1, formada por 374 pacientes (60% con fracaso a terapia convencional y 40% con fracaso a anti–TNF) que recibieron vedolizumab 300 mg IV ( $n = 225$ ) o placebo IV ( $n = 149$ ) en las semanas 0 y 2, y la cohorte 2, que incluyó 521 pacientes que recibió de forma abierta vedolizumab en las semanas 0 y 2, evaluando los resultados en la semana 6. La respuesta clínica en la semana 6 fue de 47.1% para vedolizumab y de 25.5% para placebo ( $p < 0.001$ ); la remisión clínica en la semana 6 fue de 16.9 y de 5.4% ( $p = 0.001$ ), respectivamente; y las tasas de cicatrización mucosa fueron de 40.9% para vedolizumab y de 24.8% para placebo ( $p = 0.001$ ). De los pacientes de la cohorte 2, 44.3% presentaron respuesta clínica, 19.2% remisión clínica y 36.7% cicatrización mucosa.<sup>14</sup>

Los pacientes pertenecientes a ambas cohortes que respondieron en la semana 6 se incluyeron en la fase de mantenimiento. Fueron aleatorizados a recibir vedolizumab cada ocho semanas ( $n = 122$ ), vedolizumab cada cuatro semanas ( $n = 125$ ) o placebo ( $n = 126$ ) hasta la semana 52. La remisión clínica en la semana 52 fue de 41.8, 44.8 y 15.9%, respectivamente ( $p < 0.001$ ). La duración de la respuesta clínica, de la remisión clínica, la curación mucosa y la remisión libre de esteroides fue superior en los pacientes tratados con vedolizumab frente a placebo. No se observaron claras diferencias entre ambas pautas de vedolizumab. Además, el tratamiento concomitante con corticoides o con inmunosupresores no afectó sustancialmente a la eficacia.<sup>14</sup>

En una comunicación *post hoc* de los estudios GEMINI 1 (CUCI) y GEMINI 2 (EC) no se observaron efectos de la supresión de los inmunosupresores asociados en cuanto a la remisión clínica, la respuesta clínica, la curación mucosa y la remisión libre de esteroides. Tampoco se observaron diferencias en los niveles de anticuerpos ni en las concentraciones séricas de vedolizumab en función de la asociación o no de un inmunosupresor.<sup>15</sup> Sin embargo, en otro análisis *post hoc* de pacientes incluidos en el GEMINI 1 se observó que los niveles de vedolizumab de la semana 6 fueron los que antes se asocian a remisión clínica en las semanas 14 y 52.<sup>16</sup>

En 2017 se publicaron los resultados de otro análisis *post hoc* del GEMINI 1, en el que la terapia con vedolizumab presentó una eficacia significativamente mayor en la inducción y en el mantenimiento en pacientes vírgenes a anti-TNF, en comparación con los pacientes con fracaso previo a los mismos.<sup>17</sup>

El estudio GEMINI LTS es un ensayo clínico fase 3, abierto y de un solo brazo, que realiza seguimiento a largo plazo de pacientes con CUCI y EC moderada-grave incluidos en los ensayos GEMINI 1, 2 y 3, así como una cohorte de pacientes que recibían vedolizumab *de novo*. Aunque fundamentalmente estudia los datos de seguridad del fármaco, respecto a la eficacia se observó cómo las tasas de respuesta y remisión clínica se mantenían a lo largo del tiempo, ya que 33% de los pacientes con CUCI presentaban remisión clínica y 35% presentaban respuesta clínica tras 400 semanas de tratamiento. Los pacientes con antecedente de fracaso a anti-TNF presentaron una eficacia menor.<sup>18</sup>

VISIBLE 1 es otro de los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia del vedolizumab. Es un ensayo doble ciego de fase 3 que incluye 393 pacientes con CUCI moderada-grave que recibieron vedolizumab IV 300 mg en las semanas 0 y 2. Los que en la semana 6 habían respondido clínicamente se aleatorizaron a vedolizumab subcutáneo 108 mg cada dos semanas (n = 106), 300 mg vedolizumab IV cada ocho semanas (n = 54) o placebo (n = 56). La remisión clínica, la mejoría endoscópica y la durabilidad de la respuesta clínica en la semana 52 fueron mayores en los pacientes tratados con vedolizumab en comparación con los de placebo. Además, se observó un perfil de seguridad similar para vedolizumab IV y subcutáneo.<sup>11</sup>

## Estudios de práctica clínica

Tras la comercialización del fármaco han sido diversos los estudios que han evaluado los resultados del vedolizumab en la práctica clínica real. Una de las ventajas de estos estudios es que a menudo ofrecen datos a largo plazo.

Muchos de los estudios han incluido pacientes con fallo previo a anti-TNF, como el estudio FINVEDO, que evaluó de forma retrospectiva a 139 pacientes

con CUCI, observando que 73.3% de los pacientes que continuaban con vedolizumab en el sexto mes consiguieron la remisión clínica, así como una mejoría significativa en los *scores* endoscópicos ( $p = 0.003$ ).<sup>19</sup> El estudio VICTORY también evaluó a 321 pacientes con CUCI, detectando unas tasas de remisión clínica de 51%, remisión endoscópica de 41% y remisión libre de esteroides de 37% a los 12 meses.

Asimismo, se observó que la mayoría de los pacientes que a los 12 meses se consideraron no respondedores habían logrado remisión o respuesta clínica significativa previamente, y que la exposición previa a anti-TNF se asociaba a menor probabilidad de remisión clínica y endoscópica y mayor probabilidad de colectomía.<sup>20</sup>

De manera similar, Amiot y col. observaron que la remisión libre de esteroides en la semana 54 fue de 40.5% en pacientes con CUCI en tratamiento con vedolizumab.<sup>21</sup>

Los datos reportados por Lenti y col. reflejan que vedolizumab es un fármaco efectivo tanto en la inducción como en el mantenimiento, ya que detectaron 42.6% de respuesta clínica, 48.5% de remisión clínica y 41.2% de remisión libre de esteroides a las 14 semanas, mientras que en la semana 52 fueron de 15.9, 66.7 y 63.5%, respectivamente.<sup>22</sup>

Sin embargo, en datos del registro ENEIDA se ha observado una tasa de discontinuación de 27% durante el seguimiento a largo plazo (mediana de 10 meses), así como una tasa de pérdida de respuesta clínica de 28.8 por cada 100 pacientes al año.<sup>23</sup>

Por ello se ha estudiado el efecto de la intensificación acortando el intervalo de administración entre dosis, detectando que esta estrategia permite rescatar hasta a 53.8% de los pacientes con fallo de respuesta secundario.<sup>24</sup>

El de Miller y col. es uno de los estudios retrospectivos más recientes que comparan pacientes con CUCI que han fracasado a anti-TNF o vedolizumab en primera línea realizando un cambio a la otra línea terapéutica no utilizada. La persistencia del tratamiento de segunda línea, la tasa de pacientes libres de colectomía, la utilización de urgencias hospitalarias y la remisión clínica libre de esteroides en la semana 52 fueron mayores para el grupo de vedolizumab, lo que demuestra que el vedolizumab es un buen tratamiento biológico de segunda línea tras el fracaso previo a anti-TNF.<sup>25</sup>

Algunos de los estudios han abordado de forma específica a los pacientes vírgenes a anti-TNF, concluyendo que la probabilidad de alcanzar la remisión es mayor en este subgrupo de pacientes.

En este sentido, Kopylov y col. realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico que incluía 134 pacientes con CUCI vírgenes a anti-TNF, cuyos resultados en la semana 14 fueron 79.1% de respuesta clínica, 39.5% de remisión clínica y 36.6% de remisión libre de esteroides. La eficacia reportada es mayor que la ob-

**Cuadro 7-1. Estudios comparativos entre vedolizumab y otros fármacos biológicos en colitis ulcerosa**

Estudio	Metodología del estudio	Principales resultados
Sands 2019 <sup>28</sup> VARSITY	VD (n = 383) vs. ADA (n = 386) ECA doble ciego, fase 3b (25% fallo previo anti-TNF) Brazos: VD 300 mg sem 0, 2, 6, 14, 22, 30, 38 y 46 (+ placebo SC) o ADA 40 mg SC 160 mg sem 1, 80 mg sem 2 y 40 mg cada 2 sem hasta sem 50 (+ infusión placebo). No intensificación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remisión clínica semana 52 VD 31.3 vs. ADA 22.5% (p = 0.006)</li> <li>Mejoría endoscópica semana 52 VD 39.7 vs. ADA 27.7% (p &lt; 0.001)</li> <li>Remisión libre de esteroides semana 52 VD 12.6% vs. ADA 21.8%</li> </ul>
Patel 2019 <sup>29</sup>	VD (n = 247) vs. IFX (n = 469) Práctica clínica, retrospectivo (pacientes vírgenes a biológicos). Se permitió intensificación Pacientes con EC y CUCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistencia del tratamiento a los 12 meses VD 83.8% vs. IFX 76.4% (p = 0.1539)</li> <li>Persistencia del tratamiento a los 24 meses VD 78.5% vs. IFX 63.5% (p = 0.0466)</li> <li>Uso de recursos sanitarios menor VD en meses 12 y 24</li> </ul>
Hupé 2020 <sup>30</sup>	VD (n = 71) vs. IFX (n = 154) Práctica clínica, retrospectivo (pacientes con fallo a anti-TNF: ADA o golimumab)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remisión clínica semana 14 VD 49% vs. IFX 26% (p = 0.001)</li> <li>Persistencia del tratamiento a 1 y 3 años VD 80% vs. IFX 50 y 55% VD vs. 29% IFX, respectivamente (p &lt; 0.001)</li> <li>Mayor tiempo sin presentar evento relacionado con CUCI en VD (p &lt; 0.01)</li> </ul>
Helwig 2020 <sup>31</sup>	VD (n = 2.531) vs. anti-TNF ADA (n = 1.101), IFX (n = 1.110), golimumab (n = 408). Pareados por edad, sexo y duración de la enfermedad Práctica clínica, revisión base prospectiva (pacientes con fallo a otro biológico) Pacientes con EC y CUCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Persistencia del tratamiento a los tres años VD 30.3 vs. 27.9% ADA (p = 0.005), VD 27.8 vs. 20.8% golimumab (p &lt; 0.001) y 29.5% VD vs. 25.2% IFX (p = 0.008)</li> </ul>
Narula 2021 <sup>32</sup>	VD vs. IFX. N = 795 Análisis <i>post hoc</i> de tres ensayos clínicos (pacientes vírgenes a biológicos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta clínica y remisión clínica en la semana 6 sin diferencias significativas</li> <li>Remisión endoscópica al año IFX 36% vs. VD 25.6%</li> <li>Remisión libre de esteroides IFX 29.5% vs. VD 15%</li> </ul>
Bressler 2021 <sup>33</sup> EVOLVE	VD (n = 380 CUCI) vs. anti-TNF (n = 224 CUCI) Estudio de cohortes retrospectivo (pacientes vírgenes a biológicos) Pacientes con CUCI (n = 604) y EC (n = 491)	<p>En pacientes con CUCI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta clínica, remisión clínica y curación mucosa a los 24 meses sin diferencias</li> <li>VD menores efectos adversos graves (HR = 0.37 [0.21–0.63])</li> <li>Persistencia del tratamiento a los 24 meses mayor para VD (p &lt; 0.01)</li> </ul>

**Cuadro 7-1 (continuación). Estudios comparativos entre vedolizumab y otros fármacos biológicos en colitis ulcerosa**

Estudio	Metodología del estudio	Principales resultados
Rundquist 2021 <sup>34</sup>	VD (n = 110 CUCI) vs. anti-TNF (n = 372 CUCI) Estudio de cohortes nacional sueco (fallo previo a anti-TNF) Pacientes con CUCI (n = 482) y EC (n = 881)	En pacientes con CUCI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia del tratamiento a los 12 meses VD 69% vs. anti-TNF 62% (p = 0.3)</li> <li>• Supervivencia sin necesidad de hospitalización VD 82 vs. anti-TNF 93% (p = 0.02)</li> <li>• No diferencias seguridad, colectomía</li> </ul>
Peyrin-Biroulet 2021 <sup>35</sup> VARSITY	VD (n = 383) vs ADA (n = 386) ECA, doble ciego, fase 3b Brazos: VD IV 300 mg/8 sem vs. ADA SC 40 mg/2 sem, tras inducción	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VD mayor remisión histológica que ADA en semanas 14 y 52 evaluado con índice Geboes como RHI (<i>Robarts Histopathology Index</i>)</li> <li>• Mejores resultados en pacientes vírgenes a anti-TNF</li> <li>• Resultado compuesto histología más endoscopia: curación mucosa mayor en semana 52 con VD</li> </ul>
Moens 2021 <sup>36</sup>	VD vs. ADA Cohortes retrospectivo, práctica clínica (pacientes vírgenes a biológicos) Pacientes con CUCI (n = 109) y EC (n = 86)	En pacientes con CUCI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión endoscópica semana 52 VD 29% vs. ADA 11% (p = 0.03)</li> <li>• Mejoría endoscópica y persistencia tratamiento mayores para VD</li> </ul>
Dalal 2022 <sup>37</sup>	VD (n = 195) vs. ADA (n = 278) vs. IFX (n = 332) Estudio de cohortes retrospectivo (vírgenes a biológicos)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VD menor discontinuación por ausencia de respuesta que ADA (HR 0.51, IC 95% de 0.34 a 0.75) y similar que IFX</li> <li>• VD menor discontinuación por efectos adversos que ADA (HR 0.25, IC 95% de 0.09 a 0.64) y que IFX (HR 0.21, IC 95% de 0.10 a 0.46)</li> </ul>

ADA: adalimumab; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; TNF: factor de necrosis tumoral; VD: vedolizumab.

servada en cohortes de pacientes con fallo previo a anti-TNF.<sup>26</sup> Pulusu y col. también comunicaron unas tasas de remisión clínica a 3, 6 y 12 meses significativamente mayores para pacientes vírgenes a anti-TNF.<sup>27</sup>

## Estudios comparativos con otros biológicos

Se ha comparado la eficacia del vedolizumab con la de otros biológicos en diversos estudios, fundamentalmente frente a biológicos anti-TNF en estudios de práctica clínica. La principal evidencia disponible al respecto se resume en el cuadro 7-1.

## EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

### Ensayos clínicos

La eficacia del vedolizumab en pacientes con EC con fallo previo a tratamiento convencional o anti-TNF se ha evaluado en los ensayos clínicos GEMINI 2 y GEMINI 3. En la fase de inducción del estudio GEMINI 2 se aleatorizaron 368 pacientes a recibir vedolizumab 300 mg o placebo en las semanas 0 y 2 (cohorte 1). Además, 747 pacientes recibieron de forma abierta vedolizumab en las semanas 0 y 2 (cohorte 2). La remisión clínica en la semana 6 fue significativamente mayor para vedolizumab que para placebo (14.5 vs. 6.8%,  $p = 0.02$ ), sin diferencias en la respuesta clínica. En la fase de mantenimiento los 461 pacientes respondedores en la semana 6 se aleatorizaron a vedolizumab 300 mg cada cuatro semanas, cada ocho semanas o placebo hasta la semana 52. Al final del seguimiento la remisión clínica y la respuesta clínica fueron mayores en los grupos de vedolizumab (cada cuatro u ocho semanas) que en el de placebo.<sup>38</sup>

En el estudio GEMINI 3 se evaluaron 416 pacientes con EC con 76% de fracaso previo a anti-TNF. Fueron aleatorizados a vedolizumab 300 mg o placebo en las semanas 0, 2 y 6. No se observaron diferencias en la remisión clínica en la semana 6 en pacientes con fracaso previo a anti-TNF; sin embargo, la remisión clínica en la semana 10 fue significativamente mayor para el grupo de vedolizumab.<sup>39</sup> Asimismo, un análisis *post hoc* que incluye pacientes de los estudios GEMINI 2 y 3 observó una mayor eficacia en las semanas 6 y 10 sin impacto en la seguridad.<sup>40</sup>

Los resultados a largo plazo recogidos en el estudio GEMINI LTS mostraron que, en la semana 400, 28.1% de los pacientes con EC mantenían la remisión clínica y 33.1% presentaban respuesta clínica. La eficacia fue menor en los pacientes con historia de fallo previo a anti-TNF.<sup>18</sup>

VERSIFY fue el primer estudio prospectivo en evaluar la cicatrización mucosa endoscópica, un estudio fase 3 abierto, multicéntrico, con un único brazo de 101 pacientes con EC moderada-grave (54.5% con fallo previo a anti-TNF y 44.6% con afectación endoscópica grave basal). Los pacientes recibieron vedolizumab 300 mg IV en las semanas 0, 2, 6, y posteriormente cada ocho semanas hasta la semana 26 o la 52 (en un subgrupo de pacientes). Se observó una tasa de remisión endoscópica de 11.9% en la semana 26 y de 17.9% en la semana 52, con mejores resultados en pacientes vírgenes a anti-TNF en ambas semanas. Las tasas de cicatrización fueron mayores para el colon que para el ileon.<sup>41</sup>

Actualmente se está desarrollando un estudio para evaluar la eficacia del vedolizumab en pacientes con EC en función del grado de evolución de la enfermedad (LOVE-CD).

## Estudios de práctica clínica

El estudio FINVEDO ofrece datos sobre 108 pacientes con EC en tratamiento con vedolizumab, entre los que destaca que 41.8% alcanzaron la remisión clínica a los seis meses, observando una mejoría significativa de la puntuación en las escalas endoscópicas a los seis meses ( $p = 0.008$ ).<sup>19</sup> También se han publicado resultados de una cohorte multicéntrica de EUA (consorcio VICTORY) que incluyó 212 pacientes con EC moderada-grave (90% expuestos previamente a anti-TNF). A los 12 meses la tasa de remisión clínica, curación mucosa y remisión profunda (clínica más endoscópica) fue de 35, 63 y 26%, respectivamente. Se observó una menor probabilidad de remisión clínica en caso de exposición previa a anti-TNF, tabaquismo, presencia de enfermedad perianal activa o actividad grave de la EC. La mediana de tiempo para alcanzar remisión clínica en los respondedores fue de 25 semanas, para la cicatrización mucosa de 33 semanas, para la remisión libre de esteroides 30 semanas y para la respuesta clínica 19 semanas. Además, se evaluó en un subgrupo muy pequeño de pacientes la respuesta tras intensificación en tiempo (cada cuatro o seis semanas), consiguiendo respuesta clínica en 30.8% y remisión clínica en 7.7% de los pacientes con falta de respuesta. También se han obtenido datos de esta cohorte relacionados con la seguridad: las reacciones infusionales ocurrieron en 3.5 por cada 1 000 casos, las infecciones graves en 13 por cada 100 años de seguimiento y los eventos adversos graves en 10 por cada 100 años de seguimiento. La discontinuación por eventos adversos supuso 6 casos por cada 100 años de seguimiento.<sup>42</sup>

Chaparro y col., que presentan un alto porcentaje de pacientes con fracaso previo a anti-TNF, han obtenido unos porcentajes de remisión clínica y respuesta clínica de 44.6 y 58.7% en la semana 14.<sup>23</sup> Respecto a la cicatrización mucosa en la práctica clínica real, datos de una cohorte húngara señalan que en la EC se produce con menor frecuencia que en la CUCI y con una mayor demora en el tiempo.<sup>43</sup>

Otros estudios han comunicado resultados a más largo plazo, como una cohorte británica de 135 pacientes con EC (95% con fallo previo a anti-TNF) que obtuvo unas tasas de respuesta clínica, remisión clínica y remisión libre de esteroides de 40, 38.5 y 33.3% a las 14 semanas mientras que en la semana 52 fueron de 22.7, 41.2 y 39.5%, respectivamente.<sup>22</sup> En cambio, Kopylov y col. reportaron una mejor eficacia en 50 pacientes con EC vírgenes a anti-TNF tras inducción en la semana 14 (respuesta clínica 82%, remisión clínica 64%, remisión libre de esteroides 52%) y en fase de mantenimiento con una mediana de 42 semanas (respuesta clínica 77.1%, remisión clínica 68.6%, remisión libre de esteroides 60%). Los resultados fueron similares en EC y CUCI, siendo muy eficaz el vedolizumab en pacientes con EC vírgenes a anti-TNF (similar a lo descrito para anti-TNF).<sup>26</sup>

Por último, cabe mencionar en relación a la comboterapia con inmunomoduladores que se ha detectado una mayor remisión clínica frente a la monoterapia (38

vs. 32%, HR 2.3 (de 1.12 a 4.74), pero sin observar diferencias en la remisión libre de esteroides ni en la curación endoscópica.<sup>44</sup> Estas diferencias en la remisión clínica no han sido confirmadas en otros estudios posteriores.<sup>9</sup>

## Estudios comparativos con otros biológicos

En líneas generales, el vedolizumab ha mostrado una eficacia al menos comparable a la de los tratamientos biológicos anti-TNF existentes previamente. Sin embargo, la calidad de la evidencia es limitada dado el diseño observacional y retrospectivo de la mayor parte de los estudios (cuadro 7-2). Asimismo, se ha observado un perfil de seguridad más favorable para el vedolizumab en comparación con el de los fármacos anti-TNF.

Además, se han realizado diversos estudios que comparan vedolizumab y ustekinumab en pacientes con fracaso previo a anti-TNF (cuadro 7-3). Aunque la mayoría de los estudios han encontrado una mayor eficacia para ustekinumab con un perfil de seguridad comparable, hasta el momento no existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente *head to head* ambos fármacos.

## SEGURIDAD

En líneas generales, el vedolizumab ha demostrado un buen perfil de seguridad en pacientes con EC y CUCI moderada-grave, tanto en la pauta habitual cada ocho semanas como intensificada cada cuatro semanas. No parece que el vedolizumab se asocie a un aumento del riesgo de infecciones graves u oportunistas, tumores ni leucoencefalopatía multifocal progresiva, lo cual probablemente está relacionado con su acción selectiva en el tracto gastrointestinal.

La seguridad fue uno de los objetivos principales del estudio GEMINI LTS, que realizó el seguimiento a largo plazo de un total de 2 243 pacientes. Aunque la mayoría de los pacientes presentaron al menos un evento adverso (92.7% CUCI y 96% EC), la mayoría fueron leves o moderados, y menos de la mitad fueron considerados por el médico relacionados con el vedolizumab. Los más frecuentes fueron exacerbaciones de la enfermedad (35.9% CUCI y 35.3% EC), nasofaringitis (28.2% CU y 25.4% EC) y artralgias (17.3% CUCI y 24.4% EC). Los eventos adversos graves fueron menos frecuentes, con una incidencia de 90.9 por cada 1 000 años de seguimiento en CUCI y 146.5 por cada 1 000 años de seguimiento en EC, siendo el más frecuente también la exacerbación de la enfermedad.<sup>18</sup>

No se ha detectado un incremento del riesgo de infecciones graves; las infecciones por *Clostridioides*, la sepsis y la tuberculosis fueron infrecuentes ( $\leq 0.6\%$ ).

**Cuadro 7–2. Estudios comparativos entre vedolizumab y biológicos anti–TNF en enfermedad de Crohn**

Estudio	Metodología del estudio	Principales resultados
Patel 2019 <sup>29</sup>	VD (n = 295) vs. IFX (n = 710) Práctica clínica, retrospectivo (pacientes vírgenes a biológicos). Se permitió intensificación Pacientes con EC y CUCI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia del tratamiento a los 12 meses VD 85.0% vs. IFX 79.3% (p = 0.0533)</li> <li>• Persistencia del tratamiento a los 24 meses VD 77.1% vs. IFX 65.7% (p = 0.0158)</li> <li>• Uso de recursos sanitarios menor VD en meses 12 y 24</li> </ul>
Bohm 2020 <sup>45</sup>	VD (n = 659) vs. anti–TNF (IFX, ADA, certolizumab) (n = 507) Estudio de cohortes retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia: no diferencias entre VD y anti–TNF para remisión clínica, remisión clínica libre de esteroides o remisión endoscópica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguridad: los eventos adversos graves no infecciosos fueron menores con VD. No diferencias en eventos infecciosos graves</li> </ul> </li> </ul>
Helwig 2020 <sup>31</sup>	VD (n = 2.531) vs. anti–TNF (ADA (n = 1 101), IFX (n = 1 110), golimumab (n = 408). Pareados por edad, sexo y duración de la enfermedad Práctica clínica, revisión base prospectiva (pacientes con fallo a otro biológico) Pacientes con EC y CUCI	* Persistencia del tratamiento a los cinco años VD 30.3% vs. 27.9% ADA (p = 0.005), VD 27.8% vs. 20.8% golimumab (p < 0.001) y 29.5% VD vs. 25.2% IFX (p = 0.008)
Moens 2021 <sup>36</sup>	VD vs. ADA Cohortes retrospectivo, práctica clínica (pacientes vírgenes a biológicos) Pacientes con CUCI (n = 109) y EC (n = 86)	En pacientes con EC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• No diferencias en remisión endoscópica, mejoría endoscópica o persistencia del tratamiento en la semana 26 ni en la 52</li> </ul>
Bressler 2021 <sup>33</sup> EVOLVE	VD (n = 218 EC) vs. anti–TNF (n = 273 EC) Estudio de cohortes retrospectivo (pacientes vírgenes a biológicos) Pacientes con CUCI (n = 604) y EC (n = 491)	En pacientes con EC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta clínica, remisión clínica y curación mucosa a los 24 meses sin diferencias</li> <li>• VD menores efectos adversos graves (HR= 0.49 [0.28–0.86])</li> <li>• Persistencia del tratamiento a los 24 meses sin diferencias</li> </ul>
Rundquist 2021 <sup>34</sup>	VD (n = 106 EC) vs. anti–TNF (n = 775 EC) Estudio de cohortes nacional sueco (fallo previo a anti–TNF) Pacientes con CUCI (n = 482) y EC (n = 881)	En pacientes con EC: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia del tratamiento a los 12 meses VD 73% vs. anti–TNF 74% (p = 0.87)</li> <li>• Supervivencia sin necesidad de hospitalización por EC o por efectos adversos, de cirugía o de uso de corticoides sin diferencias</li> </ul>

ADA: adalimumab; CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn; ECA: ensayo clínico aleatorizado; HR: *hazard ratio*; IFX: infliximab; TNF: factor de necrosis tumoral; VD: vedolizumab.

**Cuadro 7-3. Estudios comparativos entre vedolizumab y ustekinumab en enfermedad de Crohn**

Estudio	Metodología del estudio	Principales resultados
Novello 2018 <sup>46</sup>	VD (n = 73) vs. USTE (n = 30) Pareados por edad, sexo, tipo y fecha de cirugía Retrospectivo	No diferencias en complicaciones posquirúrgicas en análisis multivariante
Alric 2020 <sup>47</sup>	VD (n = 132) vs. USTE (n = 107) Observacional, retrospectivo, pacientes refractarios a anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor tasa de remisión clínica y de persistencia del tratamiento para USTE en la semana 48. USTE mayor eficacia si localización ileal o patrón penetrante</li> <li>• No diferencias en remisión clínica libre de esteroides</li> </ul>
Biemans 2020 <sup>48</sup>	VD (n = 128) vs. USTE (n = 85) Revisión base prospectiva, pacientes refractarios a anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor remisión clínica libre de esteroides, remisión bioquímica y objetivo combinado de las dos anteriores con USTE</li> <li>• Sin diferencias en infecciones, eventos adversos y hospitalización</li> </ul>
Townsend 2020 <sup>49</sup>	VD (n = 85) vs. USTE (n = 45) Observacional, retrospectivo, pacientes refractarios a anti-TNF	Remisión libre de esteroides a los dos meses (terminar inducción) y a 12 meses significativamente mayor para USTE
Manlay 2021 <sup>50</sup>	VD (n = 88) vs. USTE (n = 224) Observacional, retrospectivo, pacientes refractarios a anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• USTE mayor remisión clínica libre de esteroides en la semana 54 y remisión profunda en la semana 14</li> <li>• USTE menor tasa de fallo de respuesta primaria y menor riesgo de discontinuación del tratamiento a largo plazo por fallo terapéutico</li> </ul>
Lenti 2022 <sup>51</sup>	VD (n = 118) vs. USTE (n = 282) Observacional, retrospectivo, pacientes refractarios a anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remisión clínica en la semana 14 USTE 38% más probable que VD</li> <li>• No se obtuvieron diferencias significativas en la semana 52</li> </ul>

EC: enfermedad de Crohn; TNF: factor de necrosis tumoral; USTE: ustekinumab; VD: vedolizumab

Además, las reacciones infusionales ocurrieron en menos de 5% de los pacientes y se diagnosticaron tumores en menos de 1% de ellos. Sin embargo, el uso previo de anti-TNF o de corticoides sí fue factor de riesgo para presentar infecciones graves.<sup>52</sup> En este sentido, diversos estudios observacionales que han comparado vedolizumab con anti-TNF han observado un perfil de seguridad más favorable para el primero, especialmente en pacientes mayores de 65 años de edad.<sup>33,45,53</sup>

## SITUACIONES ESPECIALES

### Enfermedad perianal

El papel del vedolizumab en el tratamiento de la enfermedad perianal fistulizante

ha sido recientemente evaluado en el estudio ENTERPRISE, un estudio multicéntrico de fase 4, aleatorizado, doble ciego realizado en 34 pacientes con EC moderada-grave y de una a tres fístulas perianales supurativas con mala respuesta previa a tratamiento convencional o anti-TNF. Los pacientes fueron aleatorizados a vedolizumab 300 mg IV en las semanas 0, 2, 6, 14 y 33, o la misma pauta con dosis adicional en la semana 10. En un análisis descriptivo en ambos grupos observaron mejoría del cierre de las fístulas (53.6%), descenso del drenaje  $\leq$  50% a través de ellas (42.9%) y mejoría de la calidad de vida. Además, el perfil de seguridad fue similar al de estudios previos.<sup>54</sup>

Un metaanálisis que incluye cuatro estudios que evalúan la eficacia del vedolizumab como tratamiento de las fístulas perianales ha detectado el cierre de cerca de un tercio de las mismas tras fracaso a anti-TNF; sin embargo, dada la heterogeneidad y la falta de evidencia de alta calidad, se necesitan nuevos estudios prospectivos que evalúen este objetivo.<sup>55</sup>

## Reservoritis

Aunque la evidencia sobre la eficacia del vedolizumab en pacientes con reservoritis es limitada y proviene fundamentalmente de pacientes refractarios a otras terapias, los datos disponibles avalan su uso en este subgrupo de pacientes.

Melde y col. han demostrado recientemente que el vedolizumab bloquea adecuadamente *in vitro* la función de la  $\alpha 4\beta 7$  de las células T.<sup>56</sup> Además, varios estudios observacionales retrospectivos con pequeño tamaño muestral han comunicado mejoría clínica y endoscópica tras tratamiento con vedolizumab.<sup>57,58</sup> Gregory y col., en un estudio de cohortes retrospectivo con 83 pacientes, observaron respuesta clínica en 71.1% y remisión clínica en 19.3%, así como una respuesta endoscópica de 54.1% y una cicatrización mucosa de 17.6%.<sup>59</sup>

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Aunque la experiencia con vedolizumab es más limitada que en el caso de los biológicos anti-TNF, se conoce que atraviesa la barrera placentaria en el segundo y el tercer trimestres y que se excreta en la leche materna, por lo que en la ficha técnica no se recomienda su uso en el embarazo, y se aconseja valorar su interrupción durante la lactancia.<sup>5</sup>

A pesar de la limitada evidencia procedente de ensayos clínicos controlados en embarazadas, se conocen datos sobre los efectos de vedolizumab en la embarazada y el neonato en la práctica clínica habitual de los últimos años. Aunque

Julsgaard y col. detectaron la presencia de vedolizumab en el neonato con un aclaramiento medio de 3.8 meses, a los seis meses ningún neonato tuvo niveles detectables del fármaco. Además, no encontraron malformaciones congénitas ni alteraciones en el desarrollo a los 12 meses, el riesgo de eventos adversos fue bajo y la exposición a vedolizumab en el tercer trimestre no incrementó el riesgo de infecciones.<sup>60</sup>

El estudio CONCEIVE, con diseño caso-control retrospectivo, incluyó 79 embarazos que recibían vedolizumab, sin encontrar diferencias de edad gestacional al nacimiento, tasas de aborto, peso al nacimiento, prematuridad, malformaciones congénitas o malignidad neonatal en el primer año tras el nacimiento.<sup>61</sup> Hallazgos similares reportaron Wils y col. en un estudio de cohortes retrospectivo que incluía 44 embarazos, sin encontrar un aumento de prematuridad, abortos, malformaciones congénitas ni complicaciones maternas.<sup>62</sup>

En conclusión, es importante valorar el balance riesgo-beneficio de forma individualizada, teniendo en cuenta que la vida media del vedolizumab es mayor que la de los anti-TNF, y en el caso de interrumpir el fármaco en el tercer trimestre es posible que aun así persistan niveles detectables en el recién nacido. Hay que considerar este aspecto si se van a administrar vacunas con agentes vivos atenuados al recién nacido, por ejemplo, la del rotavirus.<sup>63</sup>

## CONCLUSIONES

Tras varios años en el mercado vedolizumab se ha consolidado como una alternativa al tratamiento con anti-TNF y otros agentes, tanto en la EC como en la CUCI. Ha demostrado ser útil como terapia inicial, como terapia de rescate y como tratamiento de la reservoritis. A pesar de que hay datos controvertidos, la mayoría de los autores valoran especialmente su seguridad, y la durabilidad del efecto terapéutico. Si bien en el caso de los anti-TNF se ha consolidado el concepto de “intensificación”, a menudo guiado por la determinación de niveles, en el caso del vedolizumab el concepto no es tan claro, y no es fácil extraer conclusiones de la literatura disponible. No obstante, muchos autores prueban un intervalo más corto entre administraciones (pasando de ocho a cuatro semanas) cuando se obtiene una respuesta parcial, o bien se observa un aparente fracaso secundario, consiguiendo en algunos pacientes recuperar la respuesta.

En la EC se ha utilizado sobre todo como segunda opción, y parece levemente inferior a ustekinumab (en tasa de respuestas), aunque no hay datos publicados comparativos aleatorizados y prospectivos. En la CUCI no ha probado ser superior globalmente a los anti-TNF, pero sí ha sido más eficaz que adalimumab en el único ensayo controlado aleatorizado y prospectivo disponible. Es el primer

biológico que ha demostrado en ensayo controlado ser útil en la reservoritis. Además, la introducción de la vía subcutánea aumenta la versatilidad en su uso, y puede hacer más fácil la adherencia a largo plazo al tratamiento.

En resumen, vedolizumab representa una alternativa muy interesante en muchos casos. Los clínicos valoramos especialmente su seguridad y la escasa inmunogenicidad. Carecemos de herramientas para predecir su efectividad, y su uso está limitado por su alto coste directo en comparación con los biosimilares de anti-TNF. No es fácil predecir en qué pacientes va a ser eficaz, pero no es raro el paciente con EII cuya vida cambia radicalmente, a mejor cuando utilizamos vedolizumab.

## REFERENCIAS

1. **Keir ME, Fuh F, Ichikawa R, Acres M, Hackney JA et al.**: Regulation and role of  $\alpha E$  integrin and gut homing integrins in migration and retention of intestinal lymphocytes during inflammatory bowel disease. *J Immunol* 2021;207(9):2245–2254.
2. **Chaparro SM, Gisbert JP**: Biológicos en el tratamiento de la EII: presente y futuro. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA: *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 4 ed. Madrid, Ergon, 2019:281–300.
3. **Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Pare P et al.**: Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. *N Engl J Med* 2005;352:2499–2507.
4. **Veny M, Garrido TA, Corraliza AM, Masamunt MC, Bassolas MH et al.**: Dissecting common and unique effects of anti- $\alpha 4\beta 7$  and anti-tumor necrosis factor treatment in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2021;15(3):441–452.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (Internet): *Ficha técnica o resumen de las características del vedolizumab*. Madrid, 2022. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114923001/FT\\_114923001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/114923001/FT_114923001.pdf).
6. **Costable NJ, Borman ZA, Ji J, Dubinsky MC, Ungaro RC**: Prior immunogenicity to anti-TNF biologics is not associated with increased anti-drug antibodies to vedolizumab or ustekinumab. *Dig Dis Sci* 2021;10.1007/s10620-021-07046-7.
7. **Yarur AJ, Deepak P, Vande CN, Battat R, Jain A et al.**: Association between vedolizumab levels, anti-vedolizumab antibodies, and endoscopic healing index in a large population of patients with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2021;66(10):3563–3569.
8. **Fousekis FS, Papamichael K, Kourtis G, Albani E, Orfanidou A et al.**: The efficacy of immunomodulators in the prevention and suppression of anti-drug antibodies to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2022;35(1):1–7.
9. **Hu A, Kotze PG, Burgevin A, Tan W, Jess A et al.**: Combination therapy does not improve rate of clinical or endoscopic remission in patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab or ustekinumab. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(7):1366–1376.e2.
10. **Vermeire S, D’Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T et al.**: Efficacy and safety of subcutaneous vedolizumab in patients with moderately to severely active Crohn’s disease: results from the VISIBLE 2 randomized trial. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):27–38.
11. **Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznaric Z, Kobayashi T et al.**: Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative

- colitis. *Gastroenterology* 2020;158(3):562–572.
12. **Ventress E, Young D, Rahmany S, Harris C, Bettey M et al.**: Transitioning from intravenous to subcutaneous vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease (TRAVELESS). *J Crohns Colitis* 2021.
  13. **Bergqvist V, Holmgren J, Klintman D, Marsal J et al.**: Real-world data on switching from intravenous to subcutaneous vedolizumab treatment in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(11):1389–1401.
  14. **Feagan BG, Rutgeerts P, Sands B, Hanauer S, Colombel JF et al.**: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699–710.
  15. **Feagan B, Siegel C, Melmed G, Isaacs K, Lasch K et al.**: Efficacy of vedolizumab with and without continued immunosuppressant use in GEMINI 1 and GEMINI 2. *Gut*. 2016;65(1):A1–A310.
  16. **Osterman MT, Rosario M, Lasch K, Barocas M, Wilbur JD et al.**: Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: determining the potential for dose optimization. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49:408–418.
  17. **Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B et al.**: Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(2):229–239.
  18. **Loftus EV, Feagan BG, Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ et al.**: Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(8):1353–1365.
  19. **Ylisaukko OT, Aaltonen J, Nuutinen H, Blomster T, Jussila A et al.**: High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among real-life patients treated with vedolizumab—a Finnish nationwide inflammatory bowel disease cohort study (FINVEDO). *Scand J Gastroenterol* 2018;53(2):158–167.
  20. **Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K et al.**: Vedolizumab for ulcerative colitis: treatments outcomes from the VICTORY consortium. *Am J Gastroenterol* 2018;133(9):1345.
  21. **Amiot A, Serrero M, Peyrin BLP, Filippi J, Pariente B et al.**: One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46(3):310–321.
  22. **Lenti MV, Levison S, Eliadou E, Willert R, Kemp K et al.**: A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: the Cross Pennine study. *Dig Liver Dis* 2018;50(12):1299–1304.
  23. **Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F et al.**: Short- and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(8):839–851.
  24. **Peyrin BL, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S et al.**: Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(5):838–846.e2.
  25. **Miller C, Kwok H, Harrow P, Vega R, Seward E et al.**: Comparative effectiveness of a second-line biologic in patients with ulcerative colitis: vedolizumab followed by an anti-TNF versus anti-TNF followed by vedolizumab. *Frontline Gastroenterol* 2022;0:1–10.
  26. **Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, Sebastian S, Pugliese D et al.**: Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease—a multicenter retrospective European study. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(11):2442–2451.

27. **Pulusu SSR, Srinivasan A, Krishnaprasad K, Cheng D, Begun J et al.**: Vedolizumab for ulcerative colitis: real world outcomes from a multicenter observational cohort of Australia and Oxford. *World J Gastroenterol* 2020;26(20):4428–4441.
28. **Sands BE, Peyrin BL, Loftus EV, Danese S, Colombel JF et al.**: Vedolizumab *versus* adalimumab for moderate to severe ulcerative colitis. *N Engl Med* 2019;381(13):1215–1226.
29. **Patel H, Latremouille VD, Burne R, Shi S, Adsul S**: Comparison of real–world treatment outcomes with vedolizumab *versus* infliximab in biologic–naïve patients with inflammatory bowel disease. *Crohn's Colitis* 2019;1(2).
30. **Hupé M, Riviere P, Nancey S, Roblin X, Altwegg R et al.**: Compared efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti–TNF agent: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):852–860.
31. **Helwig U, Braegger F, Kostev K, Schmidt C**: Comparative analysis of the 3–year persistence rate with second–line vedolizumab and tumor necrosis factor– $\alpha$  inhibitors in patients with inflammatory bowel disease followed in gastroenterology practices in Germany. *Dig Dis* 2020;38(6):466–473.
32. **Narula N, Wong ECL, Marshall JK, Colombel JF, Dulai PS et al.**: Comparative efficacy for infliximab *vs.* vedolizumab in biologic naïve ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021.
33. **Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E et al.**: Vedolizumab and anti–tumour necrosis factor  $\alpha$  real–world outcomes in biologic–naïve inflammatory bowel disease patients: results from the EVOLVE study. *J Crohns Colitis* 2021;15(10):1694–1706.
34. **Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C, Olén O, Montgomery S et al.**: Drug survival of anti–TNF agents compared with vedolizumab as a second–line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53(4):471–483.
35. **Peyrin BL, Loftus EV, Colombel JF, Danese S, Rogers R et al.**: Histologic outcomes with vedolizumab *versus* adalimumab in ulcerative colitis: results from an efficacy and safety study of vedolizumab intravenous compared to adalimumab subcutaneous in participants with ulcerative colitis (VARSITY). *Gastroenterology* 2021;161(4):1156–67.e3.
36. **Moens A, Verstockt B, Alsoud D, Sabino J, Ferrante M et al.**: Translating results from VARSITY to real world: adalimumab *vs.* vedolizumab as first–line biological in moderate to severe IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2021.
37. **Dalal RS, McClure EL, Marcus J, Allegretti JR**: Comparative long–term drug survival of vedolizumab, adalimumab, and infliximab in biologic–naïve patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2022.
38. **Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S et al.**: Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–721.
39. **Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ et al.**: Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014;147:618–627.
40. **Sands BE, Assche GV, Tudor D, Akhundova UG, Curtis R et al.**: Vedolizumab in combination with corticosteroids for induction therapy in Crohn's disease: a *post hoc* analysis of GEMINI 2 and 3. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(8):1375–1382.
41. **Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC J et al.**: Endoscopic, radiologic, and histologic healing with vedolizumab in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2019;157:1007–1018.
42. **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(8):1147–1155.
43. **Bor R, Fábíán A, Matux M, Szepes Z, Farkas K et al.:** Real–life efficacy of vedolizumab on endoscopic healing in inflammatory bowel disease—A nationwide Hungarian cohort study. *Expert Opin Biol Ther* 2020;20(2):205–213.
  44. **Hudesman D, Chang S, Shashi P, Winters A, Chablaney S et al.:** Impact of concomitant immunomodulator use on vedolizumab effectiveness: a multicentre consortium propensity score–matched analysis. *J Crohn’s Colitis* 2018;12:S067–S068.
  45. **Bohm M, Xu R, Zhang Y, Varma S, Fischer M et al.:** Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(4):669–681.
  46. **Novello M, Stocchi L, Holubar S, Shawki S, Lipman J et al.:** Surgical outcomes of patients treated with ustekinumab vs. vedolizumab in inflammatory bowel disease: a matched case analysis. *Int J Colorectal Dis* 2019;34(3):451–457.
  47. **Alric H, Amiot A, Kirchgessner J, Tréton X, Allez M et al.:** The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn’s disease refractory to anti–tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(10):948–957.
  48. **Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, van der Meulen de Jong AE et al.:** Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn’s disease patients with prior failure to anti–TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(1):123–134.
  49. **Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, Storey D, Michail S et al.:** Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti–TNF–refractory Crohn’s disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(8):1341–1352.
  50. **Manlay L, Boschetti G, Pereira B, Flourié B, Dapoigny M et al.:** Comparison of short– and long–term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn’s disease refractory to anti–tumour necrosis factor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;53:1289–1299.
  51. **Lenti MV, Dolby V, Clark T, Hall V, Tattersall S et al.:** A propensity score–matched, real–world comparison of ustekinumab vs. vedolizumab as a second–line treatment for Crohn’s disease. The Cross Pennine study II. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(7):856–866.
  52. **Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S et al.:** The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut* 2017;66(5):839–851.
  53. **Kochar B, Pate V, Kappelman MD, Long MD, Ananthakrishnan AN et al.:** Vedolizumab is associated with a lower risk of serious infections than anti–tumor necrosis factor agents in older adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 202;20(6):1299–1305.e5.
  54. **Schwartz DA, Peyrin BL, Lasch K, Adsul S, Danese S:** Efficacy and safety of 2 vedolizumab intravenous regimens for perianal fistulizing Crohn’s disease: ENTERPRISE study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(5):1059–1067.e9.
  55. **Ayoub F, Odenwald M, Micic D, Dalal SR, Pekow J et al.:** Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn’s disease: systematic review and meta–analysis. *Intest Res* 2022;20(2):240–250.
  56. **Melde M, Muller TM, Schneider I, Geppert CI, Muhl L et al.:**  $\alpha 4\beta 7$  integrin–dependent adhesion of T cells to MAD–CAM–1 is blocked by vedolizumab in patients with chronic refractory pouchitis. *Ther Adv Gastroenterol* 2021;14:1–13.
  57. **Bar F, Kuhbacher T, Dietrich NA, Krause T, Stallmach A et al.:** Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic–dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(5):581–587.

58. **Singh A, Khan F, López R, Shen B, Philpott J:** Vedolizumab for chronic antibiotic–refractory pouchitis. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019;7(2):121–126.
59. **Gregory M, Weaver KN, Hoversten P, Hicks SB, Patel D et al.:** Efficacy of vedolizumab for refractory pouchitis of the ileo–anal pouch: results from a multicenter US cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(9):1569–1576.
60. **Julsgaard M, Baumgart DC, Baunwall SMD, Hansen MM, Grosen A et al.:** Vedolizumab clearance in neonates, susceptibility to infections and developmental milestones: a prospective multicentre population–based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;54(10):1320–1329.
61. **Moens A, van der Woude CJ, Julsgaard M, Humblet E, Sheridan J et al.:** Pregnancy outcomes in inflammatory bowel disease patients treated with vedolizumab, anti–TNF or conventional therapy: results of the European CONCEIVE study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(1):129–138.
62. **Wils P, Seksik P, Stefanescu C, Nancey S, Allez M et al.:** Safety of ustekinumab or vedolizumab in pregnant inflammatory bowel disease patients: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;53(4):460–70.
63. **Marín PS, Iglesias FEM:** Enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo. En: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA: *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 4ª ed. Madrid, Ergon, 2019: 397–405.

---

## Terapia con ustekinumab en enfermedad inflamatoria intestinal

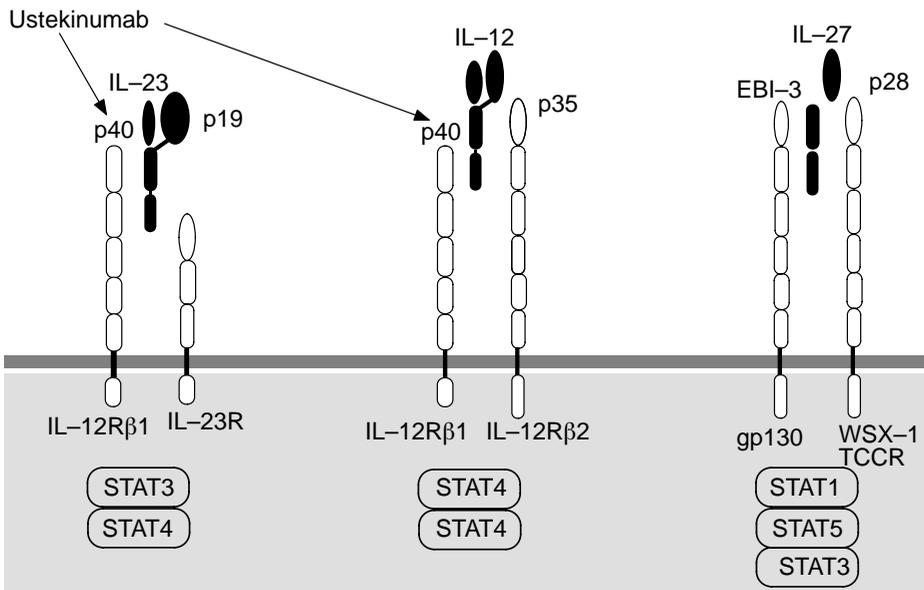
---

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho

### INTRODUCCIÓN

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une de manera selectiva a la subunidad p40 que comparten las interleucinas (IL) 12 y 23, tal como se ilustra en la figura 8–1, las cuales están involucradas en la respuesta inflamatoria a través de la activación de células T que han sido implicadas como importantes contribuyentes a la inflamación crónica en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).<sup>1</sup> El ustekinumab fue aprobado en 2009 por la *Food and Drug Administration* (FDA) como tratamiento para la enfermedad de Crohn (EC) y en 2018 para la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). En México ya contamos con la aprobación para EC y recientemente para CUCI.

La primera dosis de ustekinumab se debe administrar por vía intravenosa (IV). Esta dosis es única, y está basada en el peso del paciente (aproximadamente 6 mg/kg). Se recomienda que los pacientes que pesen < 55 kg reciban 260 mg, los pacientes que pesen > 55 y < 85 kg reciban 390 mg, y los pacientes con un peso > 85 kg reciban 520 mg. La primera dosis subcutánea (SC) de ustekinumab es de 90 mg y debe administrarse ocho semanas después de la dosis intravenosa inicial, posteriormente pueden administrarse 90 mg SC cada 8 o 12 semanas de acuerdo a la respuesta clínica de cada paciente. En este capítulo se comentarán los estudios publicados acerca de la eficacia de ustekinumab en pacientes con EC y CUCI.



**Figura 8–1.** Ustekinumab bloquea la subunidad p40 que comparten las interleucinas 12 y 23.

## EFICACIA DE USTEKINUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo fase 3 se evaluaron la eficacia y la seguridad de ustekinumab en pacientes con EC (UNITI–1 y UNITI–2), y en un estudio de mantenimiento (IM–UNITI) en donde se incluyeron pacientes con actividad de moderada a grave con una puntuación en el *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 a 450 puntos. Debían haber experimentado fracaso o ser intolerantes al tratamiento anti–TNF– $\alpha$  (UNITI–1) o al tratamiento convencional (UNITI–2), incluidos inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina, metotrexato) o corticosteroides. En el estudio UNITI–2 podían incluirse pacientes con antecedentes de tratamiento con anti–TNF– $\alpha$ , pero sólo si no habían fracasado ni habían desarrollado intolerancia a dicho tratamiento. En ambos ensayos se estudió la inducción, analizando la eficacia de una dosis fija de 130 mg o una dosis variable ajustada por peso (6 mg/kg). Los primeros datos de eficacia derivados de estos estudios se analizaron a la semana 3 de la inducción, en la que se observaron diferencias significativas entre ustekinumab y placebo en cuanto a la respuesta clínica global de 40.6% (UNITI–1) y 50.7%

(UNITI-2), las cuales se mantuvieron en la semana 8 de manera global en 37.8% (UNITI-1) y 57.9% (UNITI-2). La respuesta clínica fue alrededor de 34% a ustekinumab en pacientes con EC refractarios a la terapia anti-TNF- $\alpha$  (UNITI-1) comparada con 21.5% del grupo placebo; por otro lado, la respuesta clínica fue mayor entre 35 y 40% en los que fueron refractarios al tratamiento convencional (UNITI-2) comparados con 19.6% del grupo placebo en la semana 8.<sup>2</sup>

En el estudio de mantenimiento llamado IM-UNITI se demostró que el tratamiento de mantenimiento con ustekinumab por vía SC fue eficaz en los pacientes que habían respondido a la terapia de inducción intravenosa de los estudios UNITI-1 o UNITI-2 y a quienes se les administró ustekinumab por vía subcutánea cada 8 o 12 semanas, que demostraron ser significativamente superiores en el mantenimiento de la remisión clínica (CDAI < 150) a la semana 44 en ambas dosis con ustekinumab en 53.1 y 48.8%, respectivamente, comparadas con el grupo placebo.<sup>8</sup> Es importante mencionar que la tasa de remisión clínica fue superior en el grupo que recibió ustekinumab en pacientes vírgenes al tratamiento con anti-TNF- $\alpha$  en 56.9% (cada 12 semanas) y 62.5% (cada ocho semanas), comparada con el grupo que había recibido terapia anti-TNF- $\alpha$  en 38.6 y 41.1%, respectivamente. La posibilidad del ajuste de dosis surge de un subanálisis del IM-UNITI, en el que los pacientes con falta de respuesta a la pauta de cada 12 semanas consiguen tasas de remisión clínica de 41% a las 16 semanas de modificar su pauta a cada ocho semanas.<sup>3</sup>

Recientemente se publicaron los resultados con seguimiento a largo plazo de cinco años en donde se documentó que el mantenimiento de la remisión clínica (CDAI < 150 puntos) en los que respondieron a la infusión inicial por vía IV de ustekinumab en ambos grupos de tratamiento a dosis de 90 mg por vía subcutánea cada 8 y 12 semanas en 44.2 y 28.3%, respectivamente, en los pacientes no expuestos a terapia anti-TNF- $\alpha$ , comparados con los que eran refractarios a terapia anti-TNF, también mantuvieron remisión clínica, pero en menor frecuencia, siendo de 21 y 22.8% en los grupos de ustekinumab 90 mg cada 8 y 12 semanas, respectivamente. Por otro lado, la remisión libre de esteroides se presentó en 85.4 y 85.7% en ambos grupos de ustekinumab de 90 mg subcutánea cada 8 y 12 semanas, respectivamente, a la semana 252. El desarrollo de inmunogenicidad fue muy bajo en 2.4% a lo largo de cinco años de tratamiento.<sup>4</sup>

En un estudio de la vida real recientemente publicado en 2022 y realizado en varios hospitales de España, se incluyó un total de 463 pacientes con EC, de los cuales 447 (96.5%) habían recibido terapia biológica previa y de ellos 141 (30.5%) ya habían recibido  $\geq 3$  agentes biológicos. Además, 35.2% recibieron inmunomoduladores concomitantes y 47.1% tuvieron  $\geq 1$  cirugía abdominal. En la semana 16, 56% tuvieron remisión, 70% tuvieron respuesta clínica y 26.1% requirieron aumento o intensificación de la dosis de ustekinumab, en donde 24.8% no redujeron la dosis posteriormente. Después de una mediana de segui-

miento de 15 meses, 356 (77%) pacientes continuaron el tratamiento. La tasa de incidencia de interrupción de ustekinumab fue de 18% por paciente/año de seguimiento. La cirugía intestinal previa y el tratamiento concomitante con esteroides se asociaron con un mayor riesgo de suspensión de ustekinumab, mientras que un programa de mantenimiento cada 12 semanas tuvo un riesgo menor; ni los inmunosupresores concomitantes ni el número de productos biológicos previos se asociaron con el riesgo de suspensión de ustekinumab. Cincuenta eventos adversos se informaron en 39 (8.4%) pacientes; cuatro de ellos fueron graves (dos infecciones, uno malignidad y uno fiebre). Los resultados de este estudio concluyen que ustekinumab es eficaz y seguro en pacientes con enfermedad de Crohn refractarios al tratamiento convencional y terapia biológica.<sup>5</sup>

En otro estudio multicéntrico español de pacientes con EC que comenzaron con ustekinumab a la dosis recomendada, seguido durante un año, los valores del índice de Harvey–Bradshaw (HBI), la actividad endoscópica, la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal (CF) se registraron al inicio del estudio y en las semanas 26 y 52. Se analizaron un total de 407 pacientes cuya dosis de mantenimiento inicial fue de 90 mg SC cada 12, 8 y 4 semanas en 14, 85 y 1% de los pacientes, respectivamente. Después de 52 semanas se suspendió el tratamiento en 112 pacientes (27.5%).

Al inicio del estudio 295 (72%) tenían un índice de Harvey–Bradshaw > 4 puntos. De ellos, 169 (57%) y 190 (64%) lograron la remisión clínica en las semanas 26 y 52, respectivamente. Los niveles de CF volvieron a la normalidad en 44 y 54% de los pacientes en las semanas 26 y 52, y la PCR volvió a la normalidad en 36 y 37% de los pacientes en las semanas 26 y 52, respectivamente. El uso de menos agentes anti–TNF– $\alpha$  previos y la localización ileal se asociaron con la remisión clínica, y la gravedad endoscópica se asoció con una respuesta deficiente. Ningún factor correlacionó con la remisión endoscópica. En este estudio se demostró la efectividad de ustekinumab en inducir remisión clínica y endoscópica a la semana 52 en pacientes con EC refractario.<sup>6</sup>

## USTEKINUMAB VS. ADALIMUMAB

Un ensayo clínico cara a cara comparó la eficacia de adalimumab y ustekinumab en pacientes con EC con actividad de moderada a grave, documentándose remisión clínica de 61 vs. 64.9% (P: no significativa [NS]), remisión libre de esteroides de 57.4 vs. 60.7% (P = NS), respuesta clínica de 78 vs. 88.6% (P = 0.01) y respuesta endoscópica 36.9 vs. 41.9% (P = NS) en los grupos de adalimumab y ustekinumab, respectivamente, a la semana 52. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos.<sup>7</sup>

## **EFICACIA DE USTEKINUMAB EN COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

En el estudio UNIFI se evaluó la eficacia y la seguridad de ustekinumab como terapia de inducción de ocho semanas y terapia de mantenimiento de 44 semanas en pacientes con CUCI de moderada a grave. Un total de 961 pacientes fueron asignados al azar para recibir una dosis de inducción IV de ustekinumab (130 mg en 320 pacientes) o una dosis basada en 6 mg/kg de peso corporal en 322 pacientes o placebo en 319 pacientes. Los pacientes que tuvieron respuesta a la terapia de inducción ocho semanas después de la administración de ustekinumab IV posteriormente fueron asignados al azar para recibir administración SC como terapia de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab, ya sea cada 12 semanas en 172 pacientes o cada ocho semanas en 176 pacientes, o bien placebo en 175 pacientes con CUCI. Los resultados de este estudio mostraron que la tasa de remisión clínica fue mayor de manera significativa en los grupos de ustekinumab en 15.6% a una dosis de 130 mg y 15.5% con ustekinumab a dosis de 6 mg/kg, comparada con 5.3% del grupo placebo, con diferencias significativas ( $P < 0.001$  para ambas comparaciones) en la semana 8.

La tasa de respuesta clínica con ustekinumab fue de 61.8% en pacientes con CUCI comparada con 31.3% del grupo placebo a la semana 16. En los pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con ustekinumab y se sometieron a una segunda aleatorización la tasa de remisión clínica en la semana 44 fue significativamente mayor en los pacientes asignados a 90 mg de ustekinumab SC cada 12 semanas en 38.4%, o en 43.8% cada ocho semanas, comparados con el grupo placebo en 24%, con diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos ( $P = 0.002$  y  $P < 0.001$ , respectivamente). La conclusión de este estudio es que ustekinumab es eficaz y seguro en la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI de moderada a grave refractarios a tratamiento convencional y a terapia anti-TNF- $\alpha$ .<sup>8</sup> En el estudio UNIFI-LTE a largo plazo de dos años se demostró que las tasas de remisión sintomática (frecuencia de deposiciones = 0 o 1; sangrado rectal = 0) fueron de 65.2 y 65% en los grupos de ustekinumab cada 12 y 8 semanas, respectivamente, en la semana 92, y en 63.8 y 64.3% estuvieron en remisión clínica libre de esteroides en los pacientes con CUCI a la semana 92,<sup>9</sup> concluyéndose que la eficacia y la seguridad de ustekinumab se mantuvieron a los dos años de tratamiento en pacientes con esta enfermedad.

## **SEGURIDAD DE USTEKINUMAB**

El registro PSOLAR, un registro longitudinal de más de 12 000 pacientes con

psoriasis tratados con diferentes biológicos,<sup>10,11</sup> sugirió que el tratamiento con infliximab y adalimumab se asoció con mayor riesgo de presentar infecciones graves, en comparación con placebo, mientras que los pacientes que recibían ustekinumab no mostraron una mayor incidencia de complicaciones infecciosas.<sup>12</sup> No obstante, hay que tener en cuenta que los resultados de seguridad en los pacientes con psoriasis no son necesariamente extrapolables a los que tienen enfermedad de Crohn, puesto que lo habitual en la primera es el empleo en monoterapia y a dosis generalmente inferiores. Por otro lado, resulta destacable la ausencia, hasta el momento, de reactivaciones de tuberculosis latente en los pacientes tratados con ustekinumab. En este contexto, un reciente metaanálisis comparó las tasas de reactivación tuberculosa entre ustekinumab y diversos tratamientos anti-TNF- $\alpha$  en los ensayos clínicos fases 2 y 3 realizados en pacientes con artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y CUCI, observándose una frecuencia de complicaciones significativamente menor en los pacientes que recibían ustekinumab.<sup>13</sup> Los eventos adversos más frecuentes fueron infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo, cefalea, diarrea, náusea, vómito, prurito, cansancio, dolor y eritema en el sitio de inyección, mialgias y artralgias. Se han reportado otros eventos adversos menos frecuentes o raros, como reacciones de hipersensibilidad, infecciones respiratorias virales, congestión nasal, exfoliación de la piel y astenia.<sup>8,9</sup>

En el estudio UNIFI en pacientes con CUCI se reportaron siete casos de cáncer (uno de próstata, de colon, papilar renal y rectal, y tres cánceres de piel no melanoma) en 825 pacientes que recibieron ustekinumab, y ningún fallecimiento y un caso de cáncer (cáncer testicular) en 319 pacientes que recibieron placebo.<sup>8</sup>

En el estudio UNIFI-LTE, que abarcó desde la semana 44 a la 96, los eventos adversos por 100 pacientes/año (PY) de seguimiento para ustekinumab *vs.* placebo fueron para eventos adversos graves de 9.34 *vs.* 12.69, respectivamente; neoplasias malignas (incluidos los cánceres de piel no melanoma) de 0.93 *vs.* 1.49; e infecciones graves de 2.33 *vs.* 2.99. Un paciente con múltiples comorbilidades que recibió una dosis de ustekinumab tuvo un paro cardíaco fatal.<sup>9</sup>

## USTEKINUMAB EN EL EMBARAZO

La experiencia incluye cuatro estudios y cuatro pacientes (una en cada estudio). Todos los estudios fueron retrospectivos y sin un grupo de control en donde se informaron embarazos sin incidentes en tres casos y un aborto espontáneo (a las ocho semanas de gestación). El uso de ustekinumab durante el embarazo, según la evidencia actual, no indica un aumento de la tasa de malformaciones congénitas, y se considera una terapia segura durante la gestación.<sup>14-17</sup> El registro PSO-

LAR sugiere que ustekinumab es seguro durante el embarazo, no se observó incremento de abortos, partos prematuros ni anomalías congénitas.<sup>18</sup>

En conclusión, la terapia con ustekinumab es efectiva en el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn y CUCI con actividad de moderada a grave que han sido refractarios a terapia convencional y anti-TNF- $\alpha$ , así como su mantenimiento en la remisión clínica y libre de esteroides a largo plazo. Además, es una terapia segura, por lo que se propone como una terapia apropiada en pacientes con antecedentes de infecciones, neoplasias, mayores de 65 años de edad con otras comorbilidades, como la presencia de insuficiencia cardíaca, en la que la terapia anti-TNF- $\alpha$  estaría contraindicada.

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto Furusho JK:** Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterol* 2018;34(4):187–193.
2. **Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y et al.:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–1960.
3. **Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johans J et al.:** Efficacy and safety of dose adjustment and delayed response to ustekinumab in moderate–severe Crohn's disease patients: results from the IM–UNITI maintenance study. *United European Gastroenterol J* 2016;4:OP005.
4. **Sandborn WJ, Rebeck R, Wang Y et al.:** Five-year efficacy and safety of ustekinumab treatment in Crohn's disease: the IM–UNITI trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(3): 578–590.e4.
5. **Chaparro M, Baston RI, Fernández SE et al.:** Long-term real-world effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease patients: the SUSTAIN study. *Inflamm Bowel Dis* 2022:izab357.
6. **Iborra M, Beltrán B, Fernández CA et al.:** Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(6):1017–1030.
7. **Sands BE, Irving PM, Hoops T et al.:** Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in moderate to severe Crohn's disease: the SEAVUE study. Sesión de trabajos orales, Clinical Science late breaking abstracts plenary. *DDW Virtual* 2021:775d.
8. **Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R et al.:** Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2019;381(13):1201–1214.
9. **Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ et al.:** Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52: 1658–1675.
10. **Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EM et al.:** Safety observations in 12 095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol* 2014; 13:1441–1448.64.
11. **Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V et al.:** Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol* 2015;14:706–714.
12. **Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y et al.:** Risk of serious infection

- with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol* 2015;151:961–966.
13. **Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z, Guo C et al.:** Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 trial programs for ANTI-IL12/23 and ANTI-TNF. AGA, 2017;Su1918.
  14. **Rowan CR, Cullen G, Mulcahy HE, Keegan D, Byrne K et al.:** Ustekinumab drug levels in maternal and cord blood in a woman with Crohn's disease treated until 33 weeks of gestation. *J Crohns Colitis* 2018;12(3):376–378.
  15. **Klenske E, Osaba L, Nagore D, Rath T, Neurath MF et al.:** Drug levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab-treated patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):267–269.
  16. **Galli NE, Mook SC, Buning J, Schmidt E, Zillikens D et al.:** Successful pregnancy outcome under prolonged ustekinumab treatment in a patient with Crohn's disease and paradoxical psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):e191–e192.
  17. **Venturin C, Nancey S, Danion P et al.:** Fetal death *in utero* and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: case-report and review of the literature. *BMC Gastroenterol* 2017;17(1):80.
  18. **Kimball AB, Guenther L, de Jong E, Kalia S, Goyal K et al.:** Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: the PSOLAR experience. *J Am Acad Dermatol* 2015;EADV:P1781.

---

## Tratamiento biológico antiinterleucina 23 en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

La interleucina (IL) 23 fue identificada como miembro de la familia de la IL-12.<sup>1</sup> Las interleucinas de la familia IL-12 se componen característicamente de una cadena alfa y beta. La IL-23 está compuesta por las subunidades p40 y p19 (subunidad IL-23a); en la subunidad p40 se comparte con la IL-12 y la subunidad p19 con la IL-39.<sup>10</sup> La secreción de IL-23 ha sido demostrada por todas las células presentadoras de antígenos, neutrófilos y células epiteliales a nivel respiratorio y gastrointestinal, así como en células secretoras.<sup>2-5</sup> Los mecanismos de la IL-23 en la regulación de la secreción apuntan hacia su estrecho vínculo con el huésped y su papel fisiológico en la homeostasis de los tejidos de barrera.

La señalización de IL-23 induce la expresión de un único conjunto de genes inflamatorios que involucran la respuesta del sistema inmunitario tipo Th17, lo cual incluye al receptor relacionado con el ácido retinoico-ct (RORct, codificado por RORc gen), el cual es un regulador maestro del linfocito tipo Th17. La interacción entre la IL-23 y RORct parece ser bidireccional, para la transcripción de RORct se requiere actividad en la expresión del receptor de IL-23. El complejo receptor de IL-23 se encuentra en diversas células T de memoria, células NK, células T y células linfoides innatas, pero no células T vírgenes. La señal de IL-23 es fundamental para la maduración y estabilización del fenotipo proinflamatorio Th17, ya que las células Th17 son cruciales para la defensa del huésped contra ciertas infecciones, como por microbios extracelulares y hongos.<sup>6,7</sup> La importancia de la señalización de IL-23 es en la formación de Th17 funciones efectoras,

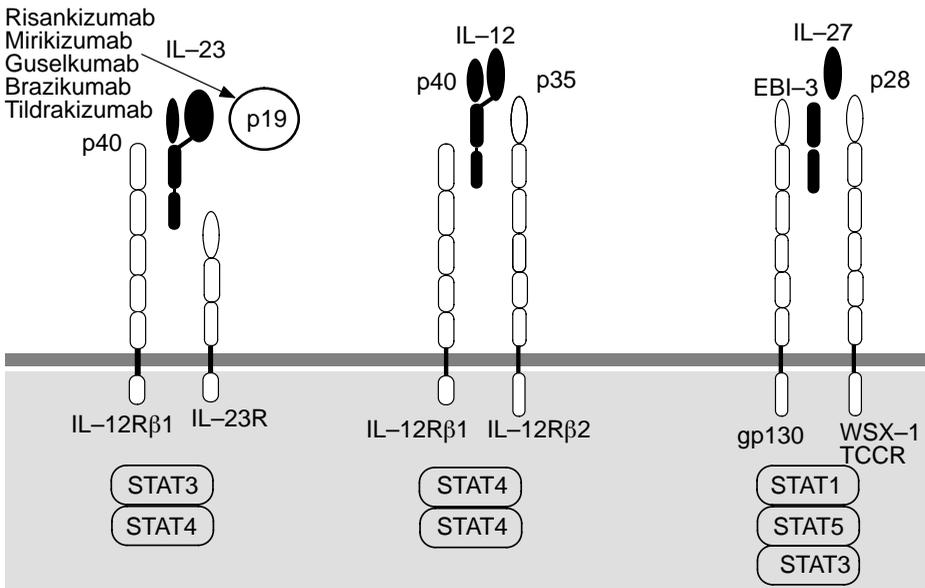


Figura 9-1.

también se ha examinado en modelos animales de enfermedades infecciosas e inflamatorias.

La fisiología de la señalización de IL-23 se basa en su papel orquestador en el mantenimiento de la homeostasis de la barrera intestinal. Se han encontrado niveles elevados de IL-23 a nivel intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con inflamación clínica o subclínica.<sup>5</sup> Es por ello que a la fecha se encuentran varios anticuerpos monoclonales que bloquean de manera selectiva la subunidad p19 de la interleucina 23 en pacientes con EII, tal como se ilustra en la figura 9-1.

## RISANKIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que se dirige a la subunidad p19, específica para la IL-23. Risankizumab ha mostrado su eficacia y seguridad para pacientes con psoriasis con resistencia al tratamiento convencional, donde también se encuentra implicada la IL-23.<sup>8</sup>

En los estudios de fase 2 para la inducción a la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de moderada a grave se utilizó risankizumab a dosis de 200 y 600 mg por vía intravenosa (IV), donde se obtuvo remisión clínica

a las 12 semanas en 31 vs. 15% de los pacientes en el grupo placebo.<sup>9</sup> Para el mantenimiento de la remisión clínica a 52 semanas con risankizumab en pacientes con EC se mantuvo en 44 (71%) pacientes; 50 (81%) pacientes tuvieron respuesta clínica, 22 (35%) obtuvieron remisión endoscópica, 15 (24%) cicatrización de la mucosa y 18 (29%) lograron remisión profunda.<sup>10</sup> No se cuenta con evidencia en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

En el estudio de inducción a la remisión los eventos adversos más comunes fueron náuseas en ocho (20%) y en tres (7%) pacientes, dolor abdominal en seis (15%) y en tres (7%) pacientes en el grupo de 200 mg y 600 mg, respectivamente.<sup>9</sup> En el estudio de extensión del evento se presentaron artralgias en 25 (22%), cefalea en 23 (20%), dolor abdominal en 21 (18%), nasofaringitis y náuseas en 18 (16%) pacientes.<sup>10</sup>

Actualmente se encuentra en reclutamiento un estudio fases 2 y 3 para pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave, con dosis de inducción IV y dosis de mantenimiento por vía subcutánea (SC);<sup>11</sup> se tiene planeado un estudio fase 3 de mantenimiento de la remisión en los pacientes que logren la inducción a la remisión en el primer estudio,<sup>12</sup> así como un estudio fase 3 para inducción a la remisión en EC<sup>13</sup> y el mantenimiento de la misma hasta la semana 52.<sup>14</sup>

## **MIRIKIZUMAB**

Es otro anticuerpo monoclonal selectivo de la subunidad p19 de la IL-23. Se tiene evidencia en estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de mirikizumab en pacientes con CUCI activa, con actividad de moderada a grave. En el estudio fase 2 se incluyeron pacientes en cuatro grupos para recibir dosis de 50, 200, 600 mg y placebo SC a las 0, 4 y 8 semanas, de los cuales se obtuvo la remisión clínica a las 12 semanas en 10 (15.9%), 14 (22.6%) y 7 (11.5%) pacientes, respectivamente, comparadas con sólo tres (4.8%) pacientes en el grupo placebo. Respecto al mantenimiento de la remisión clínica a la semana 52, se evaluó con dosis de 200 mg cada cuatro semanas, 200 mg cada 12 semanas y placebo, con 22 (46.8%), 17 (37.0%) y 1 (7.7%) pacientes con mantenimiento de la remisión clínica al final del seguimiento.<sup>15</sup>

Los efectos adversos presentados con mayor frecuencia en los grupos de 50 mg, 200 mg y 600 mg fueron nasofaringitis en 5 (7.9%), en 3 (4.8%), en 5 (8.3%) pacientes, náusea en 3 (4.8%), en 1 (1.6%), en 4 (6.7%), empeoramiento de CUCI en 2 (3.2%), en 2 (3.2%) y en 2 (3.2%) respectivamente.<sup>15</sup>

Actualmente se encuentra en reclutamiento un estudio fase 3 (LUCENT-1) para inducción a la remisión en 12 semanas para pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave,<sup>16</sup> así como el mantenimiento de la remisión (LUCENT

3),<sup>17</sup> un estudio fase 2 para pacientes con EC (SERENITY) y un estudio fase 3 con un brazo activo para ustekinumab.<sup>18</sup>

## **BRAZIKUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal dirigido selectivamente a la subunidad p19 de la IL-23. La eficacia fue evaluada en pacientes con EC y actividad de moderada a grave que tuvieran falla en la respuesta con anti-TNF- $\alpha$ ; se evaluaron con una dosis de brazikumab de 700 mg IV vs. placebo a las semanas 0 y 4, seguida de dosis de mantenimiento de 210 mg SC cada cuatro semanas desde la semana 12 a la 112. Se midió la respuesta clínica a la semana 8 con 29 (49.2%) vs. 16 (26.7%) de respuesta del grupo placebo. A la semana 24 con una respuesta en 28 (53.8%) en el grupo de brazikumab vs. en 30 (57.7%) pacientes en el grupo placebo. Un objetivo secundario fue medir la expresión de IL-22, una citocina proinflamatoria inducida por la acción de la IL-23. Los pacientes con una mayor expresión de IL-22 al inicio del tratamiento se asociaron con una mayor probabilidad de respuesta a brazikumab en comparación con el grupo placebo.<sup>19</sup>

Los efectos adversos presentados con mayor frecuencia fueron cefalea en 10 (16.9%), nasofaringitis en 8 (13.6%), dolor abdominal en 6 (10.2%), artralgias y proctalgia en 3 (5.1%).<sup>19</sup> En pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave se está llevando a cabo el estudio EXPEDITION, un estudio de fase 2 a largo plazo de brazikumab en pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave, con brazikumab IV en los días 1, 15 y 43, seguido de brazikumab SC a partir del día 71 cada cuatro semanas.<sup>20</sup> También se está evaluando en pacientes con EC en un estudio fase 3 con actividad de moderada a grave con brazikumab IV los días 1, 29 y 57, seguido de brazikumab SC.<sup>21</sup> A pacientes que no cumplieran la inducción en la primera fase del estudio se les aplicará una nueva dosis de inducción de brazikumab IV a las semanas 0, 2 y 6 seguida de dosis SC a la semana 10 cada cuatro semanas hasta la semana 50. Los pacientes que cumplieron con los criterios de inducción a la remisión durante la primera fase del estudio continuarán recibiendo brazikumab SC cada cuatro semanas durante 52 semanas.<sup>22</sup> Los que no respondan (o con respuesta parcial) al tratamiento en el estudio inicial pueden recibir un régimen de dosis de inducción de brazikumab IV en los días 1, 29 y 57, seguido de brazikumab subcutáneo cada cuatro semanas hasta la semana 52. Los que respondan al tratamiento del estudio inicial recibirán brazikumab por vía subcutánea cada cuatro semanas hasta la semana 52 a partir del día 1.<sup>23</sup> Para EC se encuentra en reclutamiento un estudio fase 3 con un brazo activo para comparar adalimumab,<sup>24</sup> en el cual además se incluye a la IL-22 como marcador pronóstico de respuesta al tratamiento.

## **GUSELKUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal contra la subunidad p19 del cual se ha comprobado su eficacia y se encuentra aprobado para el tratamiento de psoriasis.<sup>25</sup> Se encuentra en curso un estudio fase 2 con terapia combinada con guselkumab y golimumab en participantes con CUCI con actividad de moderada a grave. Los participantes recibirán guselkumab, una primera dosis como infusión IV y la segunda dosis como inyección SC, además de golimumab dos dosis como inyección SC, y placebo.<sup>26</sup> Para EC se está llevando a cabo un estudio fase 2 (GALAXI 1); los participantes serán asignados a cinco grupos de tratamiento. Los grupos 1 a 3 recibirán dos dosis de guselkumab IV y SC, el grupo 4 recibirá ustekinumab por infusión IV seguida de dosificación SC, y el grupo 5 recibirá placebo IV a las 12 semanas. Los que no respondan recibirán dos dosis de ustekinumab IV y SC. En los estudios GALAXI 2 y 3 los participantes serán asignados al azar a guselkumab, ustekinumab o placebo.<sup>27</sup> Está en curso un estudio fase 3 para pacientes con EC con actividad de moderada a grave con guselkumab IV (3 dosis) seguido de guselkumab SC.<sup>28</sup>

## **TILDRAKIZUMAB**

Es un anticuerpo monoclonal humanizado con unión selectiva a la subunidad p19 de la IL-23. Actualmente no se están llevando a cabo estudios con este tratamiento en pacientes con EII, sólo se tienen registrados resultados alentadores en un estudio fase 3 en pacientes con psoriasis.<sup>29</sup>

## **PTG-200 (JNJ-67864238)**

Es un inhibidor selectivo del receptor de IL-23. A diferencia del resto de los inhibidores de interleucinas, tiene la ventaja de ser un péptido de administración oral. Los estudios *in vivo* demostraron una alta concentración de esta molécula a nivel gastrointestinal, con una mínima concentración a nivel sistémico. Los ensayos de fase 1 en voluntarios sanos mostraron pocos efectos adversos, ninguno de ellos grave, con una vida media aproximada de 1.5 h.<sup>30</sup> Actualmente se está llevando a cabo un estudio fase 2 en pacientes con EC con actividad de moderada a grave para evaluar la eficacia y la seguridad durante 12 semanas, con administración VO diaria de PTG-200.<sup>31</sup>

## CONCLUSIONES

Existen múltiples anticuerpos monoclonales que bloquean de manera selectiva la subunidad p19 de la interleucina 23 para el tratamiento de pacientes con EII que se encuentran en ensayos clínicos fases 2 y 3, los cuales pudieran ofrecer un perfil de seguridad mayor por su selectividad a nivel del sistema inmunitario.

## REFERENCIAS

1. **Oppmann B, Lesley R, Blom B *et al.***: Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000; 13:715–725.
2. **Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P**: The IL-23–IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:747–757.
3. **Lim KS, Yong ZWE, Wang H *et al.***: Inflammatory and mitogenic signals drive interleukin 23 subunit alpha (IL-23A) secretion independent of IL-12B in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2020;295:6387–400.
4. **Bosmann M, Grailer JJ, Russkamp NF *et al.***: CD11c<sup>+</sup> alveolar macrophages are a source of IL-23 during lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Shock* 2013;39:447–452.
5. **Ciccia F, Bombardieri M, Principato A *et al.***: Overexpression of interleukin-23, but not interleukin-17, as an immunologic signature of subclinical intestinal inflammation in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2009;60:955–965.
6. **Van de Veerdonk FL, Marijnissen RJ, Kullberg BJ *et al.***: The macrophage mannose receptor induces IL-17 in response to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 2009;5:329–340.
7. **Happel KI *et al.***: Cutting edge: roles of toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol* 2003;170:4432–4436.
8. **Krueger JG, Ferris LK, Menter A, Wagner F, White A *et al.***: Anti-IL-23A mAb BI 655066 for treatment of moderate-to-severe psoriasis: safety, efficacy, pharmacokinetics, and biomarker results of a single-rising-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:116–124.e7.
9. **Feagan BG, Sandborn WJ, D’Haens G, Panés J, Kaser A *et al.***: Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn’s disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017;389:1699–1709.
10. **Feagan BG, Panés J, Ferrante M, Kaser A, D’Haens GR *et al.***: Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn’s disease: an open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:671–680.
11. *A multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled induction study to evaluate the efficacy and safety of risankizumab in participants with moderate to severely active ulcerative colitis*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
12. *A study to assess the efficacy and safety of risankizumab in participants with ulcerative colitis*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
13. *A study of the efficacy and safety of risankizumab in participants with moderately to severely active Crohn’s disease*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.

14. *A study of the efficacy and safety of risankizumab in participants with Crohn's*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
15. **Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG et al.**: Efficacy and safety of mirikizumab in a randomized phase 2 study of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158:537–549.e10.
16. *An induction study of mirikizumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (LUCENT 1)*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
17. *A study to evaluate the long-term efficacy and safety of mirikizumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (LUCENT 3)*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
18. *Study of mirikizumab (LY3074828) in participants with Crohn's disease (VIVID-1)*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
19. **Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA et al.**: Efficacy and safety of MEDI2070, an antibody against interleukin 23, patients with moderate to severe Crohn's disease: a phase 2a study. *Gastroenterology* 2017;153:77–86.e6.
20. *An active and placebo-controlled study of brakizumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis [Expedition]*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000
21. *An active and placebo-controlled study of brakizumab in participants with moderately to severely active Crohn's disease*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
22. *Open-label extension study of brakizumab in ulcerative colitis*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
23. *Open-label extension study of brazikumab in Crohn's disease*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
24. *An active and placebo-controlled study of brazikumab in participants with moderately to severely active Crohn's disease*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
25. **Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR et al.**: A randomized trial of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* 2008;135:1130–1141.
26. *A study of efficacy and safety of combination therapy with guselkumab and golimumab in participants with moderately to severely active ulcerative colitis (VEGA)*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
27. *A study of the efficacy and safety of guselkumab in participants with moderately to severely active Crohn's disease (GALAXI)*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
28. *A study of guselkumab in participants with moderately to severely active Crohn's disease*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.
29. **Cheng X, Taranath R, Lu L, Zhao L, Shah S et al.**: P-271, the biomarker profile of PTG-200, an oral peptide antagonist of IL-23 receptor, correlates with efficacy in preclinical models of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:S88.
30. **Cheng X, Lee TY, Ledet G, Zemade G, Tovera J et al.**: 751 safety, tolerability, and pharmacokinetics of PTG-200, an oral GI-restricted peptide antagonist of IL-23 receptor, in normal healthy volunteers. *Am J Gastroenterol* 2019;114:S439–S440.
31. *A study evaluating participants with moderately to severely active Crohn's disease (PRISM)*. ClinicalTrials.gov, Bethesda: National Library of Medicine (US), 2000.



---

## Inhibidores de moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Cristina Calviño Suárez, Iria Bastón Rey, Rocío Ferreiro Iglesias,  
Manuel Barreiro de Acosta*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno crónico que afecta al tracto gastrointestinal con lesiones de extensión variable, puede asociar manifestaciones extraintestinales y se caracteriza por periodos de brotes y remisión, afectando la calidad de vida de los pacientes.<sup>1</sup> Incluye dos entidades fundamentales: la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), cuya etiopatogenia permanece desconocida al día de hoy. La teoría más aceptada al respecto es que se originan como resultado de la interacción entre la microbiota intestinal y factores ambientales, genéticos e inmunitarios.<sup>2</sup>

Al igual que otras enfermedades autoinmunitarias, la EII presenta una incidencia en aumento, hecho que, sumado a una baja mortalidad y a un frecuente inicio a edades tempranas, se traduce en un aumento de su prevalencia.<sup>3</sup>

Durante décadas el principal objetivo del tratamiento de estas enfermedades eran la respuesta y la remisión clínicas en un escenario en el que las opciones terapéuticas estaban limitadas a la utilización de corticoides, aminosalicilatos y posteriormente inmunomoduladores como el metotrexato y las tiopurinas. Fue hasta el decenio de 1990 cuando este panorama cambió con la inclusión de tratamientos biológicos en el arsenal terapéutico para la EII. Los primeros en utilizarse fueron los anticuerpos monoclonales dirigidos al bloqueo del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), una citocina implicada en la fisiopatología de la EII.<sup>4</sup> Posteriormente se desarrollaron nuevos tratamientos biológicos dirigidos a otras moléculas implicadas en el proceso inflamatorio que caracteriza la EII, como son la

integrina  $\alpha 4\beta 7$  y las interleucinas 12/23.<sup>5,6</sup> Los anticuerpos monoclonales son cadenas polipeptídicas complejas de producción *in vitro* con técnicas avanzadas de biotecnología, dirigidas hacia una diana extracelular implicada en una vía de señalización específica.<sup>7</sup> Además de la remisión y la respuesta clínicas, estos tratamientos han demostrado ser efectivos en la consecución de la cicatrización mucosa, hecho que a su vez reduce la utilización de esteroides y las complicaciones de la EII en términos de necesidad de hospitalización y cirugía, mejorando de este modo la calidad de vida de los pacientes.<sup>8,9</sup> No obstante, aproximadamente 30% de los pacientes no responden a estos tratamientos, y sobre 50% de los que sí lo hacen pierden la respuesta con el paso del tiempo.<sup>10</sup> Los anticuerpos monoclonales presentan un peso molecular mayor de 1 kDa que condiciona su administración por vía parenteral y una vida media larga, así como una capacidad inmunogénica que puede afectar a su eficacia y seguridad al relacionarse la formación de anticuerpos antifármaco con la pérdida de respuesta al mismo y el desarrollo de reacciones infusionales, potencialmente graves en algunos casos.

Por ello, y por las todavía limitadas opciones terapéuticas en la EII, sigue siendo necesario el desarrollo de nuevos fármacos efectivos y seguros para estos pacientes. En este contexto, el interés por la utilización de las nuevas moléculas pequeñas en la EII ha ido en aumento en los últimos años.<sup>11</sup> Se trata de estructuras de síntesis química de pequeño tamaño, habitualmente menor de 1 kDa, que posibilita su acción intracelular al permitirles el paso a través de las membranas celulares. Tienen una vida media corta y son más estables frente a las condiciones ambientales que los tratamientos biológicos, pudiendo administrarse por vía oral (cuadro 10–1). En la actualidad dos de ellas ya han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) de EUA para el tratamiento de la CUCI (tofacitinib y ozanimod), y están en desarrollo otras nuevas con distintas dianas que se resumen en la figura 10–1.

**Cuadro 10–1. Diferencias entre moléculas pequeñas y fármacos biológicos**

Peso molecular	< 1 kDa	> 1 kDa
Estructura	Simple	Compleja
Estabilidad	Estable	Sensible al calor
Producción	Síntesis química	Biotecnología
Administración	Oral	Parenteral
Vida media	Corta	Larga
Diana	Intracelular	Extracelular
Especificidad	Inhibición de moléculas compartidas por más de una vía de señalización	Bloqueo de una vía de señalización específica
Inmunogenicidad	Bajo riesgo	Riesgo potencial
Costo	Menor	Mayor

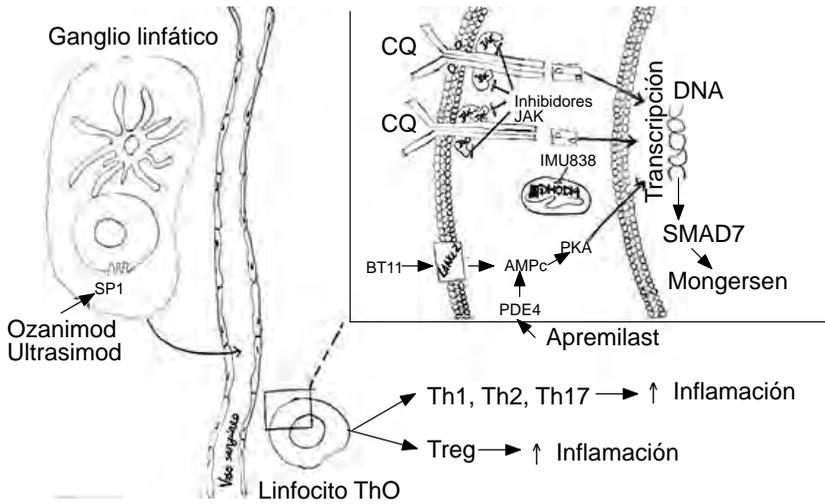


Figura 10-1.

## TOFACITINIB

Tofacitinib es una molécula pequeña que actúa inhibiendo la vía de señalización JAK-STAT, aprobada en mayo de 2018 por la FDA y en octubre de 2018 por la *European Medicines Agency* (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con CUCI con brote moderado-grave, que han tenido pérdida de respuesta, respuesta insuficiente o intolerancia a tratamiento convencional o a un fármaco biológico.<sup>12</sup>

### Mecanismo de acción

Tofacitinib inhibe preferentemente las señales de transducción activadas por receptores de citocinas que se unen a JAK3 o JAK1, y en menor medida a JAK2 y TYK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 atenúa las señales de transducción activadas por interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de las respuestas inmunitaria e inflamatoria. Por tanto, su principal mecanismo de acción en pacientes con CUCI es la inhibición de diversas citocinas relacionadas con la patogenia de la enfermedad.<sup>12,13</sup>

## Eficacia en colitis ulcerosa crónica idiopática<sup>UR</sup>

### Ensayos clínicos pivotaes

La eficacia de tofacitinib en pacientes adultos con CUCI moderada–grave ha sido evaluada en un ensayo clínico en fase II y en tres de fase III. En el estudio en fase II,<sup>14</sup> multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se evaluaron cuatro posibles dosis de tratamiento: 0.5, 3, 10 o 15 mg y placebo dos veces al día durante ocho semanas.

Se incluyeron 194 pacientes, y el objetivo principal fue evaluar la respuesta clínica en la semana 8, que fue de 32, 48, 61, 78 y 42%, respectivamente. Basándose en estos resultados, se diseñaron los ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, OCTAVE 1, OCTAVE 2, OCTAVE Sustain y OCTAVE Open.

Los estudios pivotaes de inducción OCTAVE 1–2<sup>15</sup> han demostrado que tofacitinib es un tratamiento eficaz para alcanzar la remisión clínica y endoscópica en la semana 8 en pacientes con CUCI moderada o grave *bionaïve* o refractarios a anti–TNF. Se trató a los pacientes con tofacitinib 10 mg dos veces al día o placebo durante ocho semanas. El objetivo principal fue evaluar la respuesta clínica en la semana 8. Se incluyeron 598 y 541 pacientes, respectivamente, refractarios a tratamiento convencional (48%) o anti–TNF (52%); 46% estaban con corticoides al inicio del estudio. Tofacitinib demostró ser un tratamiento eficaz comparado con placebo. En el cuadro 10–2 se resumen los datos de eficacia de los ensayos fase 3. En un análisis *post hoc*<sup>16</sup> se observó mejoría significativa de los síntomas a los tres días de su administración; por tanto, se trata además de un fármaco de acción rápida.

En el estudio de mantenimiento<sup>14</sup> se incluyeron 593 pacientes que habían presentado respuesta clínica al tratamiento de inducción y fueron aleatorizados a recibir tofacitinib (dosis de 5 o 10 mg) o placebo cada 12 h durante 52 semanas.

**Cuadro 10–2. Datos de eficacia de tofacitinib vs. placebo en los ensayos clínicos OCTAVE, inducción y mantenimiento**

Estudio	Semana	Dosis	Respuesta clínica	Remisión clínica	Mejoría endoscópica
OCTAVE 1	8	10 mg/12 h	59.9 vs. 32.8% (p = 0.007)	18.5 vs. 8.2% (p = 0.007)	31.3 vs. 15.6% (p < 0.001)
OCTAVE 2	8	10 mg/12 h	55 vs. 28.6% (p < 0.001)	16.6 vs. 3.6% (p < 0.001)	28.4 vs. 11.6% (p < 0.001)
OCTAVE	52	5 mg/12 h		34.3% (p < 0.001)	37.4% (p < 0.001)
SUSTAIN	52	10 mg/12 h		40.6% (p < 0.001)	45.7% (p < 0.001)

El objetivo principal fue la remisión clínica en la semana 52. Tofacitinib en ambas dosis fue superior a placebo, como se muestra en el cuadro 10–2. Un objetivo secundario fue la remisión clínica sostenida sin corticoides en la semana 52,<sup>17</sup> siendo de 35.4, 47.3 y 5.1% de los pacientes tratados con tofacitinib 5 mg, tofacitinib 10 mg y placebo, respectivamente.

Recientemente tenemos los datos del estudio de extensión abierto OCTAVE OPEN,<sup>18</sup> un estudio multicéntrico, abierto y no controlado cuyo objetivo principal es evaluar la seguridad a largo plazo en pacientes que completaron los estudios de inducción y mantenimiento, y en pacientes no respondedores que recibieron el tratamiento de forma abierta. Las tasas de incidencia de reacciones adversas fueron bajas.

Al mes 36, 66.9 y 40.3% mostraron respuesta clínica, 64.6 y 37.1% tuvieron mejoría endoscópica, y 58.9 y 33.7% mantuvieron o alcanzaron la remisión, con tofacitinib 5 y 10 mg cada 12 h, respectivamente. Por tanto, concluyen que tofacitinib tiene un perfil de seguridad aceptable en paciente con CUCI moderada grave. Las tasas estimadas de supervivencia del fármaco son elevadas, siendo de 74% a los dos años y de 55% a los cinco años, con una mediana de supervivencia entre cuatro y seis años.<sup>19</sup>

### Paciente *bionaïve*

En los estudios de inducción,<sup>20</sup> 52% de los pacientes habían fracasado previamente a anti-TNF, 56% por fallo primario, 39% por fallo secundario y 33% habían fracasado a dos o más anti-TNF. Aun así, no se observaron diferencias significativas en paciente *bionaïve* y pacientes con fracaso a anti-TNF. En ambos grupos de tratamiento los pacientes tratados con dosis de 10 mg cada 12 h alcanzaron un mayor porcentaje de remisión clínica y mejoría endoscópica con respecto a placebo en la semana 8.

En el estudio de mantenimiento los pacientes *bionaïve* alcanzaron tasas de respuesta similar en la dosis de 5 y 10 mg con respecto a placebo. Sin embargo, los pacientes que habían recibido previamente anti-TNF tenían mejores tasas de respuesta a dosis de 10 mg cada 12 h, sugiriendo que en este grupo de pacientes se necesitan dosis más altas de tratamiento.

### Calidad de vida

En un análisis *post hoc* el tratamiento con tofacitinib 10 mg dos veces al día mejoró de forma significativa la calidad de vida en la semana 4.<sup>21</sup> Además, en los pacientes que presentaron respuesta clínica en la semana 8 la calidad de vida medida en las semanas 24 y 52 se mantuvo durante el seguimiento tanto en los tratados con 5 mg cada 12 h como en los tratados con 10 mg cada 12 h.

## **Pérdida de respuesta**

En un subanálisis del estudio OCTAVE Open se incluyeron datos de los pacientes que, tras alcanzar la respuesta clínica en la semana 8 con 10 mg cada 12 h de tofacitinib, recibieron 5 mg cada 12 h en el estudio de mantenimiento y perdieron la respuesta clínica alcanzada previamente. En estos pacientes se aumentó la dosis a 10 mg cada 12 h (n = 58) y recuperaron la respuesta y la remisión clínica en 59 y 34% de los casos, respectivamente, a las ocho semanas del incremento de dosis, alcanzando unos porcentajes de 69 y 52%, respectivamente, a los 12 meses.<sup>22</sup> Por tanto, si los pacientes se encuentran en tratamiento de mantenimiento con 5 mg de tofacitinib y pierden respuesta, se podría intensificar nuevamente la dosis a 10 mg cada 12 h.

## **Optimización de tratamiento**

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en la semana 8 en los estudios de inducción<sup>15</sup> recibieron tratamiento con 10 mg de tofacitinib dos veces al día hasta la semana 16. Se objetivó que 53% de los pacientes que no habían tenido respuesta alcanzaron respuesta clínica y 14% remisión clínica. Por tanto, los pacientes que no alcancen respuesta en la semana 8 pueden prolongar la dosis de 10 mg cada 12 h hasta la semana 16. Si al alcanzar la semana 16 no presentan respuesta se aconseja interrumpir el tratamiento.

## **Datos en vida real**

Los datos en vida real son concordantes con los datos de los ensayos pivotaes, aunque en su mayoría se trata de estudios retrospectivos, y necesitamos estudios prospectivos bien diseñados que los corroboren, debiendo destacarse que son cohortes muy refractarias alcanzando igualmente buena respuesta.

El estudio de la cohorte francesa,<sup>23</sup> multicéntrico, retrospectivo y observacional, incluyó 38 pacientes con CUCI refractarios a anti-TNF y vedolizumab, que iniciaron tofacitinib 10 mg dos veces al día, con una mediana de seguimiento de 41 meses. El objetivo principal era evaluar la eficacia en la vida real, observándose en las semanas 24 y 48 remisión clínica sin esteroides de 32 y 34%, respectivamente, y evitándose la colectomía en 70% de los pacientes en un año. El perfil de seguridad fue similar a los estudios pivotaes. En el registro español ENEDA<sup>24</sup> se incluyeron 113 pacientes con CUCI, 100% habían fracasado a anti-TNF, 89% a vedolizumab y 4% a ustekinumab. La respuesta y la remisión en la semana 8 fueron de 60 y 31%, respectivamente. En 40% de los pacientes tuvo que interrumpirse el tratamiento a lo largo del seguimiento. También disponemos de estudios con limitado número de pacientes que demuestran que tofacitinib permite alcanzar la remisión endoscópica.<sup>25</sup>

Existen series de casos que demuestran la eficacia de tofacitinib en CUCI grave refractaria a corticoides y otros biológicos.<sup>26</sup>

## Tofacitinib en enfermedad de Crohn

En un ensayo clínico aleatorizado en fase IIb en el que se incluyeron pacientes con EC a tratamiento con tofacitinib no demostró eficacia.<sup>27,28</sup> Múltiples factores podrían haber contribuido a los resultados negativos de este estudio, incluyendo el diseño y la alta respuesta a placebo. Por el contrario, análisis *post hoc* y estudios observacionales han demostrado respuesta clínica y biológica en pacientes con EC.<sup>29</sup>

## Seguridad

En una revisión sistemática de 82 estudios<sup>30</sup> en los que se incluyeron 66 159 pacientes expuestos a inhibidores de JAK, 87% tratados con tofacitinib, para diferentes enfermedades inmunomediadas, incluyendo EII, se observaron tasas de incidencia de reacciones adversas y reacciones adversas graves de 42.7 por cada 100 personas/año y 10 por cada 100, respectivamente.

En 2012, cuando el tofacitinib recibió la aprobación de la FDA para su uso en artritis reumatoide, se realizó un ensayo clínico fase IIIb–IV debido a un posible incremento del riesgo de cáncer, eventos cardiovasculares e infecciones graves. Así, el estudio ORAL Surveillance<sup>31</sup> incluyó 4 362 pacientes con artritis reumatoide  $\geq 50$  años de edad que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular. Los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metotrexato fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día o un anti-TNF (etanercept o adalimumab). El objetivo principal fue evaluar la seguridad en relación con la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y malignidad. En 2019, durante el ensayo, se observó un aumento significativo del riesgo de embolia pulmonar con la dosis de 10 mg de tofacitinib en comparación con el tratamiento con anti-TNF. Con una mediana de seguimiento de cuatro años, la incidencia de MACE y cáncer fue mayor con ambas dosis de tofacitinib (3.4 y 4.2% respectivamente) que con anti-TNF (2.5%). La eficacia fue similar en los tres grupos. En un análisis *post hoc* se observó que los MACE y los infartos del miocardio se observaron fundamentalmente en los pacientes con historia de enfermedad coronaria o factores de riesgo de MACE de base.<sup>32</sup>

Los datos de seguridad en pacientes con CUCI en tratamiento con tofacitinib se han obtenido fundamentalmente de un análisis *post hoc* del OCTAVE Sustain

y OLE donde se incluyeron 1 157 pacientes con un periodo de seguimiento de 4.4 años.<sup>33</sup>

Con base en los datos se recomienda que los pacientes mayores de 65 años de edad fumadores o exfumadores que presenten factores de riesgo cardiovascular o para el desarrollo de neoplasias no reciban tratamiento con tofacitinib a menos que no pueda utilizarse otra alternativa.

## **Infecciones**

### **Herpes zoster**

El tratamiento con tofacitinib se ha asociado con un mayor riesgo de infección por herpes zoster (HZ) y es dependiente de dosis. Se ha observado<sup>30</sup> un riesgo de HZ elevado (RR 1.57; IC 95% de 1.04 a 2.37).<sup>33</sup> El riesgo es dependiente de dosis, con tasas más altas entre los pacientes que reciben tofacitinib 10 mg dos veces al día.

Disponemos de dos tipos de vacunas frente a HZ: atenuada e inactivada.<sup>34,35</sup>

### **Otras infecciones**

En los ensayos pivotaes no se ha demostrado mayor número de infecciones con respecto a placebo en pacientes con CU, siendo la tasa de incidencia de infecciones graves u oportunistas de 0.2 por 100 pacientes/año (IC 95% de 0.1 a 0.6).<sup>33</sup>

Sin embargo, en pacientes con artritis reumatoide  $\geq$  50 años de edad y con factores de riesgo cardiovascular<sup>31</sup> el riesgo de infecciones graves y de mortalidad por infecciones fue mayor en el grupo de tofacitinib, siendo los principales factores de riesgo la edad mayor de 65 años y la dosis de 10 mg. A raíz de este estudio se recomienda elegir otras alternativas sobre tofacitinib en pacientes mayores de 50 años de edad.<sup>36,37</sup>

### **Parámetros de laboratorio**

En general, los cambios en los parámetros analíticos son leves y reversibles. En el cuadro 10–3 se indican los cambios analíticos más frecuentes y las recomendaciones de seguimiento tras el inicio de tofacitinib.<sup>38</sup>

### **Eventos tromboembólicos**

Tofacitinib se puede asociar a mayor riesgo de eventos tromboembólicos, por lo que se recomienda utilizar la dosis efectiva más baja posible.

**Cuadro 10–3. Principales cambios analíticos y recomendaciones de seguimiento**

Parámetro de laboratorio	Recomendación de seguimiento
Colesterol total, HDL y LDL	De cuatro a ocho semanas tras el inicio y posteriormente cada seis meses
Hemoglobina, leucocitos, plaquetas	Basal, de cuatro a ocho semanas tras el inicio y cada tres meses
Creatinina sérica	Basal y cada 12 meses
Creatincinasa	Basal y cada tres meses
Transaminasas	Basal, de cuatro a ocho semanas tras el inicio y cada tres meses

Adaptada de Sedano *et al.*<sup>38</sup>

En 2019 la FDA y la EMA comunicaron la primera alerta sanitaria para tofacitinib con respecto al tromboembolismo venoso (TEV),<sup>39,40</sup> tras observar que los pacientes  $\geq 50$  años de edad y al menos un factor de riesgo cardiovascular tenían cinco veces más riesgo de tromboembolismo pulmonar y muerte cuando estaban con tofacitinib 10 mg dos veces al día, en comparación con anti-TNF. Tras estos hallazgos la FDA y la EMA no aprobaron el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día para los pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriásica, y esta dosis sólo está aprobada en pacientes con CU.

Un metaanálisis<sup>41</sup> de diferentes inhibidores de JAK en diversas enfermedades inmunomediadas incluyó 6 542 pacientes expuestos a inhibidores de JAK en comparación con 1 578 expuestos a placebo. En este estudio se observó una tasa de incidencia de 0.23 eventos/100 pacientes/año en los tratados con inhibidores de JAK frente a una tasa de incidencia de 0.25 eventos/100 pacientes/año en los tratados con placebo. Estos datos deben interpretarse con cautela, y debería tenerse en cuenta que la mayoría de los eventos tromboembólicos suceden después de una exposición prolongada al fármaco.

Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de TEV debido a la hipercoagulabilidad asociada con inflamación. En un análisis *post hoc*<sup>42</sup> se observó que de los 1 157 pacientes con CUCI que recibieron al menos una dosis de tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día, la tasa de incidencia de trombosis venosa profunda fue de 0.04 eventos/100 pacientes/año de exposición y para embolismo pulmonar fue de 0.16. Todos estos eventos ocurrieron en pacientes mayores de 50 años de edad que estaban recibiendo tofacitinib 10 mg dos veces al día y tenía al menos un factor de riesgo de tromboembolismo.

### Neoplasias

No tenemos evidencia de que el uso de tofacitinib incremente el riesgo de neoplasias.

En una revisión sistemática<sup>30</sup> en la que se incluyeron 66 159 pacientes con diferentes enfermedades inmunomediadas tratados con diferentes inhibidores de JAK se observó que el riesgo de cáncer de piel no melanoma y otros tumores fue bajo, con una tasa de incidencia de 0.51 por 100 pacientes/año y de 0.75 por 100 pacientes/año, respectivamente.

En el ensayo clínico ORAL Surveillance<sup>31</sup> también se evaluó el riesgo de cáncer de piel no melanoma y otras neoplasias. El riesgo de neoplasias fue similar en pacientes en tratamiento con tofacitinib 5 mg o 10 mg cada 12 h, siendo de 1.47 (IC 95% de 1.00 a 2.18) y 1.48 (IC 95% de 1.00 a 2.19), respectivamente. En el análisis de seguridad de los estudios OCTAVE<sup>33</sup> se observó una tasa de incidencia de 0.7 por 100 pacientes/año.

### **Embarazo, lactancia y espermatogénesis masculina**

Aunque disponemos de poca evidencia en personas, los estudios en animales muestran que tofacitinib es feticida y teratógeno durante el embarazo;<sup>43,44</sup> por esta razón se sugiere retirarlo entre cuatro y seis semanas antes de la concepción, durante el embarazo y la lactancia.

Estudios previos en artritis reumatoide, artritis psoriásica y psoriasis, con limitado número de embarazadas en tratamiento con tofacitinib previamente o durante la concepción, no han demostrado mayor riesgo con respecto a la población general.<sup>45,46</sup> En EII la evidencia es muy limitada; Mahadevan<sup>47</sup> recopiló los datos de 11 mujeres con CUCI en tratamiento con tofacitinib 5 o 10 mg previamente o durante la concepción, sin observarse más riesgo que en la población general.

No disponemos de estudios en personas sobre la lactancia en pacientes tratadas con moléculas pequeñas; sin embargo, estudios en animales indican que tofacitinib podría estar presente en la leche materna, por lo que lo recomendado es evitar la lactancia al menos 18 h tras la toma de tofacitinib.<sup>46</sup>

No se ha relacionado el tratamiento con tofacitinib con infertilidad o disminución de la calidad o la motilidad de los espermatozoides.<sup>44,46</sup>

### **Mortalidad**

En el análisis de seguridad poscomercialización del ensayo en artritis reumatoide<sup>31</sup> se observó tres veces más riesgo de mortalidad de los pacientes tratados con tofacitinib 10 mg cada 12 h con respecto a los tratados con anti-TNF. Este riesgo se relacionó con infecciones, enfermedades cardiovasculares y neoplasias.

## **OTRAS MOLÉCULAS INHIBIDORAS DE JAK**

Entre las moléculas inhibidoras de JAK únicamente tofacitinib se encuentra aprobada para el tratamiento de la CUCI. Esta primera generación de moléculas

no selectivas inhibitoras de JAK ha demostrado gran eficacia en el control de la actividad de la EII, pero su uso y dosificación se han visto limitados debido a la existencia de alertas de seguridad en cierto perfil de pacientes. Con el objetivo de mejorar la seguridad de este grupo terapéutico se ha desarrollado la segunda generación de moléculas inhibitoras de JAK con alta selectividad. Dos moléculas pertenecientes a esta segunda generación, filgotinib y upadacitinib, se encuentran en fase de desarrollo, con resultados prometedores en EII, siendo esperable su próxima aprobación.

## **Upadacitinib**

### **En colitis ulcerosa crónica idiopática**

Upadacitinib se trata de un inhibidor selectivo de JAK1. Actualmente se encuentra aprobado su uso en artritis reumatoide y CUCI. En CUCI se encuentra en desarrollo dentro del programa U-ACHIEVE (NCT02819635) y U-ACCOMPLISH (NCT03653026), que consta de un estudio fase IIb seguido de dos estudios fase III. En el ensayo fase IIb se incluyeron 250 pacientes con CUCI moderada-grave con intolerancia o fallo a inmunosupresores u otros biológicos. Como dato de interés destaca que 73.2% de los pacientes (183/250) habían recibido previamente un anti-TNF y 46.8% (117/250) habían estado expuestos a vedolizumab. En este estudio se ha analizado la eficacia durante la inducción a las ocho semanas aleatorizando a los pacientes a recibir placebo o upadacitinib a diferentes dosis (7, 5, 15, 30 y 45 mg). La remisión clínica con upadacitinib fue significativamente superior en el grupo de 15 mg (14.3%;  $p = 0.013$ ), 30 mg (13.5%;  $p = 0.011$ ) y 45 mg (19.6%;  $p = 0.002$ ) en comparación con el grupo placebo (0%). En cuanto a la mejoría endoscópica, definida como un índice Mayo endoscópico  $\leq 1$ , las diferencias fueron estadísticamente significativas frente a placebo en todos los grupos de tratamiento: 7.5 mg (14.9%;  $p = 0.033$ ), 15 mg (30.6%;  $p < 0.001$ ), 30 mg (26.9%;  $p < 0.001$ ) y 45 mg (35.7%;  $p < 0.001$ ), en comparación con 2.2% en el grupo placebo. En este estudio se notificó la existencia de una trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar en un paciente perteneciente al grupo de dosis de 45 mg de upadacitinib.<sup>48</sup> En los estudios en fase III se está evaluando la eficacia en inducción y mantenimiento, y se está realizando un estudio de extensión a largo plazo hasta cinco años que en la actualidad está en fase de reclutamiento (NCT03006068). Los resultados del estudio fase III de inducción U-ACCOMPLISH aún no han sido publicados, pero sí comunicados en congreso. En este estudio 522 pacientes fueron aleatorizados a recibir upadacitinib 45 mg al día vs. placebo. En la semana 8 el grupo tratado con upadacitinib obtuvo frente a placebo significativamente mayores tasas de remisión clínica (33.5 vs. 4.1%,

$p < 0.001$ ), respuesta clínica (74.5 vs. 25.4%,  $p < 0.001$ ) y remisión endoscópica (18.2 vs. 1.7%,  $p < 0.001$ ). Cabe destacar que en la semana 2 las diferencias en ambos grupos en cuanto a la respuesta clínica ya fueron significativas (63.3 vs. 25.9%,  $p < 0.001$ ), lo que hace sugerir un rápido inicio de acción de upadacitinib. En 3.2 y 4.5% de los pacientes de los grupos tratados con upadacitinib y placebo, respectivamente, se presentaron acontecimientos adversos graves, observándose tasas similares de infecciones graves en ambos grupos (0.6%). No se notificaron eventos adversos cardiovasculares mayores.<sup>49</sup>

En resumen, en CUCI los datos disponibles con upadacitinib son prometedores en cuanto a la inducción de la remisión y mantenimiento de respuesta, pero a largo plazo estamos pendientes de evaluar si su alta selectividad se traduce en un mejor perfil de seguridad que tofacitinib.

## En enfermedad de Crohn

La eficacia de upadacitinib en EC fue evaluada en el ensayo fase II CELEST (NCT02365649). Se incluyeron 220 pacientes con EC moderada-grave con respuesta insuficiente o intolerancia a inmunosupresores u otros biológicos que fueron aleatorizados a recibir 3, 6, 12 o 24 mg de upadacitinib dos veces al día, 24 mg de upadacitinib una vez al día o placebo. 96% de los pacientes incluidos habían recibido previamente tratamiento con al menos un anti-TNF. El objetivo primario fue la remisión clínica en la semana 16, que fue de 13, 27, 11, 22 y 14% en el grupo de 3, 6, 12, 24 mg dos veces al día y 24 mg una vez al día, respectivamente, frente a 11% de los pacientes que recibieron placebo. El efecto sobre la remisión clínica en la EC, por lo tanto, no fue significativo, excepto para la dosis de 6 mg, pero sólo 37 pacientes fueron tratados con esta dosis. La relación dosis-respuesta en cuanto a la remisión clínica no fue significativa. En los grupos de dosis de 24 mg de upadacitinib una o dos veces al día, 14 y 22% de los pacientes, respectivamente, presentaron remisión endoscópica ( $\text{SES-CD} \leq 4$  y una reducción  $\geq 2$  puntos con respecto al basal, con ninguna subpuntuación  $> 1$ ) en comparación con 0% en el grupo placebo ( $p < 0.05$ ). Los pacientes que respondieron a la inducción continuaron el mantenimiento hasta la semana 52 con respuestas clínicas y endoscópicas mantenidas. Durante el periodo de inducción los pacientes de los grupos de upadacitinib tuvieron una mayor incidencia de infecciones frente al grupo placebo, desarrollando una infección grave 5% de los pacientes tratados con upadacitinib frente a 0% del grupo placebo.<sup>50</sup> Actualmente se está llevando a cabo un estudio de extensión fase II abierto para evaluar la eficacia y la seguridad de upadacitinib a cinco años en pacientes con EC (NCT02782663), y paralelamente se están realizando dos estudios fase III en inducción (NCT03345836 y NCT03345849) y uno fase III en mantenimiento a largo plazo (NCT03345823) con upadacitinib en pacientes con EC moderada-grave.

En resumen, los estudios fase III en EC están en fase de desarrollo, pero los datos obtenidos en fases previas hasta el momento hacen menos prometedores los resultados de este fármaco en EC que en CUCI.

## **Filgotinib**

### **En colitis ulcerosa crónica idiopática**

Filgotinib es también un inhibidor selectivo de JAK1. Su eficacia se ha evaluado en tres ensayos clínicos fase IIB/III dentro del programa SELECTION (NCT02914522), que incluyó dos estudios de inducción (A y B) y uno de mantenimiento. En el estudio de inducción A se incluyeron 659 pacientes vírgenes a tratamiento biológico y en el estudio de inducción B fueron incluidos 689 pacientes con tratamiento previo con anti-TNF o vedolizumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir filgotinib 100 mg, 200 mg o placebo una vez al día. Como objetivo principal se evaluó la remisión clínica a las 10 semanas de tratamiento alcanzándose en 26 y 11.5% con 200 mg de filgotinib en pacientes vírgenes o refractarios a otros biológicos, respectivamente. La remisión clínica no fue significativa frente a placebo con la dosis de 100 mg de filgotinib durante la inducción, pero sí en la semana 58. Durante el mantenimiento la tasa de remisión clínica en la semana 58 fue significativamente superior a placebo, 24 vs. 13.5% ( $p = 0.042$ ) con la dosis de filgotinib de 100 mg y 37.2 vs. 11.2% ( $p < 0.0001$ ) con la dosis de filgotinib de 200 mg. La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los diferentes grupos de tratamiento, ocurriendo en 5% de los pacientes con la dosis de filgotinib 100 mg, 4.3% de los pacientes con la dosis de 200 mg y 4.7% de los pacientes que recibieron placebo.<sup>51</sup> En la actualidad dentro del programa SELECTION está en desarrollo un estudio fase III en mantenimiento a largo plazo (NCT02914535) con filgotinib en pacientes con CUCI.

En resumen, los resultados del estudio IIB/III ya publicados indican que filgotinib 200 mg puede ser una opción plausible en un futuro próximo para inducir y mantener la remisión clínica en pacientes con CUCI moderada-grave.

### **En enfermedad de Crohn**

La eficacia de filgotinib en EC ha sido evaluada en un estudio fase II aleatorizado doble ciego controlado con placebo, FITZROY. En este ensayo los pacientes con EC moderada-grave fueron aleatorizados a recibir filgotinib 200 mg una vez al día o placebo durante 10 semanas, y en función de la respuesta eran de nuevo aleatorizados a recibir filgotinib 200 mg, 100 mg o placebo durante 10 semanas más. La remisión clínica en la semana 10 fue significativamente superior en el

grupo de filgotinib 200 mg con respecto a placebo (47 vs. 23%;  $p = 0.0077$ ). Al subdividir los pacientes en función de la exposición previa a biológicos, los pacientes vírgenes a anti-TNF obtuvieron una mayor tasa de remisión clínica (60%) que los pacientes con fallo previo a anti-TNF (37%). Una mayor proporción de pacientes tratados con filgotinib alcanzaron una respuesta endoscópica y remisión endoscópica en la semana 10, pero las diferencias frente al grupo placebo no alcanzaron la significación estadística ( $p > 0.05$ ).

En términos de seguridad, durante las 20 semanas del estudio se notificaron 9% de eventos graves en el grupo de filgotinib frente a 4% en el grupo placebo ocurriendo infecciones serias en 3% de los pacientes en el grupo de filgotinib frente a 0% en el grupo placebo.<sup>52</sup>

En estudios con filgotinib en modelos animales se observó una disminución de la fertilidad y una alteración de la espermatogénesis y atrofia testicular. Estos efectos se están investigando en estudios en curso en varones humanos con EII moderada-grave (MANTA; NCT NCT03201445).

En la actualidad se están llevando a cabo los ensayos clínicos fase III de inducción y mantenimiento con filgotinib en EC: DIVERSITY (NCT02914561; NCT02914600), y también paralelamente se está realizando un ensayo clínico fase II con el objetivo de evaluar la eficacia de filgotinib en EC con enfermedad perianal (NCT03077412).

## Otros inhibidores de JAK

Otras moléculas inhibitoras de JAK se encuentran en diferentes fases de desarrollo.

### SHR0302

Se trata de una nueva molécula inhibidora selectiva de JAK1. Se están realizando estudios fase 2 con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia del SHR0302 en pacientes con CUCI activa moderada-grave (NCT03675477; AMBER2) y EC moderada-grave (NCT03677648). Los resultados aún no han sido publicados, pero sí se han comunicado los resultados iniciales del AMBER2. Se trata de un estudio de inducción a ocho semanas seguido de un periodo de extensión de ocho semanas en el que se incluyeron 164 pacientes con CUCI moderada-grave. Se alcanzó una respuesta clínica estadísticamente significativa en la semana 8 en todos los brazos de tratamiento: 8 mg/día (46.3%), 4 mg dos veces al día (46.3%) y 4 mg/día (43.9%) en comparación con placebo (26.8%). En noviembre de 2021 se ha iniciado el reclutamiento del estudio fase III con SHR0302 en pacientes con CUCI moderada-grave (NCT05181137). En EC el NCT03677648 es un estudio

en fase 2 con una fase de tratamiento de 12 semanas y una fase de extensión de 12 semanas. Actualmente no hay datos comunicados sobre la seguridad y la eficacia del SHR0302 en la EC, y no se ha registrado ningún ensayo en fase III en este grupo de pacientes.

### **Deucravacitinib (BMS-986165)**

Se trata de un inhibidor selectivo de TYK2. Se han realizado dos estudios fase II en CUCI moderada-grave y un estudio fase II en EC moderada grave. Se han comunicado los resultados en formato *abstract* del ensayo LATTICE-UC (NCT03934216), en el que pacientes con CUCI moderada grave fueron aleatorizados a recibir 6 mg de deucravacitinib dos veces al día o placebo. En la semana 12 no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con deucravacitinib vs. placebo en cuanto al objetivo primario de remisión clínica (16.3 vs. 14.8%;  $p = 0.59$ ) ni en el objetivo secundario de respuesta endoscópica (27.9 vs. 19.3%;  $p = 0.88$ ).<sup>53</sup>

### **OST-122 (Oncostellae SL)**

Se trata de un inhibidor oral de JAK3/Tyk2/Ark5 selectivo intestinal. Ha presentado una buena tolerancia en un estudio fase 1 en voluntarios sanos, y ha demostrado estabilidad a lo largo del tránsito gastrointestinal sin detección de niveles plasmáticos significativos. Este perfil selectivo intestinal podría reducir el riesgo de toxicidades sistémicas inherentes a otros inhibidores de JAK. En la actualidad está en fase de reclutamiento un estudio fase Ib/IIa (NCT04353791) aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para evaluar la seguridad, farmacocinética y eficacia de OST-122 durante 28 días en 32 pacientes con CUCI moderada-grave. No se han comunicado hasta el momento resultados de este estudio.

## **MOLÉCULAS PEQUEÑAS NO INHIBIDAS DE JAK**

### **Inhibidores de la esfingosina-1-fosfato**

El fármaco con mayor evidencia en la actualidad y más prometedor de este grupo es ozanimod, un agonista S1PR1 y S1PR5 que ha demostrado su eficacia en la esclerosis múltiple, en la que se emplea mucho en la actualidad. En mayo de 2021 este fármaco fue aprobado por la FDA en la indicación de CUCI activa moderada-grave. Los resultados del ensayo clínico TOUCHSTONE, en el que 197 pacientes con CUCI activa moderada-grave recibieron 1 mg o 0.5 mg del fármaco,

mostraron unas tasas de remisión a las ocho semanas de 16 y 14%, respectivamente, en comparación con placebo (6%,  $p = 0.048$ ), observándose también diferencias significativas en la respuesta clínica y en la curación mucosa. A las 32 semanas las tasas de remisión y respuesta clínica, curación mucosa y curación histológica fueron significativamente superiores con cualquiera de las dos dosis de ozanimod respecto a placebo. Los efectos adversos más frecuentes fueron la anemia y la cefalea.<sup>54</sup> En el estudio de extensión se observaron altas tasas de respuesta y remisión clínica, mejoría endoscópica y remisión histológica, sin efectos adversos destacables.<sup>55</sup>

Posteriormente se publicó el ensayo fase III, multicéntrico y doble ciego, que durante 10 semanas de inducción comparaba 1 mg de ozanimod o placebo en una cohorte, y un brazo abierto de fármaco en otra cohorte. En la semana 10 los pacientes respondedores se asignaban de nuevo para recibir ozanimod o placebo hasta la semana 52. En el periodo de inducción se incluyeron 645 pacientes en la cohorte 1 y 367 en la cohorte 2; en el periodo de mantenimiento se incluyeron un total de 457 pacientes.

La incidencia de remisión clínica fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron ozanimod que entre los que recibieron placebo, tanto durante la inducción (18.4% frente a 6.0%,  $P < 0.001$ ) como durante el mantenimiento (37.0% frente a 18.5% [entre los pacientes con respuesta en la semana 10],  $P < 0.001$ ). La incidencia de respuesta clínica también fue significativamente mayor con ozanimod que con placebo durante la inducción (47.8% frente a 25.9%,  $P < 0.001$ ) y el mantenimiento (60.0% frente a 41.0%,  $P < 0.001$ ). La incidencia de infección (de cualquier gravedad) con ozanimod fue similar a la del placebo durante la inducción y superior a la del placebo durante el mantenimiento. Se produjeron infecciones graves en menos de 2% de los pacientes de cada grupo durante el ensayo de 52 semanas. Los niveles elevados de aminotransferasa hepática fueron más frecuentes con ozanimod.<sup>56</sup>

Apenas se han publicado series de vida real; recientemente se ha referido la experiencia de la Universidad de Chicago en 26 pacientes con CUCI. En la semana 2 la mitad de los participantes mostraron una respuesta clínica, un tercio estaban en remisión, mientras que una cuarta parte lograron una remisión sin corticosteroides. En la semana 4 se observó una tendencia similar, con 50% de respuesta clínica, 23% de remisión y 18% de remisión sin corticoides. En la semana 10 las tasas correspondientes eran de 53, 29 y 24%, respectivamente. De los siete pacientes que notificaron acontecimientos adversos, cinco (gastroenteritis aguda, fatiga, náuseas, alteración hepática leve, dolor torácico) se resolvieron o siguieron siendo leves, y no requirieron la interrupción de ozanimod. Un paciente que desarrolló urgencia hipertensiva requirió la interrupción de ozanimod. Un paciente que informó de fatiga y dolor de cabeza mejoró los síntomas al suspender el tratamiento con ozanimod.<sup>57</sup>

En EC ozanimod se investigó en un ensayo de fase II prospectivo no controlado y ciego, STEPSTONE, que incluía a 69 pacientes con EC moderada-grave. Los pacientes recibieron una dosis escalada de tratamiento durante una semana para alcanzar un nivel de dosis de ozanimod 1 mg una vez al día. En la semana 12, 23.2% (IC 95% de 13.9 a 34.9) tenían respuesta endoscópica 10.1% (IC 95% de 4.2 a 19.8) tenían remisión endoscópica, 56.5% (IC 95% de 44.0 a 68.4) tuvieron una respuesta clínica y 39.1% (IC 95% de 27.6 a 51.6) tuvieron una remisión clínica. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes fueron las complicaciones de la EC (9%) y los abscesos abdominales (3%). La ausencia de grupo control hace ser cauto con las conclusiones.<sup>58</sup> Actualmente se están realizando un ensayo clínico de fase III y un ensayo abierto de eficacia y seguridad a largo plazo.

También se han publicado datos con etrasimod (agonista S1P1, 4 y 5). En un estudio en 156 pacientes la dosis de 2 mg/día resultó más eficaz que el placebo para alcanzar la respuesta clínica y endoscópica; así, en la semana 12 la mejoría clínica fue mayor en los pacientes tratados con 2 mg de etrasimod en comparación con placebo (diferencia 0.99 puntos; IC 90% de 0.30 a 1.68), así como la mejora endoscópica (41.8 frente a 17.8% del placebo;  $p = 0.003$ ).<sup>59</sup> En el estudio de extensión en 112 pacientes con esa misma dosis, al final del tratamiento 64% de los pacientes cumplían los criterios de respuesta clínica, 33% de remisión clínica y 43% de mejoría endoscópica. La respuesta clínica, la remisión clínica o la mejoría endoscópica de la semana 12 se mantuvieron hasta el final del tratamiento en 85, 60 o 69% de los pacientes, respectivamente. La remisión clínica sin esteroides se produjo en 22% de los pacientes en general. No se observaron nuevos efectos adversos graves.<sup>60</sup>

La modulación del receptor S1P constituye una nueva y atractiva diana terapéutica. Si se confirma su buen perfil de seguridad, podría esperarse que estos fármacos se aprobasen próximamente para el tratamiento de la CUCI.

## Otros mecanismos de acción

Existen otros fármacos de moléculas pequeñas que en un principio parecían muy esperanzadores, pero que finalmente no han continuado su desarrollo por distintas razones. Por ejemplo, el apremilast, una molécula pequeña que se administra por vía oral y que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE4), que se emplea en la artritis psoriásica y la enfermedad de Behçet. En CUCI, en un ensayo doble ciego aleatorizado con placebo a las 12 semanas, los pacientes tratados con 30 mg de apremilast mostraron una mayor tasa de remisión clínica, definida como una puntuación total de Mayo de 2 sin puntuación individual  $> 1$ , que los pacientes tratados con placebo (31.6 frente a 12.1% en el grupo de placebo,  $p = 0.01$ ). Sorprendente-

mente, 40 mg de apremilast no alcanzaron significación estadística (21.8 frente a 12.1% de placebo,  $p = 0.27$ ). No se siguió su desarrollo en esta patología.<sup>61</sup>

El mongersen es un oligonucleótido antisentido frente al RNA mensajero de la proteína SMAD7 de forma que conseguiría revertir el bloqueo de TGF- $\beta$ 1. El fármaco se administra por vía oral y con una galénica que permite su liberación en la región ileocecal, de forma que su efecto es tópico, detectándose niveles en sangre de forma excepcional. Tras un primer estudio fase II en EC con resultados muy prometedores, con tasas de remisión superiores a lo descrito hasta la actualidad de 60%.<sup>62</sup> Sin embargo, el estudio posterior fase III se interrumpió prematuramente después de que 78.6% (551/701) de los pacientes lo completaran, ya que la tasa de remisión clínica a las 12 semanas fue similar entre mongersen y placebo (22.8 frente a 25.0%,  $p = 0.621$ ). El desarrollo de mongersen fue definitivamente detenido.<sup>63</sup>

Muchas otras familias de moléculas pequeñas están desarrollándose y ya se han presentado resultados preliminares en congresos; algunos son IMU-838 (inhibidor selectivo de la enzima humana dihidroorotato deshidrogenasa), antirretrovirales empleados en VIH como ABX464 o BT-11 (una pequeña molécula de administración oral, restringida al intestino y primera en su clase que se dirige a la vía de la lantonina sintetasa *C-like 2* [LANCL2] y a los mecanismos inmunometabólicos). Sin duda en los próximos años tendremos sus resultados para ver si los podremos emplear en enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>64</sup>

## CONCLUSIONES Y VISIÓN FUTURA

Las moléculas pequeñas llegarán a ocupar una parte aún mayor de los tratamientos farmacológicos de la EII a medida que se sigan publicando pruebas de su eficacia. La ausencia de inmunogenicidad, la comodidad de un compuesto administrado por vía oral y el rápido inicio de acción justifican su uso creciente en el tratamiento de los pacientes con CUCI y EC.

No obstante, el lugar que ocupan las moléculas pequeñas en la vía terapéutica merece ser mejor definido. Si los ensayos controlados con placebo siguen siendo el patrón oro desde el punto de vista de las agencias sanitarias, sólo se añadirá otro fármaco autorizado a la ya abundante lista de opciones terapéuticas y dejará de ser un tema candente. La comparación de las nuevas moléculas pequeñas con el arsenal actual debe ser ahora la prioridad para que los médicos puedan dar el mejor tratamiento a sus pacientes.

Además, si la estrategia *step-up* sigue siendo la norma de tratamiento, podría considerarse una estrategia *top-down* en los pacientes con enfermedad grave y con factores de mal pronóstico, que podrían ser tratados con moléculas pequeñas como primera opción.

En la actualidad las moléculas pequeñas no pueden considerarse una panacea, como demuestran las tasas medias de remisión de 40% observadas en los ensayos clínicos, pero su pleno potencial no se percibirá hasta dentro de años, con la acumulación de datos del mundo real. No obstante, la evaluación será probablemente más compleja y difícil porque existen dudas sobre la adherencia, sobre si son costo-eficaces, las comentadas dudas en seguridad y si será posible su combinación junto a biológicos, que esperemos se puedan resolver en un futuro cercano.

## REFERENCIAS

1. **Gomollón F, Hinojosa J, Gasull M:** *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 4º ed. España, 2018.
2. **De Souza HSP, Fiocchi C:** Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(1):13–27.
3. **Molodecky N, Soon I, Rabi D, Ghali W, Ferris M et al.:** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142(1).
4. **Sandborn WJ, Hanauer SB:** Antitumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results, and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5(2):119–133.
5. **Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F et al.:** Short- and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48(8):839–851.
6. **Iborra M, Beltrán B, Fernández CA, Iglesias FE, Navarro P et al.:** Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(6):1017–1030.
7. **Morrow T, Felcone LH:** Defining the difference: what makes biologics unique. *Biotechnol Healthc* 2004;1(4):24–29.
8. **Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP et al.:** ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohn's Colitis* 2020;14(1):4–22.
9. **Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M et al.:** ECCO guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2022;16(1):2–17.
10. **Vande CN, Herfarth H, Katz J, Falck YY, Singh S:** American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017;153(3):835–857.e6.
11. **Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ et al.:** Innovations in oral therapies for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2019;79(12):1321–1335.
12. **Ficha técnica XELJANZ 5 MG comprimidos recubiertos con película.** [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT\\_1171178003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html).
13. **López SA, Esplugues JV, Domènech E:** Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(1):39–48.
14. **Sandborn W, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C et al.:** Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2012;367(7):70–71.
15. **Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S et al.:** Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2017;376(18):1723–1736.
16. **Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W et al.:** Tofacitinib induction

- therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(1):139–147.
17. **Vavricka SR, Greuter T, Cohen BL, Reinisch W, Steinwurz F et al.**: Corticosteroid-free efficacy and safety outcomes in patients receiving tofacitinib in the OCTAVE Sustain maintenance study. *Therap Adv Gastroenterol* 2022;15:17562848221090834.
  18. **Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV et al.**: Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(4):464–478.
  19. **Sandborn WJ, Peyrin BL, Sharara AI, Su C, Modesto I et al.**: Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(3):591–601.e8.
  20. **Panaccione R, Abreu MT, Lazariciu I, Mundayat R, Lawendy N et al.**: Persistence of treatment in patients with ulcerative colitis who responded to tofacitinib therapy: data from the open-label, long-term extension study, OCTAVE open. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;55(12).
  21. **Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C et al.**: Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in phase 3 randomized controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis* 2018;12(2):145–156.
  22. **Panés J, Vermeire S, Dubinsky MC, Loftus EV, Lawendy N et al.**: Efficacy and safety of tofacitinib re-treatment for ulcerative colitis after treatment interruption: results from the OCTAVE clinical trials. *J Crohns Colitis* 2021;15(11):1852–1863.
  23. **Lair ML, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X et al.**: Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2020;52(3):268–273.
  24. **Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro de Acosta M et al.**: Tofacitinib in ulcerative colitis: real-world evidence from the ENEIDA registry. *J Crohns Colitis* 2021;15(1):35–42.
  25. **Straatmijer T, van Gennep S, Duijvestein M, Ponsioen CIJ, Gecse KB et al.**: Real-world clinical and endoscopic outcomes after one year tofacitinib treatment in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2021;1288–1297.
  26. **Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JI, Kinnucan JAR et al.**: Efficacy of induction therapy with high-intensity tofacitinib in 4 patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(5):988–990.e1.
  27. **Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W et al.**: A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, inpatients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(9).
  28. **Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S et al.**: Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomized placebo-controlled trials. *Gut* 2017;66(6):1049–1059.
  29. **Fenster M, Alayo QA, Khatiwada A, Wang W, Dimopoulos C et al.**: Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in Crohn's disease and IBD-U: a multicenter study from the TROPIC Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(10):2207–2209.e3.
  30. **Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin BL**: Safety of Janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158(6):1554–1573.e12.
  31. **Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R et al.**: Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022;386(4):316–326.
  32. *Risk factors for major adverse cardiovascular events in patients aged ≥ 50 years with RA and*

- ≥ 1 additional cardiovascular risk factor: results from a phase 3b/4 randomized safety study of tofacitinib vs. TNF inhibitors. ACR Meeting Abstracts [Internet]. <https://acrabstracts.org/abstract/risk-factors-for-major-adverse-cardiovascular-events-in-patients-aged-≥50-years-with-RA-and-≥1-additional-cardiovascular-risk-factor-results-from-a-phase-3b-4-randomized-safety-stud/>.
33. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C *et al.*: Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(8):1541–1550.
  34. Guillo L, Rabaud C, Choy EH, D'Amico F, Danese S *et al.*: Herpes zoster and vaccination strategies in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20(3):481–490.
  35. Ferreiro IR, Piqueras M, Ricart E, Robles LS, Andreu MR *et al.*: Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la importancia, el cribado y la vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2022;36.
  37. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf).
  38. Sedano R, Ma C, Jairath V, Feagan B: Janus kinase inhibitors for the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2022;18(1):14–27.
  39. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dosetofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr>. 2019.
  40. <https://www.ema.europa.eu/en/news/increased-risk-blood-clots-lungs-death-higher-dose-xeljanz-tofacitinib-rheumatoid-arthritis>.
  41. Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S *et al.*: Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: a meta-analysis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(5):779–788.
  42. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C *et al.*: Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50(10):1068–1076.
  43. Pfizer Inc.: *Xeljanz prescribing information*. 2016. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959>.
  44. Pfizer Inc.: *Xeljanz full prescribing information 2019* (updated 7/2019). <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=959#data>.
  45. Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V *et al.*: Pregnancy outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf* 2016;39(8):755–762.
  46. Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C *et al.*: Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156(5):1508–1524.
  47. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV *et al.*: Outcomes of pregnancies with maternal/paternal exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(12):2494–2500.
  48. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G *et al.*: Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(8):2139–2149.e14.
  49. Vermeire S, Danese S, Zhou W, Pangan A, Greenbloom S *et al.*: OP23 efficacy and safety of upadacitinib as induction therapy in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase 3 U-ACCOMPLISH study. *J Crohn's Colitis* 2021;15(Suppl

- 1):S021–S022.
50. **Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Peyrin BL, van Assche G et al.**: Efficacy and safety of upadacitinib in a randomized trial of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2020;158(8):2123–2138.e8.
  51. **Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S et al.**: Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2021;397(10292):2372–2384.
  52. **Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X et al.**: Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2017;389(10066):266–275.
  53. European Crohn's and Colitis Organization ECCO: *DOP42 efficacy and safety of deucravacitinib, an oral, selective tyrosine kinase 2 inhibitor, in patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: 12-week results from the phase 2 LATTICE-UC.*
  54. **Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S et al.**: Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016;374(18):1754–1762.
  55. **Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer S, Vermeire S, Ghosh S et al.**: Long-term efficacy and safety of ozanimod in moderately to severely active ulcerative colitis: results from the open-label extension of the randomized, phase 2 TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis* 2021;15(7):1120–1129.
  56. **Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I et al.**: Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021;385(14):1280–1291.
  57. **Cohen NA, Choi D, Choden T, Cleveland NK, Cohen RD et al.**: Ozanimod in the treatment of ulcerative colitis: initial real-world data from a large tertiary center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;S1542–3565(22):00310–X.
  58. **Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S, Wolf DC, Liu WJ et al.**: Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn's disease: a single-arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(9):819–828.
  59. **Sandborn WJ, Peyrin BL, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S et al.**: Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2020;158(3):550–561.
  60. **Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin BL, Zhang J et al.**: Long-term safety and efficacy of etrasimod for ulcerative colitis: results from the open-label extension of the OASIS study. *J Crohns Colitis* 2021;15(6):950–959.
  61. **Danese S, Neurath MF, Kopoň A, Zakko SF, Simmons TC et al.**: Effects of apremilast, an oral inhibitor of phosphodiesterase 4, in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(11):2526–2534.e9.
  62. **Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC et al.**: Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med* 2015;372(12):1104–1113.
  63. **Sands BE, Feagan BG, Sandborn WJ, Schreiber S, Peyrin BL et al.**: Mongersen (GED-0301) for active Crohn's disease: results of a phase 3 study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(5):738–745.
  64. **Ben Ghezala I, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M**: Small molecule drugs in inflammatory bowel diseases. *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(7):637.

---

## Papel de los moduladores de los receptores de esfingosina en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Miriam Bragado Pascual, Ignacio Marín Jiménez*

### INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias del tracto digestivo caracterizadas por respuestas inmunitarias inadecuadas y mantenidas en el tiempo.<sup>1,2</sup> A medida que se desarrolló una mayor comprensión de la patología inmunitaria subyacente a estas enfermedades el tratamiento evolucionó hacia un enfoque más específico, con terapias dirigidas a moléculas proinflamatorias como citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF], interleucinas IL-12/IL-23) u otros procesos biológicos conocidos por contribuir a la patología de la enfermedad, como el tráfico de linfocitos.<sup>3</sup>

Aunque estas terapias de relevancia biológica han añadido un valor considerable al tratamiento de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), no son eficaces en todos los pacientes, o pueden perder eficacia con el uso a largo plazo, además de que algunas de ellas se han asociado con un aumento del riesgo de infecciones, cánceres y otros efectos secundarios.<sup>4</sup>

Además, el tamaño de las moléculas de los principales fármacos impide el uso de la vía oral para su administración, y los costos asociados con su síntesis y uso son considerables.

Sin embargo, ya existen algunos fármacos de moléculas pequeñas, como la utilizada en el tratamiento de la colitis ulcerosa, un inhibidor de la Janus-cinasa (tofacitinib), aunque se ha relacionado con importantes eventos adversos, incluyendo infecciones y eventos tromboembólicos. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de encontrar nuevos tratamientos orales para la enfermedad inflamato-

ria intestinal que sean seguros, permitan la remisión libre de esteroides y que tengan una eficacia duradera.<sup>5</sup>

Las terapias dirigidas a moléculas y vías implicadas en el tráfico de células inmunitarias están demostrando su eficacia en el tratamiento,<sup>6,7</sup> siendo un objeto actual de estudio la salida de los linfocitos de los órganos linfoides secundarios hacia la sangre y la linfa.<sup>8</sup>

## MODULADORES DEL RECEPTOR DE ESFINGOSINA

Los esfingolípidos son moléculas de señalización involucradas en la proliferación celular, la viabilidad, la motilidad, la migración y el tráfico de linfocitos.

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es la forma fosforilada de esfingosina, derivada del catabolismo endógeno de esfingolípidos. Se sintetiza intracelularmente y luego se transloca a través de transportadores ABC fuera de la membrana.<sup>9</sup> Este fosfolípido de señalización ejerce su función biológica fuera de la célula, presentando diversos cometidos en función de uno de los cinco receptores (S1PR1-5) a los que puede unirse.<sup>10</sup>

Los receptores S1P están distribuidos desigualmente; S1PR1, S1PR2 y S1PR3 se expresan ampliamente, mientras que los tipos S1PR4 y S1PR5 son específicos del tejido en donde se expresan.<sup>11</sup>

En el caso del receptor S1PR1, se encuentra principalmente en los linfocitos y el endotelio vascular, donde regula el tráfico de linfocitos fuera de los órganos linfoides secundarios y en la sangre y el flujo linfático.<sup>9</sup> El S1PR1 también se expresa en las células dendríticas y endoteliales, donde podría mediar en la migración y la permeabilidad vascular.<sup>12</sup> Además, también se encuentra en el músculo cardíaco y las neuronas.

## Esfingolípidos e inflamación

Los linfocitos T y B son mediadores clave de la respuesta inmunitaria adaptativa o adquirida. Ambos tipos de células se originan en la médula ósea, y luego, dependiendo de en qué órgano linfoide primario maduran, se diferencian en células B o T. Una vez que se alcanza esta etapa las células B o T *naïve* migran a través del torrente sanguíneo o la linfa hacia los órganos linfoides secundarios (bazo y ganglios linfáticos). Ahí los antígenos se reúnen y presentan con el fin de maximizar las posibilidades de un encuentro productivo con el linfocito *naïve*. Si esto no sucede, la célula T *naïve* deja el órgano linfoide en el torrente sanguíneo a través de un mecanismo dependiente de S1P-S1P1. Por el contrario, si dicho en-

cuentro ocurre y es productivo, el linfocito se activa en una célula T memoria o una célula T activa. La célula T activada regula temporalmente a S1P1, eludiendo la señal de salida proporcionada por S1P y manteniéndose dentro del órgano linfoide para la proliferación.<sup>9</sup>

En estudios recientes se ha demostrado que la inflamación depende más de la regulación de la presentación de los receptores S1P en la membrana que de la disponibilidad de S1P.<sup>13</sup>

Como se explicó previamente, la salida de los linfocitos depende de la interacción de S1P y S1PR1. Si esta interacción se previene mediante la administración de un antagonista o un modulador del receptor S1P, las células T activadas permanecen en el ganglio linfático sin llegar a los tejidos, disminuyendo en general el número de linfocitos circulantes y, en última instancia, reduciendo la inflamación del tejido.<sup>14</sup>

El fenómeno descrito es la base de diversos fármacos que se han probado, y continúan haciéndolo. Fingolimod fue el primer modulador S1P aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM); sin embargo, se une a S1P1 y S1P3–5, y se ha asociado con eventos adversos, incluyendo bradicardia, bloqueo cardiaco, hipertransaminasemia y edema macular.<sup>15–17</sup> Etrasimod y ozanimod son moduladores S1P más selectivos que podrían proporcionar a los pacientes otra opción oral que puede ser más segura que el tofacitinib, que tiene algunos efectos adversos graves.<sup>18,19</sup>

## FÁRMACOS

### Etrasimod

Etrasimod es modulador del receptor de la esfingosina–1–fosfato dirigido selectivamente a los S1P1, S1P4, S1P5 *in vitro*, y que produce una linfopenia dependiente de dosis en modelos murinos. Además, en un modelo *in vivo* de CUCI, etrasimod disminuyó el grosor de la mucosa y la infiltración de células inmunitarias, e impidió el aumento de la relación peso/longitud del colon encontrada en el grupo vehículo control.<sup>20</sup>

Etrasimod se está investigando actualmente en pacientes con CUCI moderada–grave en el estudio aleatorizado OASIS de fase 2, doble ciego, controlado con placebo (NCT02447302)<sup>21</sup> (cuadro 11–1). En dicho ensayo se aleatorizaron 156 pacientes en una proporción de 1:1:1 para recibir 1 mg de etrasimod, 2 mg o placebo una vez al día. A las 12 semanas los pacientes tratados con etrasimod 2 mg lograron la cicatrización de la mucosa (definida como mejoría endoscópica y remisión histológica) en 19.5% en comparación con 4.1% de los tratados con pla-

**Cuadro 11–1 Ensayos clínicos para fármacos emergentes en enfermedad inflamatoria intestinal**

Fármaco	Tipo de EII	Acrónimo ECA	Diseño del estudio	Resultado primario
Etrasimod	CUCI	OASIS (fase 2) (21)	Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir etrasimod 1 mg al día, 2 mg al día o placebo durante 12 semanas	Aumento de la mejora media del MMS (sólo 2 mg) desde la línea de base hasta la semana 12
Ozanimod	CUCI	TRUE–NORTH (fase 3) (31)	Los pacientes fueron aleatorizados a 2:1 para recibir ozanimod 1 mg o placebo una vez al día durante 10 semanas. Los pacientes con respuesta clínica a la semana 10 fueron realeatorizados 1:1 a ozanimod 1 mg o placebo una vez al día hasta la semana 52	Proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 10 (inducción) Mayo subscores de RBS = 0, SF < 1 y semana 52 (mantenimiento), con disminución desde el inicio 1, y ES < 1
Ozanimod	EC	STEPS–TONE (fase 2) (32)	Administración de ozanimod 0.25 mg durante 4 días, luego 0.5 mg durante 3 días, luego 1 mg al día durante 11 semanas para completar una inducción de 12 semanas, seguida de una extensión de 100 semanas	Cambio en el SES–CD respecto del basal en la semana 12

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; MMS: score de Mayo modificado; RBS: subscore de sangrado rectal; SF: frecuencia de deposiciones; ES: subscore endoscópico; SES–CD: *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*.

cebo ( $p = 0.010$ ). El mismo grupo mostró mejoría endoscópica significativa (43.2 vs. 16.3%, respectivamente;  $p = 0.003$ ), mejoría histológica (31.7 vs. 10.2%;  $p = 0.006$ ) y remisión histológica (19.5 vs. 6.1%;  $p = 0.027$ ).<sup>22</sup> En la fase de extensión abierta (OLE) los pacientes pudieron recibir 2 mg de etrasimod durante 34 a 40 semanas adicionales. Al final del estudio 64, 33 y 43% de los pacientes tuvieron una respuesta clínica, remisión clínica o mejoría endoscópica, respectivamente.

Los eventos adversos más comunes fueron el empeoramiento de la CUCI, infección respiratoria del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y anemia. Tres pacientes con antecedentes de bloqueo auriculoventricular (AV) previo al inicio del fármaco presentaron bloqueo AV asintomático y transitorio de primer o segundo grados que se resolvió espontáneamente.

Se están realizando tres ensayos de fase 3 (ELEVATE UC 12 [NCT03996369],<sup>23</sup> ELEVATE UC 52 [NCT03945188],<sup>24</sup> ELEVATE UC OLE [NCT03950232])<sup>25</sup> para evaluar la eficacia de etrasimod para la inducción, el mantenimiento y un estudio de extensión abierto en la CUCI moderada-grave, respectivamente, y un estudio de fase 2/3 (CULTIVATE (NCT04173273) para la EC que está reclutando activamente. El primero de los anteriores comenzó a reclutar pacientes en junio de 2019, siendo completada la recopilación de datos para la medida del resultado primario en diciembre de 2021, sin poder disponer al día de hoy de información sobre los resultados preliminares.

## Ozanimod

Se trata de una molécula oral agonista selectiva de los receptores S1P1 y S1P5, sin actividad en S1P2, S1P3 y S1P4,<sup>26</sup> que ocasiona la internalización y degradación de los mismos, de forma que el linfocito no detecta el gradiente y permanece en el ganglio linfático; es, por tanto, un “secuestrador” de linfocitos, lo que resulta en una reducción de la respuesta inflamatoria. De hecho, la administración del fármaco conlleva una reducción reversible de hasta 70 a 80% de estas células en sangre periférica

Ozanimod fue aprobado por la *Federal Drug Administration* (FDA) de EUA en 2020 para la EM y en 2021 para la CUCI. Actualmente se encuentra en fase 3 de ensayos clínicos para la EC.

En cuanto a la seguridad con el ozanimod, dada su mayor selectividad por los receptores S1P1 y S1P5, es esperable que sus efectos adversos sean menores en comparación con el fingolimod, como comentamos previamente. En los estudios realizados algún paciente tuvo arritmias cardíacas y otro hipertransaminasemia, ambas reversibles tras la suspensión del fármaco. La linfopenia es muy frecuente, de forma que, con la dosis de 1 mg utilizada en algunos ensayos, más de la mitad de los pacientes presentaban recuentos menores que la normalidad, aunque sólo 15% estaban por debajo de 500 cél/mm<sup>3</sup>. No obstante, la tasa de infecciones fue baja, probablemente porque el secuestro en los ganglios linfáticos es selectivo para los linfocitos *naïve* y de memoria centrales y no para los linfocitos de memoria efectoras. Los ensayos en marcha en CUCI y EC aclararán esta cuestión.

## Ozanimod en la colitis ulcerosa

En dos modelos animales de colitis ozanimod redujo la inflamación (medida a través de la relación de peso del colon/longitud), la función restaurada del colon y mejoró el aspecto macroscópico global de la CUCI de una manera dependiente de dosis. Además, ozanimod indujo internalización del receptor S1P1 *in vitro* y

redujo los niveles circulantes de linfocitos B y CCR7(+) T en roedores, apoyando así una correlación entre linfopenia y eficacia clínica.<sup>27</sup>

La eficacia y la seguridad del ozanimod en la CUCI moderada-grave se evaluaron primero en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 2 (TOUCHSTONE) de inducción y terapia de mantenimiento.<sup>28</sup> Se aleatorizó al azar a 197 pacientes, en una proporción de 1:1:1, para recibir una dosis diaria de 1 mg, 0.5 mg de ozanimod o placebo durante 32 semanas. Las características basales de la enfermedad no fueron diferentes entre los tres grupos de tratamiento. El resultado primario fue la remisión clínica, definida como Mayo Score clínico  $\leq 2$  a la semana 8, que se consiguió en 16% de los pacientes que recibieron 1 mg de ozanimod, 14% del grupo 0.5 mg y 6% en los que recibieron placebo ( $p = 0.048$  y  $p = 0.14$ , respectivamente, para comparaciones con placebo).

Los resultados a las 32 semanas para estos cuatro desenlaces: remisión clínica, respuesta clínica, cicatrización de la mucosa y remisión histológica, fueron similares a los de las ocho semanas, con diferencias estadísticamente significativas que favorecieron la dosis de 1 mg de ozanimod sobre el placebo. En los grupos de 1 mg, 0.5 mg y placebo se produjo remisión clínica en 21, 26 y 6% de los pacientes, respectivamente, respuesta clínica en 51, 35 y 20%, cicatrización de la mucosa en 33, 32 y 12%, y remisión histológica en 31, 23 y 8%, respectivamente.

En el estudio TRUE-NORTH de fase 3 (cuadro 11-1) los pacientes fueron aleatorizados a 2:1 para recibir ozanimod 1 mg o placebo una vez al día durante 10 semanas. Los pacientes con respuesta clínica a la semana 10 fueron realeatorizados 1:1 a ozanimod 1 mg o placebo una vez al día hasta la semana 52. Hasta 18.4% de los pacientes que tomaron ozanimod frente a 6.0% de los pacientes que tomaron placebo lograron la remisión clínica ( $P < 0.0001$ ) a la semana 10.<sup>29,30</sup> Todos los parámetros secundarios, incluyendo la respuesta clínica (47.8 frente a 25.9%,  $P < 0.0001$ ), la mejoría endoscópica (27.3 frente a 11.6,  $P < 0.0001$ ) y la cicatrización de la mucosa (12.6 frente a 3.7%,  $P < 0.001$ ), tuvieron significación estadística para ozanimod en comparación con placebo.

En la semana 52 las tasas de remisión clínica fueron de 37.0% frente a 18.5% para ozanimod y placebo entre los pacientes que respondieron a la semana 10, respectivamente ( $P < 0.0001$ ).

Todos los parámetros secundarios tuvieron significación estadística, incluyendo la respuesta clínica, la mejoría endoscópica, el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión libre de corticosteroides, la cicatrización de la mucosa y la remisión clínica duradera ( $P < 0.005$  para todos). En pacientes con antecedentes de haber recibido tratamiento con anti-TNF, 28.9% frente a 10.1% de los pacientes lograron remisión clínica y 55.3% frente a 24.6% tuvieron respuesta clínica para ozanimod frente a placebo ( $P < 0.001$  para ambos).<sup>31</sup> En el estudio de inducción los eventos adversos publicados más comunes fueron anemia (4.2% frente a 5.6%), nasofaringitis (3.5% frente a 1.4%) y cefalea (3.3% frente a

1.9%). Los eventos adversos más comunes en el estudio de mantenimiento fueron hipertransaminasemia (4.8 vs. 0.4%) y cefalea (3.5 vs. 0.04%).<sup>30</sup>

## Ozanimod en la enfermedad de Crohn

En un modelo de ratones de EC ozanimod demostró una reducción de la relación de peso del colon:longitud, de manera similar a anti-TNF y ciclosporina.<sup>27</sup>

Los datos disponibles de ozanimod en la EC provienen del estudio STEPS-TONE (NCT02531113)<sup>32</sup> (cuadro 11-1), un ensayo sin control multicéntrico de fase 2 que evaluó la seguridad y la eficacia en 69 pacientes con EC activa. A la semana 12 se demostró mejoría histológica en todos los segmentos gastrointestinales en comparación con la basal, expresada como diferencia en el *Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease* (SES-CD). Se observó una reducción del *Crohn's Disease Activity Index* (CAI) basal en 39.1% (IC 95% de 27.6 a 51.6) y la respuesta clínica en 56.5% (IC 95% de 44.0 a 68.4) de los pacientes. Además, no se plantearon nuevos problemas de seguridad con respecto a lo que ya se sabía de la experiencia de la CUCI.<sup>32,33</sup>

Actualmente están en marcha para la EC dos ensayos de fase 3 de ozanimod para inducción (NCT03440372<sup>34</sup> y NCT03440385<sup>35</sup>), uno para mantenimiento (NCT03464097) y otro de extensión (NCT03467958).<sup>36</sup>

## Amiselimod

Amiselimod es un modulador selectivo de S1P1 que se ha investigado en la EC de moderada a grave. Los resultados de un ensayo clínico de fase 2, prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo (NCT02378688)<sup>37</sup> en el que pacientes con EC activa (CAI 220-450) y biomarcadores elevados recibieron 0.4 mg diarios de amiselimod o placebo durante 14 semanas y su estudio de extensión de etiqueta abierta (NCT02389790)<sup>38</sup> se publicaron recientemente. Los investigadores concluyeron que, a esa dosis, el amiselimod no tuvo un efecto sobre la actividad de la enfermedad clínica o bioquímica en la EC refractaria. Además, los eventos adversos relacionados con el tratamiento, tanto infecciosos como cardíacos, fueron numéricamente superiores en el grupo experimental en comparación con el placebo.<sup>39</sup> No está claro si la dosis del fármaco podría tener un papel en este fracaso, ya que la reducción de los linfocitos circulantes fue menor de lo esperado.

Actualmente hay algunos estudios en fase 2 para CUCI leve-moderada<sup>40</sup> que están en fase de reclutamiento.

## CONCLUSIONES

En esta revisión hemos analizado el papel de la modulación del S1P en el manejo de pacientes con EII. Los agonistas de S1P son una nueva generación de fármacos

orales tipo pequeña molécula, con una vida media corta y sin riesgo de inmunogenicidad.

Este grupo de fármacos ha demostrado ser eficaz para inducir rápidamente respuesta y remisión clínica, y posteriormente mantenerlas a largo plazo, asociadas a tasas de cicatrización endoscópica elevadas. Estos datos se replican tanto en pacientes con CUCI como con EC.

Tal y como hemos expuesto, los agonistas de S1P son en general bien tolerados, con un perfil de seguridad aceptable, aunque hacen falta estudios de farmacovigilancia a largo plazo para valorar si esto se mantiene en tratamientos prolongados, que es lo que pasará cuando se utilice en pacientes con EII y sean eficaces.

Asimismo, habrá que ver cómo se posiciona el empleo de estos fármacos cuando estén aprobados y disponibles en el algoritmo de tratamiento de los pacientes con EII, así como su posible utilidad como terapia combinada con alguno de los otros fármacos actualmente disponibles, sobre todo para el manejo de pacientes con EII de difícil control.

## REFERENCIAS

1. **Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin Biroulet L:** Crohn's disease. *Lancet* 2017; 389:1741–1755.
2. **Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin Biroulet L, Colombel JF:** Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756–1770.
3. **Argollo M, Fiorino G, Hindryckx P, Peyrin Biroulet L, Danese S:** Novel therapeutic targets for inflammatory bowel disease. *J Autoimmun* 2017;85:103–116.
4. **Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin Biroulet L:** Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2011;106: 674–684.
5. **Olivera P, Danese S, Peyrin Biroulet L:** Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut* 2017;66:199–209.
6. **Danese S, Panés J:** Development of drugs to target interactions between leukocytes and endothelial cells and treatment algorithms for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2014;147:981–989.
7. **Zundler S, Neurath MF:** Novel insights into the mechanisms of gut homing and antiadhesion therapies in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:617–627.
8. **Schwab SR, Cyster JG:** Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol* 2007;8:1295–1301.
9. **Peyrin Biroulet L, Christopher R, Behan D, Lassen C:** Modulation of sphingosine-1-phosphate in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev* 2017;16:495–503.
10. **Al-Shamma H, Lehmann Bruinsma K:** The selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator etrasimod regulates lymphocyte trafficking and alleviates experimental colitis. *J Pharmacol Exp Ther* 2019;369:311–317. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.254268>.
11. **Nixon GF:** Sphingolipids in inflammation: pathological implications and potential therapeutic targets. *Br J Pharmacol* 2009;158(4):982–993.
12. **Karuppuchamy T, Behrens EH, González Cabrera P et al.:** Sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) is expressed by lymphocytes, dendritic cells, and endothelium and mod-

- ulated during inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2017;10(1):162–171.
13. **Kitatani K, Iwabuchi K, Snider A et al.:** Sphingolipids in inflammation: from bench to bedside. *Mediators Inflamm* 2016;760:25–26.
  14. **Biswas S, Bryant RV, Travis S:** Interfering with leukocyte trafficking in Crohn’s disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019;38–39:101617.
  15. **Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al.:** Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:402–415.
  16. **Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS:** Sphingosine–1–phosphate receptor modulators for multiple sclerosis. *CNS Drugs* 2021;35:385–402.
  17. **Kappos L, Radue EW, O’Connor P et al.:** A placebo–controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387–401.
  18. *Research C for DE and FDA requires warnings about increased risk of serious heart–related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions.* FDA. Published online September 27, 2021. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>.
  19. *Research C for DE and safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate.* FDA. Published online December 20, 2019. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety-and-availability/safety-trial-finds-risk-blood-clots-lungs-and-death-higher-dose-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr>.
  20. **Peyrin Biroulet L, Soloman M:** *Receptor profile and efficacy of etrasimod (APD334), an oral, next–generation sphingosine–1–phosphate receptor modulator in development for ulcerative colitis.* United European Gastroenterology Week (UEGW); 15–19 October, 2016; Vienna, Austria. p. LB20.
  21. ClinicalTrialsGov: *Safety and efficacy of etrasimod (APD334) in patients with ulcerative colitis.* NCT02447302. [September 28, 2019 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0247302>].
  22. **Peyrin Biroulet L, Chiorean MV et al.:** Histologic remission and mucosal healing in a randomized, placebo–controlled, phase 2 study of etrasimod in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2019;156(6):S–217.
  23. ClinicalTrialsGov: *Etrasimod versus placebo as induction therapy in moderately to severely active ulcerative colitis (ELEVATE UC 12).* NCT03996369 [September 28, 2019.]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03996369>.
  24. ClinicalTrialsGov: *Etrasimod versus placebo for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (ELEVATE UC 52).* NCT03945188. [September 28, 2019.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03945188>.
  25. ClinicalTrialsGov: *An extension study for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis (ELEVATE UC OLE).* NCT03950232. [September 28, 2019.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03950232>.
  26. **Cohen JA, Arnold DL, Comi G et al.:** Safety and efficacy of the selective sphingosine–1–phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomized, placebo–controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2016;15(4):373–381.
  27. **Scott FL, Clemons B, Brooks J et al.:** Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine–1–phosphate receptor–1 (S1P1) and receptor–5 (S1P5) agonist with autoimmune disease–modifying activity. *Br J Pharmacol* 2016;173(11):1778–1792.
  28. **Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC et al.:** Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2016;374(18):1754–1762.

29. **Cohen JA, Comi G, Selmaj KW et al.:** Safety and efficacy of ozanimod *versus* interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a multicentre, randomized, 24-month, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;18:1021–1033.
30. **Sandborn WJ, Feagan BG, D’Haens G et al.:** Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2021;385:1280–1291.
31. **Silvio D, Brian F, Stephen H et al.:** P030 ozanimod efficacy, safety, and histology in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis during maintenance in the phase 3 true North Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115(Suppl 1):58.
32. **Feagan BG, Sandborn WJ, Danese S et al.:** Ozanimod induction therapy for patients with moderate to severe Crohn’s disease: a single arm, phase 2, prospective observer-blinded endpoint study. *Lancet*.
33. **Feagan BG, Usiskin K et al.:** P661 early histological improvement demonstrated with oral ozanimod in patients with moderately to severely active Crohn’s disease in the STEP-STONE trial. *J Crohns Colitis* 2019;13:S450.
34. ClinicalTrialsGov: *Induction study #1 of oral ozanimod as induction therapy for moderately to severely active Crohn’s disease*. NCT03440372 [September 28, 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03440372>.
35. ClinicalTrialsGov: *Induction study #2 of oral ozanimod as induction therapy for moderately to severely active Crohn’s disease*. NCT03440385. [September 28, 2019]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03440385>.
36. ClinicalTrialsGov: *A placebo-controlled study of oral ozanimod as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn’s disease*. NCT03464097. (September 28, 2019). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03464097>.
37. ClinicalTrialsGov: *Safety and efficacy of MT-1303 in subjects with moderate to severe active Crohn’s disease*. NCT02378688 [September 28, 2019.]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02378688>.
38. ClinicalTrialsGov: *Extension study of MT-1303 in subjects with Crohn’s disease*. NCT02389790 [September 28, 2019.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02389790>.
39. **Geert R, D’Haens SD, Hibi T, Watanabe M, Davies M:** 1005-A controlled trial of amiselimod, a selective S1P receptor modulator in Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2019;156(6):S-217.
40. ClinicalTrialsGov: *Study evaluating efficacy and safety of amiselimod (MT-1303) in mild to moderate ulcerative colitis*. NCT04857112 (September, 2019). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04857112>.

---

## Manifestaciones extraintestinales en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Raquel Yazmín López Pérez, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende principalmente dos entidades: enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Su etiología es desconocida, y se ha establecido que se trata de un origen multifactorial y poligénico que tiene repercusiones sistémicas. El curso de la enfermedad afecta principalmente al intestino, pero por su naturaleza puede presentar afectación de otros órganos, lo que se define como manifestaciones extraintestinales (MEI).<sup>1</sup>

Las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal tienen un impacto adverso en la calidad de vida de los pacientes, y algunas, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) o los eventos trombóticos, pueden poner en peligro la vida.

Actualmente se sabe que la probabilidad de desarrollar manifestaciones extraintestinales es mayor a mayor tiempo de diagnóstico de la enfermedad, y pueden sumarse más MEI en pacientes que ya han presentado una manifestación fuera del intestino.<sup>2</sup>

Las MEI son más comunes en enfermedad de Crohn que en colitis ulcerosa crónica idiopática, y se ha documentado que en el grupo de pacientes con enfermedad de Crohn puede reportarse con mayor frecuencia en los pacientes con involucro colónico. Por otro lado, de acuerdo al sexo, es más común identificar manifestaciones como iritis/uveítis en mujeres, mientras que la colangitis esclerosante primaria, la espondilitis anquilosante y el pioderma gangrenoso son más comunes en hombres.<sup>3</sup>

Incluso se ha reportado que la revisión reportada por este grupo encontró que en un porcentaje de 50% los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal experimentan al menos una manifestación extraintestinal, que puede presentarse antes de que se diagnostique la EII.<sup>4</sup>

## INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La prevalencia y la incidencia reportadas en la literatura de las manifestaciones extraintestinales en contexto de enfermedad inflamatoria intestinal varían de acuerdo a los tipos de MEI incluidos en los diferentes trabajos, al área geográfica y la población que se estudia. Es por ello que existe gran heterogeneidad en la prevalencia reportada.

Además, también existen inconsistencias en las descripciones de MEI por la falta de índices específicos usados en los ensayos clínicos, sobre todo de afecciones articulares, en las que, por ejemplo, se usa de forma indiscriminada el término artritis (dolor) o artrosis (inflamación) para describir un mismo síntoma o signo,<sup>4</sup> de tal manera que podemos encontrar sutiles diferencias en los diferentes reportes.

Con el fin de eliminar estos sesgos el grupo de la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) ha establecido de manera estricta las definiciones para las manifestaciones fuera del intestino que se presentan en la enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>5</sup>

Los reportes de grupos españoles (GETECCU), por medio de su base de datos ENEIDA, estudiaron a la población con enfermedad inflamatoria intestinal mediante un estudio observacional que incluyó a 31 077 pacientes; reportaron una incidencia global de 19% de manifestaciones extraintestinales. Observaron que una quinta parte de los pacientes con EII pueden tener MEI asociadas, y las manifestaciones reumáticas fueron las más frecuentes (> 60% de las MEI). Además, que las mujeres con enfermedad de Crohn grave representan el grupo con mayor riesgo de desarrollar MEI.<sup>6</sup>

Por otra parte, una cohorte suiza de enfermedad inflamatoria intestinal (SIBDCS) informó que 25% de los pacientes con EII eran afectados por MEI, de estos pacientes 63% presentaban sólo una manifestación y en 3% llegaron a diagnosticarse hasta cinco manifestaciones extraintestinales.<sup>7</sup>

En nuestro país, de acuerdo a los datos de la más grande cohorte epidemiológica, EPIMEX (2000–2017), que incluye datos poblacionales de todo el país, se reportaron las MEI de acuerdo al subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal. En CUCI 26% de los adultos y 27.4% de los ancianos tienen alguna manifestación extraintestinal. Para enfermedad de Crohn las manifestaciones extraintesti-

nales reportadas fueron de 27.4% de pacientes adultos y 25.5% de pacientes ancianos con EC. En niños la incidencia puede ser tan alta como 47.4%.<sup>8</sup>

## **FISIOPATOGENIA**

La fisiopatogenia de las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal gira en torno a la misma complejidad que la etiopatogenia multifactorial en sí misma de esta enfermedad.

La hipótesis más aceptada establece que está desencadenada por la actividad cruzada de las respuestas inmunitarias específicas de antígeno contra antígenos en sitios no intestinales. Estas respuestas también surgen de reacciones a secuencias de epítomos entre bacterias entéricas y moléculas del complejo principal de histocompatibilidad del huésped, que desencadena la cascada inflamatoria responsable de estas manifestaciones.<sup>9</sup>

Este mecanismo surge por la activación de células T en la pared intestinal, condicionado por la interacción de la integrina  $\alpha 4\beta 7$  con la molécula de adhesión celular 1 de la dirección de la mucosa (MAdCAM-1) que lleva a pérdida de tolerancia inmunitaria intestinal. Esto se ha establecido al conocer que este complejo MAdCAM-1 se expresa en otros órganos, por ejemplo, el hígado. Sin embargo, este no es el caso en otros órganos afectados por MEI.<sup>10</sup>

El número de manifestaciones extraintestinales puede ser diferente en cada paciente, y se han reportado en diversos órganos diana, como enfermedades oculares, cutáneas, articulares, hepáticas, dermatológicas e incluso con afección en el páncreas, aunque por el carácter sistémico de esta enfermedad las manifestaciones extraintestinales pueden presentarse casi en cualquier órgano.

Aunque la frecuencia reportada para cada una de las manifestaciones extraintestinales puede variar de acuerdo al grupo de estudio, en general en el orden de frecuencia de las manifestaciones extraintestinales en primer lugar se reporta la alteración musculoesquelética en sus distintas variables (artritis periférica, axial y entesitis). Después se reportan alteraciones en la piel, como el pioderma gangrenoso y el eritema nodoso, y también con baja incidencia el síndrome de Sweet y la estomatitis aftosa.

En tercer orden de frecuencia podríamos mencionar las manifestaciones hepatobiliares (colangitis esclerosante primaria [CEP]) y oculares (epiescleritis, uveítis anterior e iritis).

La pancreatitis es rara, y puede cursar asintomática o con insuficiencia exocrina manifiesta, con cambios como anomalías del conducto pancreático e incremento de amilasa (18%). Se ha reportado que hasta 29% de los pacientes con enfermedad de Crohn, pero no con CUCI, tienen anticuerpos contra el tejido

pancreático exocrino (PABs), y que éstos pueden encontrarse aun en pacientes que ya han sido sometidos a proctocolectomía.<sup>11</sup>

Cabe hacer mención de que en la afección en el páncreas, como la pancreatitis, debe siempre hacerse diagnóstico diferencial con pancreatitis asociada a fármacos; por ejemplo, el uso de azatioprina puede propiciar inflamación de esta glándula.

## MANIFESTACIONES ARTICULARES

Las manifestaciones extraintestinales musculoesqueléticas pueden llegar a reportarse hasta en 46% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. De acuerdo a la serie que se consulte, la prevalencia de su frecuencia se ha informado en 6 a 46% de los pacientes. Esta variación se explica por los criterios médicos de evaluación y los hallazgos radiológicos utilizados.

Actualmente se sabe que aproximadamente 75% de los pacientes con enfermedad reumatológica eventualmente desarrollarán síntomas digestivos e incluso inflamación intestinal, pero sólo alrededor de 7% terminarán con un diagnóstico de EII, considerando entonces que la afección articular es en realidad manifestación fuera del intestino.<sup>12,13</sup>

El desarrollo de patología articular en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal se desencadena por presencia de linfocitos activos que migran de la sangre a los tejidos linfoides, regulados por moléculas de adhesión y quimiocinas, y se unen de manera aberrante a los vasos sinoviales inflamados. Esta cascada inflamatoria no depende del complejo a4b7-MAAdCAM-1; se sabe que se expresan otras moléculas de adhesión, como VAP-1.<sup>14</sup>

El estudio ENEIDA de GATECUM encontró que las manifestaciones reumáticas tuvieron una prevalencia de 13%, con una incidencia de 5%. Se encontraron en el análisis multivariable distintos factores de riesgo para afección articular. Tener enfermedad de Crohn ( $p < 0.001$ ), ser mujer ( $p < 0.001$ ), la necesidad de uso de inmunomodulador ( $p < 0.001$ ) o de fármacos biológicos ( $p < 0.001$ ), antecedentes familiares previos de EII ( $p < 0.001$ ) y el fenotipo de pancolitis, según Montral, en CUCI ( $p < 0.001$ ) son factores de riesgo para la presencia de MEI.<sup>15</sup>

Stolwijk y col. realizaron un estudio que examinó la prevalencia de MEI musculoesqueléticas entre pacientes en una clínica de EII. Se incluyeron 350 pacientes con EII (206 pacientes con EC y 138 pacientes con CUCI); 129 pacientes (37%) tenían una o más MEI musculoesqueléticas.

La afectación musculoesquelética que se presenta en la enfermedad inflamatoria intestinal puede afectar tanto al esqueleto periférico como al esqueleto axial, por lo cual la afectación axial puede incluir sacroileítis, entesitis (inflamación de

la inserción de tendones, ligamentos y cápsula articular en el hueso), la condición de espondiloartropatía.<sup>16</sup>

La clasificación reumatológica de las manifestaciones musculoesqueléticas de la EII se clasifican dentro de la familia de afecciones de la espondiloartritis (SpA): la artritis relacionada con la EII, que incluye:

1. Artritis psoriásica (también llamada espondiloartritis axial).
2. Artritis relacionada con entesitis (ERA; un tipo de artritis idiopática juvenil).
3. Artritis reactiva (a veces denominada en el pasado síndrome de Reiter).
4. Artritis anterior aguda idiopática que se acompaña de uveítis.<sup>17</sup>

La artritis periférica también se clasifica por el número de articulaciones que se encuentran afectadas; la actividad oligoarticular se presenta cuando existen cuatro o menos articulaciones involucradas, y es poliarticular en involucro de más de cuatro articulaciones.<sup>18</sup>

Anteriormente se consideraban entidades distintas; sin embargo, parece que esto se relaciona más con la duración y la progresión de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con espondiloartropatía o compromiso poliarticular se asocian más a menudo con peores resultados e inician su curso clínico con afectación oligoarticular.

Esta evolución de la enfermedad articular se documentó por el grupo de Stollwijk y col., que describieron de acuerdo al tipo de manifestación musculoesquelética que 23% de los pacientes tenía afectación axial y 24% afectación periférica. Este equipo observó que los tipos de afección articular podrían considerarse más como un continuo que como subtipos de afección, esto asociado a que en el seguimiento de la evolución inicialmente se tenía menos compromiso articular, algunos permanecieron con afección oligoarticular y en algunos se desarrolló un patrón poliarticular.<sup>19</sup>

## **Artritis periférica**

La artritis periférica corresponde a la manifestación articular presente en 5 a 14% de los pacientes con CUCI y en 10 a 20% de los pacientes con EC. El diagnóstico de esta afección se realiza principalmente con la evolución clínica basada en presencia de inflamación objetiva (artrosis, inflamación, flogosis) en articulaciones periféricas y entesis.

Algunos auxiliares diagnósticos para su evaluación son la ecografía musculoesquelética y la resonancia magnética, en la que pueden encontrarse signos típicos de artritis, entesitis, tenosinovitis y bursitis. Hasta el momento no existe una prueba de laboratorio confiable que pueda usarse como biomarcador diagnóstico.<sup>20</sup>

Es importante contemplar que la presencia de niveles bajos o normales de reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación) no excluye el diagnóstico, y que tampoco los niveles incrementados de los mismos confieren el diagnóstico. Otros marcadores usados en la evaluación de enfermedades articulares, como factor reumatoide y péptido citrulinado anticíclico, son generalmente negativas, pero un resultado positivo no es equivalente a no tener artropatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.<sup>21</sup>

Las artropatías periféricas en enfermedad inflamatoria intestinal se describen en la literatura como artropatía tipo 1 y artropatía tipo 2.

La artropatía tipo 1, también conocida como artropatía clásica, se caracterizada por ser una artritis oligoarticular asimétrica que afecta a menos de cinco articulaciones, generalmente grandes (tobillos, rodillas, caderas, muñecas, codos y hombros). En su curso clínico se presenta como ataques agudos autolimitados con un promedio menor de 10 semanas de duración; se asocia con actividad de la enfermedad y puede acompañarse de otras manifestaciones, como duración, entesitis y uveítis. Por otro lado, las características de la artropatía tipo 2 son con afectación poliarticular, simétrica y en pequeñas articulaciones que puede acompañarse de dolor, edema y derrame articular; no suele asociarse a la enfermedad exacerbada, por lo cual puede persistir durante meses o años.<sup>22</sup>

## **Artropatía axial**

La artropatía axial idiopática se asocia con HLA-B27 en > 90% de los casos en los pacientes con espondiloartropatía no asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, artropatía psoriásica y artritis reactiva, pero su asociación en enfermedad inflamatoria intestinal es menor, sólo reportándose en 50 a 70%.

La espondiloartropatía es el fenotipo clásico de la artropatía axial por enfermedad inflamatoria intestinal. Se ubica en la reumatología como un subgrupo de espondiloartropatías que afectan de manera crónica el esqueleto axial, junto con otras entidades que incluyen espondilitis anquilosante no asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, artritis psoriásica, artritis reactiva y espondiloartropatía indiferenciada. La incidencia de esta espondiloartropatía se reporta con mayor frecuencia en enfermedad de Crohn (de 4 a 10%).<sup>24</sup>

En la artropatía axial la sacroileítis está en 8% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La enfermedad articular axial y periférica concomitante puede ocurrir en 3 a 6% de los pacientes asociada a EII. La sacroileítis tiene como característica ser bilateral, y clínicamente puede cursar como asintomática hasta en 50% de los pacientes con EC, donde sólo se encuentra como hallazgo en estudios de imagen. Su manifestación sintomática se presenta con dolor lumbar y glúteo después del reposo y mejora con la actividad.<sup>25</sup>

Para el diagnóstico de estos padecimientos los estudios de imagen apoyados con resonancia magnética son la mejor opción que puede mostrar inflamación, edema de la médula ósea y erosiones óseas, lo que permite establecer el diagnóstico de sacroileítis y entesitis.<sup>26</sup>

Entre las opciones de tratamiento para las manifestaciones musculoesqueléticas en EII el arsenal incluye fisioterapia y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para aliviar el dolor, la hinchazón y la rigidez. Sin embargo, el uso de estos últimos es muy controvertido para los pacientes con EII, por su asociación con incremento en las tasas de exacerbación de enfermedad, hospitalización y complicaciones.<sup>27</sup> Ante esto las recomendaciones actuales dictan que el uso de AINE debe ser a corto plazo o utilizar los inhibidores de la COX-2 como alternativa, ya que existen datos de menos efectos adversos, o uso de paracetamol.<sup>28,29</sup>

Un metaanálisis concluyó que la terapia con celecoxib por hasta 14 días no tuvo una tasa de recaída mayor que el placebo en pacientes con CUCI en remisión que tenían antecedentes presentes o pasados de artritis inespecífica, artralgia u otra afección susceptible de terapia con inhibidores de la COX-2. Aún no hay más estudios que reproduzcan estos datos, por lo que actualmente no se recomienda su uso en EII y se deja su uso a discreción.<sup>30</sup>

Para la artritis periférica el uso de corticoides puede tener utilidad, mas considerando que su uso a largo plazo está proscrito por sus efectos adversos, limitando su uso a aplicación local de esteroides para la monoartritis y la oligoartritis.<sup>31</sup>

Respecto al uso de fármacos utilizados en el tratamiento general de la enfermedad inflamatoria intestinal, la sulfasalazina ha demostrado mejoría de artritis periférica en pacientes con SpA, pero no en artritis axial y dolor de espalda. Es actualmente una opción de tratamiento para pacientes con CUCI y artritis periférica, ya que otros modificadores de la enfermedad, como las tiopurinas, no han demostrado efecto en los síntomas articulares, al igual que el uso de hidroxiquina y leflunomida, que se han utilizado sin mejoría de los síntomas.<sup>32,33</sup>

Respecto al uso de metotrexato, se sabe que amerita por perfil de seguridad un seguimiento estrecho, y aún no existen datos suficientes que apoyen su uso como tratamiento eficaz.<sup>34</sup> En el campo de las terapias biológicas los anti-TNF- $\alpha$  (infliximab y adalimumab) han demostrado su eficacia en el manejo de la artropatía por enfermedad inflamatoria intestinal, incluyendo la patología de manifestación axial.<sup>35,36</sup> El tratamiento quirúrgico, extirpación quirúrgica de la parte enferma del colon o la proctocolectomía total para la CCIU, por lo general induce la remisión de artritis periférica, pero no influye en la afectación axial.<sup>37,38</sup>

## **ENFERMEDADES CUTÁNEAS**

Como se ha comentado a lo largo del capítulo, la enfermedad inflamatoria intesti-

nal tiene afección en casi todos los órganos, reportándose afección fuera del intestino hasta en 40% de los pacientes. La piel es uno de los órganos más comúnmente afectados, y puede estar afectada en más de 10% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, aunque se han documentado incluso tasas más altas de incidencia.<sup>39,40</sup>

En la afección cutánea se han descrito cinco categorías como manifestaciones extraintestinales en el contexto de enfermedad inflamatoria intestinal. Esta clasificación se base en la etiología, si está asociada a mecanismos de fisiopatología con la enfermedad de base, reactivas inmunomediadas, secundarias a tratamientos e incluso como parte de déficit nutricionales.

1. Manifestaciones específicas con las mismas características histológicas de la EII subyacente.
2. Trastornos mucocutáneos asociados con EII.
3. Manifestaciones reactivas de las EII por mecanismos inmunitarios desencadenados por antígenos comunes compartidos por las bacterias intestinales y la piel.
4. Afecciones mucocutáneas secundarias al tratamiento de EII.
5. Manifestaciones por malabsorción nutricional.<sup>41</sup>

Este enfoque permite optimizar el abordaje diagnóstico y establecer tratamientos específicos.

Las alteraciones cutáneas se presentan por el desarrollo de un proceso inflamatorio en la piel y las mucosas externas. Entre las manifestaciones cutáneas se encuentran úlceras perianales/periostomales, lesiones orofaciales y las llamadas lesiones metastásicas en enfermedad de Crohn, que se presentan en sitios distantes del intestino, por ejemplo granulomas no caseificantes. El eritema nodoso y el pioderma gangrenoso son las manifestaciones más frecuentes, con incidencia de 4% para el primero y 75% para el segundo.<sup>42</sup>

## **Eritema nodoso**

La frecuencia de eritema nodoso asociado a EII es de 15% en EC y 10% en CUCI.<sup>43</sup> Puede aparecer con afectación de ojos y articulaciones, con otras afecciones cutánea como el pioderma gangrenoso, o acompañar a la enfermedad limitada al intestino. Se presenta con nódulos subcutáneos, sobreelevados, dolorosos, de color rojo/violeta y típicamente localizados en la parte anterior de las extremidades inferiores, generalmente limitado sin extensión a otras partes del cuerpo. En raras ocasiones están involucradas otras partes del cuerpo.<sup>43</sup>

El tratamiento se basa en el uso de corticoides tópicos, analgésicos, medias de compresión, uso de terapias inmunosupresoras o con biológicos.<sup>44</sup>

## **Pioderma gangrenoso**

El pioderma gangrenoso se presenta en 0.4 a 2% de los pacientes con EII. Es más común en CUCI que en EC, y afecta predominantemente a las mujeres. Característicamente se presenta el fenómeno de patergia (lesión que ocurre después de un traumatismo) como una pústula pequeña que se extiende rápidamente y desarrolla úlceras purulentas profundas que ocurren en superficies extensoras (espini-las) o adyacentes a un estoma o en los genitales, aunque pueden estar en cualquier parte del cuerpo.<sup>46,47</sup>

El tratamiento es la atención de la actividad de la enfermedad, ya que esta manifestación mejora al tratar la enfermedad. Para casos localizados puede ser útil en terapia local y tópica, inusualmente con corticosteroides intralesionales, apósitos hidroactivos y cromoglicato de sodio tópico.<sup>48</sup> En los casos más graves se utilizan terapias sistémicas con sulfasalazina, dapsona, corticosteroides e inmunomoduladores; la terapia con anticuerpos TNF también ha mostrado buenos resultados terapéuticos.<sup>49,50</sup>

## **Síndrome de Sweet**

La dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet) es un exantema doloroso o papuloescamoso, o nódulos que afectan el brazo, las piernas, el tronco, las manos o la cara. Se acompaña también de conjuntivitis.

Tiene una presentación poco frecuente asociada con EC y CUCI. Se asocia también con otras enfermedades sistémicas y neoplasias malignas.<sup>51</sup> Típicamente se trata con corticosteroides tópicos.<sup>52</sup>

## **Úlceras orales**

La afectación de mucosa oral puede ser periodontitis o lesiones aftosas que se presentan en 10% de los pacientes y se localizan en la mucosa labial, bucal, en la lengua y la orofaringe. Las lesiones aftosas orales acompañan la actividad de la enfermedad.<sup>53,54</sup>

## **Enfermedad perineal**

Con respecto a la enfermedad perineal, ocurre en 50% de los pacientes con EC en distintos rangos de severidad, desde eritema perineal hasta la formación de abscesos y fístulas perineales complejas.<sup>55</sup>

En el contexto de enfermedad de Crohn se ha acuñado el término enfermedad de Crohn metastásica, que se caracteriza por lesiones granulomatosas no caseificantes contiguas al ano o que se extienden en sitios de antecedentes quirúrgicos en pacientes con afectación colónica o rectal.

## ENFERMEDADES OCULARES

De 2 a 5% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen enfermedad ocular. Los pacientes con EC presentan con más frecuencia manifestaciones oculares (de 3.5 a 6.3%) que los pacientes con CUCI (de 1.6 a 4.6%). Los pacientes mayores de 40 años de edad tienen más probabilidades de iritis/uveítis que los menores de esa edad.<sup>57</sup>

### Epiescleritis y escleritis

La epiescleritis y la escleritis son dos manifestaciones oculares que comparten similitudes, pero que tienen diferencias discretas que pueden o no estar relacionada con la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La epiescleritis se presenta como un cuadro de hiperemia indolora de la conjuntiva y la esclerótica que no condiciona trastorno en la agudeza visual, mientras que la escleritis, por otro lado, afecta las capas más profundas del ojo. Los pacientes presentan dolor ocular intenso y sensibilidad a la palpación.<sup>58</sup>

El tratamiento de la epiescleritis va acompañado de la atención paralela de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, no necesitando tratamiento específico. La escleritis puede condicionar complicaciones graves (desprendimiento de retina o inflamación del nervio óptico), por lo cual es necesario su tratamiento específico con terapia con esteroides tópicos.<sup>59</sup>

### Uveítis

La uveítis (iridociclitis) es menos común que la epiescleritis, y dependiendo de la serie se reporta con una incidencia de 3 a 17% de los pacientes con EII.<sup>60,61</sup>

Típicamente se presenta con inflamación de la capa vascular del ojo anterior, involucrando el iris y el cuerpo ciliar (iritis), afección del ojo posterior (vítreo, coroides o retina). Esta manifestación ocular se asocia sobre todo con manifestaciones articulares y cutáneas coexistentes. Sus signos clínicos son visión borrosa con fotofobia, y puede ser ocular miótico.<sup>62</sup>

De acuerdo a sus manifestaciones clínica se divide en:

1. Uveítis anterior, con afectación de la cámara anterior.
2. Uveítis intermedia, con inflamación en la región vítrea.
3. Uveítis posterior, donde la retina y la corea están principalmente involucradas.
4. Panuveítis con el sitio primario de inflamación que incluye la cámara anterior, el vítreo, la retina y la coroides.<sup>63</sup>

El tratamiento debe otorgarse de manera rápida con medicamentos tópicos y sistémicos para prevenir la progresión a ceguera. En casos refractarios a estos tratamientos se puede optar por el uso de ciclosporina o infliximab.<sup>64,65</sup>

## **ENFERMEDAD HEPATOBILIAR**

Las complicaciones hepáticas son manifestaciones extraintestinales comunes que pueden presentarse hasta en 55%, y pueden tener un amplio aspecto desde afección de esteatosis hepática y colangitis esclerosante primaria hasta incluso cirrosis.<sup>66</sup>

La prevalencia de las enfermedades hepáticas en la EII es aproximadamente de 20% de los pacientes, y puede encontrarse en el contexto de afección autoinmunitaria o colangitis esclerosante primaria asociada.<sup>69</sup>

### **Colangitis esclerosante primaria**

La colangitis esclerosante primaria (CEP) colestásica se caracteriza por la destrucción fibroinflamatoria progresiva de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos que condiciona enfermedad colestásica del hígado.<sup>69</sup>

Su diagnóstico se basa en una combinación de alteración de pruebas de función hepática con patrón colestásico caracterizado por elevación de marcadores séricos elevados (fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa) sin otra etiología, cambios en los conductos biliares identificados por colangiografía resonancia magnética o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Se conoce que más de 70% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria pueden tener enfermedad inflamatoria intestinal variedad CUCI, mientras que sólo de 1 a 5% de los pacientes con CUCI pueden tener colangitis esclerosante primaria. Clásicamente los pacientes que desarrollan CEP tienen como fenotipo pancolitis activa con un gradiente inflamatorio de predominio derecho y asociado con ileítis por reflujo y leve afección del recto.<sup>71</sup>

Tener diagnóstico de CEP en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal confiere un riesgo incrementado de cáncer demostrado por la cohorte sueca, que informa colangiocarcinoma OR 161, páncreas OR 14, carcinoma colorrectal OR 11, vesícula biliar.

Por tanto, el tamizaje específico en estos pacientes se recomienda con colonoscopia idealmente con cromosondoscopia de manera anual, y además vigilancia del desarrollo de colangiocarcinoma mediante imágenes (colangiorresonancia magnética o ultrasonografía).<sup>72</sup>

La enfermedad hepática cursa sin síntomas y sólo puede detectarse con las alteraciones en la bioquímica hepática, además de los hallazgos por imagen o las alteraciones en la biopsia hepática (para colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños).<sup>73</sup>

No existe un tratamiento eficaz descrito al momento, e incluso se ha reportado que en los pacientes llevados a trasplante por CEP la enfermedad eventualmente reaparecerá en el injerto en 20% de los pacientes a los cinco años. Por otro lado, el uso de ácido ursodesoxicólico no mostró ningún beneficio, por lo que existen controversias en su recomendación. La Asociación Americana no lo recomienda, mientras que el grupo europeo lo deja a consideración del médico con uso de dosis de 15 mg/kg.<sup>74,75</sup>

Por otro lado, es importante establecer tratamiento asintomático para los síntomas de prurito, la fatiga y la enfermedad ósea metabólica relacionada con la colangitis esclerosante primaria. La suplementación de calcio y vitamina D debe optimizarse y asociarse con suficiente ejercicio físico. El seguimiento debe hacerse con densitometría ósea cada dos a tres años, y en caso de hallazgo significativo (osteopenia/osteoporosis) iniciar un tratamiento adecuado con bifosfonatos y ordenar en el contexto correcto de mayor beneficio *vs.* riesgos los tratamientos endoscópicos de dilatación con balón.

## Hepatitis

Las manifestaciones extraintestinales en el parénquima hepático con patrón hepatocelular incluyen al hígado graso, la hepatitis autoinmunitaria y la hepatitis granulomatosa. Se ha determinado que la esteatosis hepática no alcohólica se presenta en 33% de los pacientes, y 12% pueden llegar a tener un grado de fibrosis,<sup>76</sup> padecimientos que deben tener diagnóstico diferencial con la afección por medicamentos que condiciona patrón hepatocelular de daño por los fármacos utilizados (tiopurinas, metotrexato, anticuerpos anti-TNF e inhibidores de JAK). Además, la inmunosupresión que puede conducir a una reactivación de la hepatitis B o causar hepatitis mediada por otros virus, como el citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr.<sup>77</sup>

## **Pancreatitis**

El desarrollo de pancreatitis en pacientes con EII puede ser tanto aguda no asociada a afección de EII o como manifestación extraintestinal de presentación aguda o crónica.

En este contexto la pancreatitis puede ser por origen autoinmunitario o causada por los fármacos utilizados para su tratamiento.<sup>78</sup>

Los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a estas alteraciones son 5-aminosalicilatos (5-ASA), azatioprina y 6-mercaptopurina.<sup>79</sup>

Debe existir un abordaje acucioso para determinar las sutiles diferencias entre una pancreatitis por causas comunes y la pancreatitis asociada a EII o a toxicidad por fármacos, ya que los síntomas no serán distintos en cada caso, teniendo un cuadro típico muy similar (dolor abdominal intenso en el epigastrio, náuseas y vómitos). Es necesario tener en cuenta que para establecer el diagnóstico de pancreatitis autoinmunitaria puede requerirse inmunohistoquímica de tejido obtenido en biopsias.<sup>80</sup>

En el tratamiento, además de las medidas generales, como intervención en un cuadro de pancreatitis (aporte de líquidos por vía intravenosa, control frecuente de los signos vitales, manejo de dolor y vía oral), es necesario que se suspendan los fármacos con potencial riesgo para desarrollo de la entidad.<sup>81</sup>

## **Osteopenia y osteoporosis**

Existen distintos mecanismos por los cuales la EII se asocia con un mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, entre los que se pueden citar inflamación crónica, uso recurrente de corticosteroides, malabsorción de calcio y pérdida de masa ósea.

Los distintos grupos de estudio reportan tasas de prevalencia que oscilan entre 2 y 30% para la osteopenia y entre 40 y 50% para osteoporosis.<sup>82</sup> Se ha tomado como punto de corte reportado por densitometría ósea (DMO) como masa ósea normal a 1 a 2.4 DE; por debajo del pico se considera que la DMO indica osteopenia y deficiencia ósea leve o moderada; a 2.5 DE o más por debajo del pico la DMO se etiqueta como osteoporótica con marcada deficiencia ósea.

## **Anemia**

Otra de las manifestaciones extraintestinales frecuentemente encontradas en los pacientes con EII es la anemia, definida como un valor de hemoglobina de menos de 7 mg/dL.

La prevalencia de anemia en pacientes con EII oscila entre 9 y 74%, y puede ser anemia ferropénica y anemia por enfermedad crónica.

En estos subgrupos la anemia por deficiencia de hierro es causada por pérdida crónica de sangre, inflamación crónica, desnutrición, hemólisis y medicamentos supresores de la médula ósea. Con mayor frecuencia este tipo de anemia se debe a la fisiopatología de la enfermedad que conduce a hemorragia intestinal crónica y pérdida de hierro, mientras que la asociada a enfermedad crónica es secundaria a la cascada inflamatoria que lleva a eritropoyesis ineficaz.

En este contexto el tratamiento estará dirigido a su etiología con administración de suplementos de hierro por vía oral o por vía intravenosa. Incluso puede ser útil la administración de eritropoyetina (EPO) o transfusiones sanguíneas en casos seleccionados, pero siempre es necesario definir la causa adyacente, por tanto llevar a inducir la remisión de la enfermedad.<sup>82</sup>

## Eventos tromboembólicos

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal cursan con un estado pro-trombótico que confiere morbilidad y mortalidad al padecimiento cuando la enfermedad se encuentra activa.

Sumado a esto, algunos estudios sugieren que el uso de fármacos, como corticosteroides, les confiere un riesgo mayor de presentar trombosis.

Nguyen y col. reportaron la tasa de tromboembolismo venoso profundo en pacientes con EII hospitalizados durante un periodo de seis años, encontrando riesgo incrementado de presentar embolismo para los pacientes con CUCI, *odds ratio* 1.85, y en los pacientes con enfermedad de Crohn un OR 1.48, asociando también la enfermedad fistulizante activa como factor de riesgo independiente para trombosis.<sup>83</sup>

Por tanto, actualmente la profilaxis con heparina no fraccionada o de bajo peso molecular está indicada en pacientes ingresados con EII activa si no existe contraindicación por hemorragia gastrointestinal significativa con repercusión hemodinámica.

## CONCLUSIONES

Las manifestaciones extraintestinales en la enfermedad inflamatoria intestinal representan un reto para el tratamiento, ya que pueden derivarse de la actividad de la enfermedad o no tener relación.

La búsqueda intencionada de estas afecciones sistémicas en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal puede mejorar el pronóstico de los pacientes e impactar en su calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto FJK, Bosques PFJ, Charúa GL, Cortés ET, Miranda CRM et al.:** Inflammatory bowel disease in Mexico: epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Méx* 2020;85(3):246–256.
2. **Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G et al.:** ECCO–ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD. Part 1. Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;13(2):144–164K.
3. **Amiot A, Bouguen G, Bonnaud G, Bouhnik Y, Hagege H et al.:** Clinical guidelines for the management of inflammatory bowel disease: update of a French national consensus. *Dig Liver Dis* 2021;53(1):35–43.
4. **Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW et al.:** The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:631–642.
5. **Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro de Acosta M:** The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease, European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. *J Crohns Colitis* 2016;10(3):239–254.
6. **Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C et al.:** Chronological order of appearance of extraintestinal manifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794–1800.
7. **Zabana Y, Panés J, Nos P, Gomollón F, Esteve M et al.,** en representación de GETECCU: *The ENEIDA Registry (Nationwide study on genetic and environmental J.K.)*.
8. **Scofield RH, Kurien B, Gross T et al.:** HLA–B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 1995;345:1542–1544.
9. **Grant AJ, Lalor PF, Salmi M et al.:** Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002;359:150–157.
10. **Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management. *Gastroenterology* 2021;161(4):1118–1132.
11. **De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E:** Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996;110(6):1696–1703.
12. **Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo OJD, Boonen A:** Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):65–73.
13. **Salmi M, Jalkanen S:** Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J Immunol* 2001;166(7):4650–4657.
14. **Algaba A, Guerra I, Ricart E et al.:** Extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: study based on the ENEIDA Registry. *Dig Dis Sci* 2021;66:2014–2023.
15. **Garber A, Regueiro M:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, etiopathogenesis, and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2019;21:31.
16. **Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M et al.:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1982–1992.
17. **Rogler G, Gantenbein C et al.:** Chronological order of appearance of extraintestinal man-

- ifestations relative to the time of IBD diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1794–800.
18. **Stolwijk C, Pierik M, Landewe R et al.**: Prevalence of self-reported spondyloarthritis features in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2013;27:199–205.
  19. **Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP**: Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998;42:387–391.
  20. **Juillerata P, Manzc BM, Jonas ZS, Vavrickae SR**: Therapies in inflammatory bowel disease patients with extraintestinal manifestations. *Digestion* 2020;101(Suppl 1):83–97.
  21. **Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT**: Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: current concepts, treatment, and implications for disease management, reviews in basic and clinical gastroenterology and hepatology. *Gastroenterology* 2021;161:1118–1130.
  22. **Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW et al.**: The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:631–642.
  23. **Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, MacDonald TM**: Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with emergency admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40(5):619–622.
  24. **Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP et al.**: Effects of no steroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(8):1949–1954.
  25. **Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Boberg KM et al.**, European Crohn's and Colitis Organization: The first European evidence-based consensus on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(3):239–254.
  26. **Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM et al.**: Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(2):203.
  27. **Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J et al.**: Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203–211.
  28. **El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M**: The gastrointestinal safety and effect on disease activity of etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101(2):311–317.
  29. **Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderón C et al.**: Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71(2):258–270.
  30. **Zochling J, van der Heijde D, Dougados M et al.**: Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:423–432.
  31. **Heijde D, Ramiro S, Landewe R et al.**: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–991.
  32. **Bieber A, Fawaz A, Novofastovski I et al.**: Antitumor necrosis factor-alpha therapy associated with inflammatory bowel disease: three cases and a systematic literature review. *J Rheumatol* 2017;44:1088–1095.
  33. **Chateau T, Bonovas S, Le Berre C et al.**: Vedolizumab treatment in extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Crohns Colitis* 2019;13:1569–1577.

34. **El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I et al.:** The gastrointestinal safety and effect on disease activity of celecoxib, a selective COX-2 inhibitor in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2006;101:311-317.
35. **Karreman MC, Luime JJ, Hazes JMW et al.:** The prevalence and incidence of axial and peripheral spondyloarthritis in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2017;11:631-642.
36. **Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, Thomson et al.:** Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1033-1043.
37. **Larsen S, Bendtzen K, Nielsen OH:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97-114.
38. **Antonelli E, Bassotti G, Tramontana M, Hansel et al.:** Dermatological manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Clin Med* 2021;10:364.
39. **Farhi D, Cosnes J, Zizi N et al.:** Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2 402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:281-293.
40. **Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB:** The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976;55(5):401-412.
41. **Farhi D, Cosnes J, Zizi N, Chosidow O, Seksik P et al.:** Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2 402 patients. *Medicine (Baltimore)* 2008;87(5):281-293.
42. **Veloso FT, Carvalho J, Magro F:** Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease. A prospective study of 792 patients. *J Clin Gastroenterol* 1996;23(1):29-34.
43. **Callen JP et al.:** Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351(9102):581-585.
44. **Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr:** Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(1):37-46.
45. **Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C et al.:** Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med* 2018;7(10):E356.
46. **Zold E, Nagy A, Devenyi K, Zeher M, Barta Z:** Successful use of adalimumab for treating fistulizing Crohn's disease with pyoderma gangrenosum: two birds with one stone. *World J Gastroenterol* 2009;15(18):2293-2295.
47. **Scharl M, Gubler M:** Biologics for extraintestinal manifestations of IBD. *Curr Drug Targets* 2014;15(11):1064-1073.
48. **Restellini S, Chazouilleres O, Frossard JL:** Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* 2017;37(4):475-489.
49. **Banet DE, McClave SA, Callen JP:** Oral metronidazole, an effective treatment for Sweet's syndrome in a patient with associated inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* 1994;21(9):1766-1883.
50. **Kemmett D, Hunter JA:** Sweet's syndrome: a clinicopathologic review of twenty-nine cases. *J Am Acad Dermatol* 1990;23(3 Pt 1):503-507.
51. **Mutasim DF:** Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Dermatol* 2008;26(3):265-273.
52. **Lehman JS, Rogers RS 3rd:** Acute oral ulcers. *Clin Dermatol* 2016;34:470-474.
53. **Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F et al.:** A. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol* 2005;11:7227-7236.
54. **Keyal U, Liu Y, Bhatta AK:** Dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease:

- a review. *Discov Med* 2018;25:225–233.
55. **Bunu DM, Timofte CE, Ciocoiu M, Floria M et al.:** Cardiovascular manifestations of inflammatory bowel disease: pathogenesis, diagnosis, and preventive strategies. *Gastroenterol Res Pract* 2019;2019:3012509
  56. **Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR:** Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(30):4819–4831.
  57. **Mintz R, Feller ER, Bahr RL et al.:** Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:135–139.
  58. **Felekis T, Katsanos K, Kitsanou M, Trakos N et al.:** Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:29–34.
  59. **Ghanchi FD, Rembacken BJ:** Inflammatory bowel disease and the eye. *Surv Ophthalmol* 2003;48:663–676.
  60. **Kugathasan S, Miranda A, Nocton J et al.:** Dermatologic manifestations of Crohn disease in children: response to infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:150–154.
  61. **Orchard TR, Chua CN, Ahmad T et al.:** Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002;123:714–718.
  62. **Ortego CN, Callejas RJL, Sánchez CD et al.:** Refractory chronic erythema nodosum successfully treated with adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(3):408–410.
  63. **Quin A, Kane S, Ulitsky O et al.:** A case of fistulizing Crohn’s disease and erythema nodosum managed with adalimumab. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol Acad Dermatol* 2007;21:408.
  64. **Restellini S, Chazouilleres O, Frossard JL:** Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Liver Int* 2017;37(4):475–489.
  65. **Silva J, Brito BS, Silva IN, Nóbrega VG et al.:** Frequency of hepatobiliary manifestations and concomitant liver disease in inflammatory bowel disease patients. *BioMed Res Int* 2019;2019:7604939.
  66. **Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH:** Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382(9904):1587–1599.
  67. **Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, Chazouilleres O et al.:** Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) clinical guideline. *Endoscopy* 2017;49(6):588–608.
  68. **Ali AH, Tabibian JH, Nasser GN, Lennon RJ, De Leon T et al.:** Surveillance for hepatobiliary cancers in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2018;67(6):2338–2351.
  69. **Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro de Acosta M et al.,** European Crohn’s and Colitis Organization: The first European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;10(3):239–254.
  70. **Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM et al.,** American Association for the Study of Liver Diseases: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51(2):660–678.
  71. **Lindor KD,** Mayo Primary Sclerosing Cholangitis–Ursodeoxycholic Acid Study Group: Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997;336(10):691–695.
  72. **Palumbo CS, Restellini S, Chao CY, Aruljothy A, Lemieux C et al.:** Screening for nonalcoholic fatty liver disease in inflammatory bowel diseases: a cohort study using transient

- elastography. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(1):124–133.
73. **Gizard E, Ford AC, Bronowicki JP et al.:** Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3–15.
  74. **Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC et al.:** Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1326–1330.
  75. **Nielsen OH, Munck LK:** Drug insight: aminosalicylates for the treatment of IBD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:160–170.
  76. **Larsen S, Bendtzen K, Haagen NO:** Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: epidemiology, diagnosis, and management. *Ann Med* 2010;42:97–114.
  77. **Banks PA, Freeman ML:** Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379–2400.
  78. **Rodríguez BL, Barahona GJ, Yamamoto FJK:** Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:6156–6165.
  79. **Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E:** Bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a population-based prospective two-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:145–153.
  80. **Gasche C:** Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:142–150.
  81. **Giannini S, Martes C:** Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2006;52:275–291.
  82. **Nguyen GC, Sam J:** Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2272–2280.
  83. **Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ:** Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97–101.
  84. **Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A:** The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430–434.



---

## Fertilidad y embarazo en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Jesús Gerardo López Gómez, José Alberto Romero Lozanía*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba principalmente dos entidades: la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), las cuales se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos del colon o el intestino delgado con remisiones y exacerbaciones, con un origen multifactorial que incluye factores genéticos, ambientales e inmunitarios, presentando un pico de incidencia tanto en hombres como mujeres entre los 20 y los 35 años de edad.<sup>1,2</sup> La mayoría de las mujeres que padecen EII se encuentran en edad reproductiva,<sup>3</sup> por lo que el embarazo suele representar una mayor preocupación en pacientes con EII debido a potenciales problemas de fertilidad, los efectos que la enfermedad puede tener en el embarazo y el feto, el posible efecto teratogénico de los medicamentos utilizados, así como los efectos que a largo plazo puedan tener los agentes introducidos más recientemente.<sup>4</sup> El estudio realizado por Selinger y col. mostró que entre mujeres con EII las principales preocupaciones son el efecto que la enfermedad pueda tener en la fertilidad y la gestación, y en los efectos que los medicamentos puedan tener sobre el feto. Estos factores descritos anteriormente conducían a pacientes con EII a evitar el embarazo o a discontinuar el tratamiento después de la concepción.<sup>5</sup>

El desarrollo de nuevos agentes terapéuticos ha revolucionado el tratamiento de la EII, y esto ha llevado a la mejoría en el pronóstico y la calidad de vida en esta población. Como resultado, las mujeres con EII están más abiertas a considerar el embarazo y lograr una gestación sin complicaciones.

## HERENCIA

Los pacientes con EII con frecuencia se preocupan acerca de la posibilidad de transmitir la enfermedad a sus descendientes.<sup>6</sup>

La EII no es hereditaria en el sentido estricto del término. Una historia familiar positiva de EII es el factor de riesgo más fuerte para desarrollarla.<sup>7</sup> Los avances en genética han llevado a la identificación de más de 240 *loci* independientes asociados con la EII.<sup>8</sup> Sin embargo, estos *loci* juntos sólo explican 13.1 y 8.2% de la variación en la predisposición a la enfermedad de Crohn y CUCI, respectivamente, y por lo tanto no explican completamente la susceptibilidad o la causalidad de la enfermedad.<sup>9</sup> En resumen, no se hereda la enfermedad *per se*, se hereda una cierta predisposición genética a desarrollarla.

Diversos estudios han demostrado que el riesgo de presentar EII es de entre 1.6 y 5.2% si un padre tiene EII,<sup>10,11</sup> mientras que, si ambos padres tienen la enfermedad, aumenta hasta 33 a 52%.<sup>12,13</sup>

## FERTILIDAD

Las tasas de fertilidad en mujeres con EII dependen de la actividad de la enfermedad y de la exposición a tratamiento quirúrgico para EII. Las personas con EII inactiva o sin cirugía pélvica previa tienen tasas de infertilidad similares a las de la población general, que oscilan entre 5 y 14%.<sup>14,15</sup>

Por el contrario, la enfermedad activa puede afectar la fertilidad, probablemente a través de mecanismos multifactoriales que incluyen inflamación pélvica de las trompas de Falopio y los ovarios, dispareunia secundaria a enfermedad perianal y adherencias o cicatrices de cirugías previas.<sup>16</sup> La nuliparidad voluntaria debido al miedo a la intimidad y la transmisión de enfermedades a la descendencia, la mala imagen corporal (ostomía, enfermedad perianal) y la depresión también toman relevancia.<sup>17</sup>

La cirugía pélvica, específicamente en la CUCI, puede aumentar significativamente la infertilidad femenina a través de cicatrices, adherencias o lesiones en los órganos reproductivos.<sup>17</sup> Un metaanálisis de cirugía de anastomosis ileoanal con reservorio (IPAA) en CUCI encontró una tasa de infertilidad posoperatoria de 48%, tres veces mayor que en pacientes tratados médicamente.<sup>18</sup> Una revisión sistemática que incluyó un total de 945 pacientes encontró una tasa de infertilidad previa a la proctocolectomía de 12%, y de 26% después de la cirugía, por lo que se ha demostrado que las cicatrices pélvicas y las adherencias quirúrgicas también pueden llevar a infertilidad tubárica.<sup>19</sup>

Una cohorte danesa que incluyó 1 360 mujeres con EII que recibieron tratamientos mediante tecnología de reproducción asistida (TRA) demostró que las

mujeres con CUCI y EC que reciben tratamientos TRA no pueden esperar el mismo éxito para cada transferencia de embriones que otras mujeres infértiles.<sup>20</sup>

No hay evidencia de los efectos de medicamentos utilizados en EII sobre la fertilidad femenina. En los hombres la terapia con sulfasalazina provoca una disminución reversible en la motilidad y el conteo de los espermatozoides; dicho efecto está relacionado con la dosis, y no se ve afectado con los suplementos de ácido fólico.<sup>21</sup> La suspensión de la medicación parece revertir estos efectos al cabo de dos a tres meses. En estos casos es recomendable reemplazar la sulfasalazina por mesalazina.

## EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LA ENFERMEDAD

Pacientes embarazadas con EII tienen el mismo riesgo de reactivación de la enfermedad que pacientes no embarazadas, aunque la presencia de enfermedad activa en el momento de la concepción incrementa el riesgo de exacerbaciones durante el embarazo.<sup>22</sup> En pacientes con CUCI activa en el momento de la concepción 45% tendrán un empeoramiento durante el embarazo, 24% cursarán con la enfermedad estable y 25% tendrán una mejoría. En pacientes con EC activa en el momento de la concepción una tercera parte tendrán un empeoramiento durante el embarazo, un tercio cursarán con la enfermedad estable y un tercio mejorarán.<sup>23,24</sup> En resumen, la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción es un predictor útil de la actividad de la enfermedad durante el resto de la gestación. Asegurar la remisión de la enfermedad antes de la concepción es una estrategia eficaz para reducir el riesgo de brotes de EII durante el embarazo y los resultados maternos y fetales adversos.<sup>25</sup>

Si una paciente presenta reactivación de la enfermedad durante el embarazo, la evaluación y el manejo son similares a los de pacientes no embarazadas con EII.<sup>26</sup> Debemos tener en cuenta algunas consideraciones durante la evaluación de una paciente embarazada con EII, algunas pruebas de laboratorio pueden ser difíciles de interpretar; por ejemplo, la albúmina y la hemoglobina bajas y la fosfatasa alcalina y la velocidad de sedimentación globular altas son comunes en el embarazo.<sup>27</sup>

En caso de requerir estudios de imagen para valorar la severidad de la enfermedad o algunas de sus complicaciones, las imágenes por ultrasonido y resonancia magnética (RM) son preferibles a la tomografía computarizada (TC) para evitar exponer al feto a la radiación. Sin embargo, el gadolinio es un teratógeno potencial y debe evitarse en el primer trimestre del embarazo.<sup>28</sup> Si se requiere una evaluación endoscópica la sigmoidoscopia flexible se considera segura durante el embarazo, y es el procedimiento endoscópico de elección.<sup>29</sup>

La realización de colonoscopia o sigmoidoscopia durante el embarazo es de bajo riesgo para la madre y el feto en los tres trimestres del embarazo,<sup>30</sup> aunque siempre se debe hacer una indicación óptima y, de ser posible, se debe diferir la exploración al segundo trimestre del embarazo; la evaluación endoscópica está contraindicada en situación de parto inminente, rotura de membranas, placenta previa y eclampsia.<sup>31</sup>

La seguridad sobre el uso de las soluciones de limpieza colónica durante el embarazo no ha sido estudiada. Las soluciones de polietilenglicol y de fosfato de sodio se clasifican en la categoría C de la FDA; sin embargo, pueden causar alteraciones de electrolitos, nefropatía por fosfatos, desmineralización ósea y falta de crecimiento óseo, por lo cual deben usarse con precaución.<sup>32</sup>

Cuando se requieran fármacos para sedar a la paciente debe utilizarse la menor dosis posible para lograr un nivel de sedación de ansiólisis o sedación moderada, siempre con un equipo de anestesia y obstetricia presente, para asegurar el monitoreo estrecho de la madre y de la frecuencia cardíaca fetal. Se recomienda seleccionar fármacos de los grupos B y C de acuerdo con la categoría de la FDA, ya que no existen anestésicos de categoría A. El propofol y la meperidina son de categoría B, mientras que el fentanilo es de categoría C, y se considera seguro a bajas dosis. Las benzodiazepinas como el diazepam y el midazolam son categoría D de la FDA. El diazepam no debe usarse para sedación en mujeres embarazadas debido a su asociación con paladar hendido y alteraciones del neurocomportamiento. El midazolam no se ha asociado con anomalías congénitas, y es la benzodiazepina preferida cuando la sedación con meperidina sola es inadecuada; sin embargo, debe evitarse en el primer trimestre, si es posible.<sup>33</sup>

Las indicaciones para cirugía son las mismas en pacientes con EII embarazadas y no embarazadas, e incluyen una recaída o enfermedad refractaria que no responde a la terapia médica, perforación y obstrucción.<sup>34</sup>

## **EFEECTO DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD SOBRE EL EMBARAZO**

Múltiples estudios han informado el impacto de la actividad de la enfermedad en el momento de la concepción o durante el embarazo en los resultados de la gestación en mujeres con EII. Algunos han demostrado que la enfermedad activa se asocia con resultados adversos del embarazo,<sup>35-37</sup> otros han mostrado un mayor número de resultados adversos del embarazo en mujeres con actividad moderada-grave,<sup>38</sup> y finalmente también existe evidencia que no ha demostrado asociación.<sup>13,39</sup>

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de 28 estudios realizada por Kim y col. demostró que en mujeres con EII activa los OR agrupados para bajo

peso al nacer, parto prematuro, pequeño para la edad gestacional, aborto espontáneo y mortinatos fueron 3.81 (IC 95% de 1.81 a 8.02), 2.42 (IC 95% de 1.74 a 3.35), 1.48 (IC 95% de 1.19 a 1.85), 1.87 (IC 95% de 1.17 a 3.0) y 2.27 (IC 95% de 1.03 a 5.04), respectivamente, en comparación con mujeres con EII inactiva. En el análisis de subgrupos basado en el tipo de enfermedad las mujeres con CUCI activa tenían un mayor riesgo de bajo peso al nacer, parto prematuro y aborto espontáneo. Las mujeres con EC activa tenían un mayor riesgo de parto prematuro, pequeño para la edad gestacional y parto espontáneo.<sup>40</sup>

Las mujeres embarazadas con CUCI en remisión presentan un índice de recaída de la enfermedad de 34%, similar al de pacientes con CUCI no embarazadas, siendo de 32%. Las pacientes con EC tienen índices similares. Un metaanálisis de Miller y col. con 1 300 pacientes con CUCI y 700 con EC demostró embarazos normales en 85% de las mujeres con CUCI y en 83% de las pacientes con EC. Si la enfermedad está en actividad al momento de la concepción, 2/3 de las pacientes continuarán en actividad, y de ellas de 60 a 70% podrían empeorar.<sup>17</sup>

Aunque los datos sobre el impacto de la actividad de la enfermedad en los resultados del embarazo siguen siendo contradictorios, los diferentes grupos de expertos enfatizan la importancia del asesoramiento prenatal para el control de la actividad de la enfermedad antes de la concepción.<sup>26</sup>

## PARTO

Múltiples estudios han demostrado que las mujeres con EII tienen una incidencia aumentada de parto por cesárea que va de 40.7 a 83.1%.<sup>41-43</sup> Este aumento es probablemente efecto de la preocupación por complicaciones tales como daño del esfínter anal, trauma perianal, empeoramiento de la enfermedad perianal y disfunción del reservorio en pacientes con anastomosis ileoanal.<sup>44</sup> Además, existe la hipótesis de que el modo de parto puede influir en la colonización de la microbiota intestinal del producto, predisponiendo a la descendencia a la EII; sin embargo, no se ha demostrado una diferencia significativa en el riesgo de EII en los hijos nacidos por cesárea en comparación con los nacidos por vía vaginal.<sup>45,46</sup>

En el embarazo complicado por EII el modo de parto (cesárea vs. parto vaginal) debe centrarse en las indicaciones obstétricas habituales.<sup>44</sup> Una paciente puede tener un parto vaginal en la mayoría de las presentaciones de EII, a menos que haya una enfermedad perineal activa presente en el momento del parto o circunstancias únicas de la paciente presentes.<sup>27</sup>

Se presta especial atención a las mujeres que se han sometido a una cirugía IPAA, ya que algunos estudios han reportado el deterioro de las funciones fisiológicas del aparato esfinteriano y del piso pélvico, mientras que otros no han docu-

mentado alteraciones en ese sentido.<sup>47,48</sup> Un metaanálisis realizado por Foulon y col. mostró que el IPAA no parece afectar de forma independiente los resultados del embarazo, ni el modo de parto parece afectar de forma independiente la función del reservorio.<sup>48,49</sup> Sin embargo, la función del *pouch* pareció deteriorarse más rápido en el seguimiento a largo plazo (más de cinco años) después del parto vaginal,<sup>48</sup> en particular cuando el parto vaginal tenía un alto riesgo de lesión obstétrica (parto instrumental, episiotomía, peso del bebé mayor de 4 000 g), cesárea emergente y parto con una segunda etapa del trabajo de parto de más de 2 h.<sup>47</sup>

Aunque no hay una recomendación contundente al respecto, incluso si hay evidencia contradictoria para apoyar tanto el parto vaginal como la cesárea en pacientes que se han sometido a IPAA, se recomienda la cesárea. El manejo se puede individualizar después de una discusión y asesoramiento apropiados con la paciente, el cirujano colorrectal y el obstetra.<sup>50,51</sup>

## TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO

El control de la enfermedad antes de la concepción y durante el embarazo es la piedra angular del manejo exitoso del embarazo en pacientes con EII; para ello se requiere un equilibrio entre el control óptimo de la enfermedad y la seguridad de los medicamentos.<sup>52</sup>

La embarazada con EII a menudo está preocupada por los posibles efectos adversos de los medicamentos sobre el desarrollo fetal; sin embargo, estos riesgos son sobreestimados por la mayoría de las mujeres embarazadas.<sup>53</sup> Debido a estos conceptos erróneos sobre los medicamentos para la EII, las mujeres pueden dejar de tomar sus medicamentos por completo durante el embarazo o tomar una dosis de medicamentos más baja que la indicada. Ambas situaciones aumentan el riesgo de brote de la enfermedad, que es un factor de riesgo independiente de resultados adversos maternos y fetales.<sup>54</sup>

Según un estudio de cohorte observacional retrospectivo basado en la población, del total de mujeres que fueron adherentes durante el año anterior al embarazo, 25% modificaron su adherencia al tratamiento durante el embarazo; de este total 50.4% no eran adherentes por completo a la indicación prescrita y 49.6% suspendieron sus medicamentos durante el embarazo.<sup>55</sup>

En general, la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la EII, a excepción del metotrexato y el tofacitinib, son considerados de bajo riesgo y pueden continuarse durante el embarazo y la lactancia<sup>56–58</sup> (cuadro 13–1).

### Aminosalicilatos

La mayoría de los agentes 5–ASA (aminosalicilatos) disponibles actualmente están dentro de la categoría B de la FDA, a excepción de la olsalazina, la cual per-

**Cuadro 13–1. Medicamentos utilizados en enfermedad inflamatoria intestinal y embarazo**

Medicamento	Categoría FDA	Compatible con el embarazo	Compatible con la lactancia
<b>5–ASA</b>			
Mesalazina	B	Sí	Sí
Sulfasalazina	B	Sí	Sí
Olsalazina	C	Sí	Sí
<b>Corticoides</b>			
Prednisona	C	Sí	Sí
Hidrocortisona	C	Sí	Sí
Budesonida	C	Sí	Sí
Budesonida MMX	C	Sí	Sí
<b>Inmunomoduladores</b>			
Azatioprina	D	Sí	Sí
6–mercaptopurina	D	Sí	Sí
Ciclosporina	C	Sí	No
Metotrexato	X	No	No
<b>Terapia biológica</b>			
Infliximab	B	Sí	Sí
Adalimumab	B	Sí	Sí
Certolizumab	B	Sí	Sí
Golimumab	B	Probablemente sí	Probablemente sí
Vedolizumab	B	Sí	Sí
Ustekinumab	B	Probablemente sí	Probablemente sí
Tofacitinib	C	No	No

U. S. Food and Drug Administration (FDA): Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Federal Register/ Vol. 73, No. 104.

tiene a la categoría C de la FDA;<sup>58,59</sup> sin embargo, no hay evidencia que sugiera un riesgo mayor en comparación con otros 5–ASA.<sup>60</sup>

En mayo de 2010 la FDA anunció una advertencia involucrando preparaciones de mesalazina que contienen como excipiente ftalato de dibutilo, el cual ha sido asociado a alteraciones del neurodesarrollo, esqueléticas, urológicas y del sistema reproductivo en estudios animales, por lo cual la mesalazina que contiene esta sustancia fue reclasificada como tipo C para su uso durante el embarazo.<sup>54,61,62</sup>

La sulfasalazina es conjugado de sulfapiridina y ácido 5–aminosalicílico.<sup>63</sup> La sulfasalazina inhibe la dihidrofolato reductasa, disminuyendo el reservorio de ácido fólico en el organismo.<sup>64</sup> Por lo tanto, las mujeres que toman sulfasalazina deben consumir ácido fólico a altas dosis (2 mg/día).<sup>56</sup>

Por otra parte, se ha documentado que el tratamiento con sulfasalazina para la EII en el hombre causa oligospermia, motilidad reducida de los espermatozoi-

des y una mayor proporción de formas anormales. Al retirar la sulfasalazina estos efectos son reversibles.<sup>65</sup> A pesar de estos hallazgos, no es necesaria la interrupción rutinaria de sulfasalazina antes de la concepción; sin embargo, en los hombres que tienen dificultades para concebir mientras toman sulfasalazina este medicamento debe suspenderse durante tres meses, y se deben realizar análisis de esperma para confirmar los recuentos normales de espermatozoides o la infertilidad por factor masculino preexistente.<sup>66</sup>

La sulfasalazina y los aminosalicilatos son compatibles con la lactancia;<sup>27</sup> sin embargo, se debe monitorear la presencia de diarrea en el infante, ya que se ha notificado diarrea sanguinolenta en un lactante amamantado por una mujer que toma sulfasalazina, al igual que diarrea acuosa en el lactante de una mujer que usa supositorios de 5-ASA.<sup>67</sup>

## Corticosteroides

Prácticamente la totalidad de los corticosteroides involucrados en el manejo de pacientes con EII se encuentran dentro de la categoría C de la FDA, y pueden ser utilizados en el embarazo para tratar reactivaciones de la enfermedad.<sup>52,68</sup> Sin embargo, no deberían ser utilizados como una terapia alternativa o sustitutiva después de suspender un medicamento efectivo.<sup>27</sup>

En el embarazo los corticosteroides atraviesan la placenta; sin embargo, los esteroides de acción corta como la prednisona y la prednisolona son rápidamente metabolizados por la 11-hidroxilasa placentaria e inactivados, lo que resulta en exposiciones fetales a aproximadamente 10% de la dosis materna.<sup>58,68</sup>

La mayoría de los estudios realizados antes del año 2003 han reportado un pequeño aumento del riesgo de hendiduras orofaciales en los recién nacidos expuestos a corticosteroides durante el mes anterior a la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo, esto no se ha replicado de manera significativa en los estudios publicados a partir de 2003.<sup>69,70</sup>

Hay poca evidencia de que el uso sistémico de corticosteroides en el embarazo aumente de forma independiente los riesgos de restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino, bajo peso al nacer o preeclampsia,<sup>71</sup> aunque la mayoría de los estudios no intentaron aislar los efectos de los corticosteroides de la enfermedad materna subyacente. Actualmente no hay pruebas suficientes para determinar si los corticosteroides sistémicos podrían contribuir a la diabetes mellitus gestacional.<sup>69</sup>

Un metaanálisis realizado por Park-Wyllie encontró un mayor riesgo de hendidura oral (OR 3.35; IC 95% de 1.97 a 5.69;  $p = 0.8$ ; X<sup>2</sup>: 1.02), pero no identificó diferencias estadísticas en la tasa de malformaciones mayores entre los grupos expuestos a corticosteroides y los grupos control.<sup>72</sup>

En general los esteroides son seguros durante todo el embarazo en dosis de hasta 15 mg/día.<sup>73</sup> Las dosis más altas aumentan el riesgo de infección y de los efectos adversos previamente mencionados.<sup>74</sup>

Los esteroides de baja biodisponibilidad en formulaciones orales, como la budesonida y la budesonida MMX, después de la administración oral se someten a un extenso metabolismo de primer paso en el hígado, accediendo a la circulación sistémica sólo de 9 a 21% de la forma activa del fármaco. Se ha demostrado que tienen un perfil de seguridad superior en comparación con los corticosteroides sistémicos, pero no hay datos disponibles sobre la seguridad del uso oral de budesonida para la EII durante el embarazo.<sup>75</sup>

## Inmunomoduladores

La azatioprina (AZA) y su metabolito 6–mercaptopurina (6–MP) se encuentran dentro de la categoría D de la FDA, como resultado de la evidencia de teratogenicidad en estudios con animales.<sup>52</sup> Sin embargo, no se ha observado un patrón reproducible de defectos de nacimiento en humanos.<sup>76</sup> Si bien se produce la transferencia transplacentaria de tiopurinas, su baja biodisponibilidad oral (AZA 47%, 6–MP 16%)<sup>77</sup> y la ausencia fetal de la enzima inosinato pirofosforilasa para la conversión de tiopurina en metabolitos activos parecen ser factores protectores.<sup>68</sup>

Diversos estudios sobre los resultados del embarazo en pacientes expuestas a 6–MP o AZA han tenido resultados inconsistentes. Mientras algunos estudios en mujeres embarazadas con exposición a AZA han encontrado un mayor riesgo de muerte fetal, parto prematuro, restricción del crecimiento y anomalías congénitas, específicamente defectos del tabique ventricular/auricular,<sup>76,78</sup> otros no lo han demostrado.<sup>79,80</sup>

El metaanálisis realizado por Akbari y col. en 2013 logró identificar una relación entre la exposición a tiopurina y el parto pretérmino (OR 1.67; IC 95% de 1.26 a 2.20;  $p < 0.001$ ; I<sup>2</sup> = 0%), pero no observó un incremento en las anomalías congénitas o bajo peso al nacer.<sup>81</sup>

Un metaanálisis reciente realizado por Zhang en el año 2021 de igual manera encontró un mayor riesgo de parto pretérmino entre las mujeres expuestas a tiopurina (RR 1.34; IC 95% de 1.00 a 1.79;  $p = 0.049$ ; I<sup>2</sup> = 41%), pero no encontró asociación con malformaciones congénitas, bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional o aborto espontáneo.<sup>82</sup>

Por otra parte, los niños de madres que se expusieron a tiopurinas durante el embarazo no tuvieron diferencias en los índices de infecciones en comparación con los de las mujeres del grupo control.<sup>83</sup>

Considerando la evidencia de las tiopurinas en cuanto a la seguridad de la madre y el feto, y el hecho de que el factor más importante es evitar la reactivación

de la EII de la madre, se recomienda continuar el medicamento durante el embarazo.<sup>58</sup>

La lactancia durante el uso de AZA y 6-MP es también una fuente de preocupación entre las madres con EII. Un estudio realizado en Dinamarca que incluyó a ocho pacientes encontró que la excreción de 6-MP en la leche materna es extremadamente baja y sólo es detectable dentro de las cuatro primeras horas después de ingerir el medicamento. Para minimizar este efecto la recomendación actual es que las madres que reciban tiopurinas pueden amamantar a sus hijos cuatro horas después de recibido el medicamento.<sup>84</sup>

La ciclosporina se encuentra dentro de la categoría C de la FDA; atraviesa la placenta, y los niveles en la circulación fetal han sido detectados hasta 62% del nivel de la circulación materna.<sup>85</sup> Un metaanálisis no mostró aumento en el riesgo de anomalías congénitas y bajo peso al nacer con el uso de ciclosporina durante el embarazo; sin embargo, hubo un incremento en el índice de partos pretérmino.<sup>86</sup>

La literatura sugiere que el tratamiento con ciclosporina durante el embarazo debe ser cuidadosamente considerado por el médico tratante, pero puede ser una alternativa segura para pacientes con enfermedades autoinmunitarias refractarias al tratamiento convencional.<sup>85</sup>

La ciclosporina es excretada en la leche materna, y se han reportado niveles terapéuticos en los bebés;<sup>87</sup> por lo tanto, el Segundo Consenso Europeo sobre la Reproducción y el Embarazo en la EII no recomienda su uso durante la lactancia.<sup>58</sup>

El metotrexato pertenece a la categoría X de la FDA, lo que significa que está contraindicado durante el embarazo. Es claramente teratogénico, y no debe utilizarse en mujeres que están considerando la concepción.<sup>27</sup>

El metotrexato produce oligospermia; esto mejora a los pocos meses después de suspender el medicamento. El metotrexato debe interrumpirse durante un mínimo de tres a seis meses antes de la concepción tanto en mujeres como en hombres.<sup>58</sup>

Las concentraciones de metotrexato en la leche después de la dosificación antiinflamatoria parecen ser clínicamente insignificantes; sin embargo, muy pocas mujeres han sido estudiadas hasta ahora para permitir un respaldo en este momento.<sup>27</sup>

## Terapia biológica

Los anticuerpos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) infliximab, adalimumab, certolizumab y golimumab que se utilizan para el tratamiento de la EII son categoría B de la FDA.<sup>88</sup>

La transferencia activa de IgG de la circulación materna a la fetal ocurre en la superficie de la capa placentaria sinciotrofoblástica a través de la unión selec-

tiva de la porción Fc gamma del anticuerpo IgG materno a la circulación fetal. El transporte activo de IgG comienza aproximadamente en la semana 13 de gestación, progresando continuamente hasta el parto con un transporte preferencial de IgG1 seguido de IgG4, IgG3 y luego IgG2. Infiximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales IgG1, mientras que certolizumab es un fragmento Fab de IgG1 (sin la porción Fc de IgG1) y, por lo tanto, hay significativamente menos transferencia a través de la placenta.<sup>89</sup>

En un estudio realizado por Julsgaard y col. se observó que en el momento del nacimiento la mediana de las concentraciones del fármaco en sangre materna y del cordón umbilical fue de 1.5 µg/mL (rango de 0 a 10.0) y 2.0 µg/mL (rango de 0 a 12.1) para adalimumab y 2.0 µg/mL (rango de 0 a 22.2) y 5.9 µg/mL (rango de 0.12 a 28.7) para infliximab. Existe una correlación inversa estadísticamente significativa entre la duración desde la última exposición y las concentraciones de ambos fármacos en la sangre del cordón umbilical. El tiempo medio hasta el aclaramiento para los lactantes expuestos a adalimumab fue de 4 meses y para los lactantes expuestos a infliximab de 7.3 meses. Si bien ningún lactante expuesto a adalimumab tuvo una concentración detectable a los nueve meses, uno de los lactantes expuestos a infliximab tuvo una concentración detectable de 0.03 µg/mL a la edad de 12 meses.<sup>90</sup>

No se observó transferencia medible de certolizumab pegol de la circulación materna a la fetal en cinco de seis placentas en un modelo de perfusión *ex vivo*.<sup>91</sup> En un estudio realizado en 14 lactantes de madres expuestas a certolizumab dentro de los 35 días previos al parto, 13 no tenían niveles cuantificables de certolizumab al nacer, y uno tenía un nivel mínimo de certolizumab de 0.042 µg/mL; ningún lactante tenía niveles cuantificables de certolizumab pegol en la semana 4.<sup>92</sup>

Hay evidencia limitada para el uso de golimumab durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, se recomienda cambiar a un medicamento con un perfil de seguridad conocido.<sup>88</sup>

El estudio TEDDY mostró que la exposición *in utero* a fármacos anti-TNF- $\alpha$  no parece estar asociada con un mayor riesgo a corto o largo plazos de infecciones graves en los niños.<sup>93</sup> Sin embargo, un estudio de cohorte danés realizado por Nørgård y col. informó que los niños expuestos a terapia combo mediante tiopurinas y anti-TNF *in utero* tenían mayor riesgo de desarrollar infecciones en el primer año de vida: respiratorias (OR 1.34; IC 95% de 1.03 a 1.74), urológicas/ginecológicas (OR 2.36; IC 95% de 1.15 a 4.81) y otras infecciones (OR 1.61; IC 95% de 1.21 a 2.13).<sup>94</sup>

Dos nuevos mecanismos de acción de biológicos (vedolizumab y ustekinumab) y un inhibidor de molécula pequeña (tofacitinib) han sido aprobados recientemente para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro país.

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , y se encuentra dentro la categoría B de la FDA. Debido a que vedolizumab

es un anticuerpo IgG1, se espera que la cantidad de transferencia sea similar a la de otros anticuerpos monoclonales IgG1.<sup>95</sup>

Flanagan y col. reportaron las concentraciones de vedolizumab en cinco neonatos con exposición intrauterina a este fármaco. Los valores reportados de la madre al momento del parto se encontraban entre 1.1 y 14.4  $\mu\text{g/mL}$ ; en los neonatos las concentraciones reportadas eran considerablemente menores: de 1 a 8.7  $\mu\text{g/mL}$ , y a la semana 15 posterior al parto no se detectó vedolizumab en los lactantes. Estos resultados indican que tanto la transferencia placentaria de vedolizumab como el tiempo de eliminación del lactante pueden ser potencialmente menores que los documentados con anticuerpos monoclonales anti-TNF.<sup>96</sup>

Mientras que los datos disponibles de estudios clínicos de mujeres embarazadas expuestas directa o indirectamente a vedolizumab no indican problemas de seguridad relacionados con los resultados del embarazo,<sup>97</sup> un metaanálisis de cuatro estudios realizado recientemente por Bell y col. reportó que los embarazos con exposición a vedolizumab en comparación con los no expuestos tuvieron un aumento en los resultados adversos generales relacionados con el embarazo (OR 2.18; IC 95% de 1.52 a 3.13). El grupo de vedolizumab también tuvo un aumento de los nacimientos prematuros (OR 2.16, IC 95% de 1.28 a 3.66) y la pérdida temprana de embarazos (OR 1.79, IC 95% de 1.06 a 3.01), pero ninguna diferencia en el número de nacidos vivos (OR 0.60, IC 95% de 0.36 a 1.00) o malformaciones congénitas (OR 1.56, IC 95% de 0.56 a 4.37). Es posible que estos hallazgos estén sesgados por la actividad de la enfermedad, por lo que son necesarios más estudios prospectivos de cohortes sobre vedolizumab y los resultados del embarazo.<sup>98</sup>

Ustekinumab es un anticuerpo que inhibe la subunidad p40 de IL-12 e IL-23. Se ha introducido recientemente como una opción terapéutica eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la CUCI.<sup>89</sup> Al ser una terapia biológica de anticuerpos monoclonales IG1, es razonable suponer que el paso es similar al de los anti-TNF y que las concentraciones de todos estos biológicos en la circulación fetal son mínimas al comienzo del embarazo, durante la etapa de organogénesis. En consecuencia, el transporte transplacentario de ustekinumab es menor hasta el final del segundo trimestre del embarazo debido al gran tamaño característico de IgG.<sup>95</sup>

En la reciente revisión sistemática realizada por Honap y col. de 16 mujeres embarazadas con exposición a ustekinumab durante el periodo gestacional completo fueron reportados tres partos prematuros, un bajo peso al nacer y una tetralogía de Fallot. No hubo diferencias en las tasas de aborto espontáneo (12%), anomalía congénita (2%) o nacidos vivos sanos (74%) en comparación con la población general.<sup>99</sup> Debido al pequeño tamaño de la evidencia analizada, estos resultados deben ser tomados con cautela, en espera de estudios que subsanen las deficiencias de los ya existentes.

En un estudio de cohorte no se detectó un exceso de riesgo de infecciones serias en los infantes expuestos intraútero a vedolizumab o ustekinumab, en comparación con los infantes no expuestos.<sup>100</sup>

Cantidades minúsculas de vedolizumab y ustekinumab se transfieren a la leche materna, por lo que la lactancia materna es probablemente segura. No hay evidencia de efectos adversos de la exposición paterna a vedolizumab o ustekinumab.<sup>95</sup>

El tofacitinib es el único inhibidor de JAK autorizado para el tratamiento de la CUCI y aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) desde 2018.<sup>101</sup>

El uso de tofacitinib durante el embarazo está contraindicado.<sup>102</sup> Aunque no hay datos sobre la transferencia placentaria del tofacitinib, es razonable suponer que este fármaco, una molécula de pequeño tamaño, atraviesa la placenta desde el comienzo del embarazo.<sup>57</sup>

En estudios con animales el tofacitinib fue feticida y teratogénico en ratas y conejos, aunque a exposiciones muchas veces mayores que la dosis estándar en humanos.

Los resultados notificados de los casos de embarazo identificados a partir de los ensayos controlados aleatorizados de tofacitinib, los estudios de no intervención posteriores a la aprobación y la notificación espontánea de eventos adversos, parecen similares a los observados en la población general. Sin embargo, en la actualidad debe evitarse el uso de tofacitinib durante el embarazo.<sup>95</sup> Se deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante cuatro a seis semanas después de la última dosis de tofacitinib.<sup>103</sup>

Aunque ningún estudio en humanos ha informado de resultados sobre la lactancia materna de madres expuestas a tofacitinib, este fármaco está presente en la leche de rata, por lo que en la actualidad se debe evitar la lactancia materna.<sup>95</sup>

## **CUIDADOS POSPARTO DE LA MADRE**

Si no hay evidencia de infección y el intervalo de dosificación es apropiado, los productos biológicos pueden reanudarse 24 h después del parto vaginal y 48 horas después del parto por cesárea.<sup>104</sup>

Cuando se utiliza la dosificación basada en el peso para productos biológicos y tiopurinas se recomienda utilizar el peso previo al embarazo para calcular la dosis adecuada durante el embarazo y el posparto inmediato. La dosificación se puede ajustar según sea necesario en función de la actividad de la enfermedad, las concentraciones séricas de medicamentos y el aumento de peso posparto persistente, según corresponda.<sup>27</sup>

## CUIDADOS POSPARTO DEL LACTANTE

### Lactancia

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la lactancia materna es la forma ideal de aportar a los niños pequeños los nutrientes que necesitan para un crecimiento y un desarrollo saludables.<sup>105</sup> Sin embargo, cuando la madre necesita tomar medicamentos, éstos pueden excretarse por la leche, provocando efectos adversos en el recién nacido, disminuyendo así los beneficios de la lactancia materna.

Las tasas de lactancia materna en madres con EII fueron de 94.6% en el parto, de 73.9% a los tres meses posparto, de 55.2% a los seis meses posparto y de 30.1% a los 12 meses posparto.<sup>106</sup> Las razones más comunes para interrumpir la lactancia materna incluyeron recomendación del médico, elección personal, percepción de producción insuficiente de leche y la preocupación de exponer al lactante a los medicamentos inmunosupresores a través de la leche materna.<sup>106,107</sup>

En un estudio de mujeres que lactaban y se encontraban bajo tratamiento para EII se detectaron bajas concentraciones de infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab y ustekinumab en muestras de leche materna. Los lactantes amamantados de madres que recibían productos biológicos, inmunomoduladores o terapias combinadas tenían riesgos similares de infección en comparación con los lactantes no amamantados o los lactantes no expuestos a estos fármacos.<sup>108</sup>

Cualquier relación entre la lactancia materna y la actividad de la EII es más una consecuencia de la interrupción de las terapias para la EII que un efecto biológico sobre la EII.<sup>107,109,110</sup>

### Vacunas

La estrategia de vacunación con vacunas no vivas para los lactantes que han estado expuestos a terapia biológica en el útero no difiere de la de los lactantes no expuestos.<sup>58</sup>

El efecto inmunosupresor del tratamiento materno con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) durante el embarazo en los infantes puede ser ilustrado por el caso reportado de una muerte neonatal por infección por BCG diseminada después de la aplicación de la vacuna BCG en un infante nacido de una madre tratada con infliximab durante el embarazo, por lo que se recomienda evitar las vacunas vivas (BCG, rotavirus, sarampión-rubéola-parotiditis y varicela zoster) durante los primeros seis meses de vida si la madre estuvo expuesta

a cualquier terapia biológica que no sea certolizumab durante el tercer trimestre del embarazo (es decir, después de las 27 semanas de gestación), a menos que los niveles del biológico sean indetectables en el recién nacido.<sup>27,56,88,95</sup>

## CONCLUSIONES

Las mujeres con EII no deberían ser desalentadas en su intento de ser madres. Los médicos necesitan explicar a las pacientes cómo es que la enfermedad podría afectar el desarrollo fetal y el resultado gestacional; también deben ser ampliamente informadas acerca de los efectos potenciales de los medicamentos durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres con EII tienen los mismos índices de fertilidad que las mujeres sin EII, a menos que hayan tenido una cirugía pélvica previa o presenten enfermedad activa. Asimismo, las mujeres con EII activa tienen mayores índices de resultados adversos en el embarazo. La mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la EII se pueden continuar de manera segura durante el embarazo y la lactancia.

Se requiere un manejo multidisciplinario que incluya gastroenterólogos, cirujanos colorrectales obstetras y especialistas en medicina maternofoetal. A las pacientes con EII se les debe dar seguimiento como pacientes obstétricas de alto riesgo. Los médicos y las pacientes en conjunto necesitan tomar decisiones en consideración de los riesgos y beneficios, para lograr una gestación sin complicaciones y a feliz término.

## REFERENCIAS

1. **Flynn S:** Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis. *Surg Clin N Am* 2019;99(6):1051–1062.
2. **Ramos GP, Papadakis KA:** Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc* 2019;94(1):155–165.
3. **Szymańska E, Kisielewski R, Kierkuø J:** Reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease—management and treatment based on current guidelines. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;5(30).
4. **Flanagan EK, Richmond J, Thompson AJ, Desmond PV, Bell SJ:** Addressing pregnancy-related concerns in women with inflammatory bowel disease: insights from the patient's perspective. *JGH Open* 2020;5(1):28–33.
5. **Selinger CP, Eaden J, Selby W, Jones DB, Katelaris P et al.:** Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis* 2013;7(6):e206–e213.
6. **Bennett RA, Rubin PH, Present DH:** Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*

- 1991;100(6):1638–1643.
7. **Santos MPC, Gomes CTJ:** Familial and ethnic risk in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol* 2018;31(1):14–23.
  8. **Park SC, Jeon YT:** Genetic studies of inflammatory bowel disease—focusing on Asian patients. *Cells* 2019;8(5):1–22.
  9. **Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R et al.:** Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet* 2015;47(9):979–986.
  10. **Olsen KØ, Juul S, Bülow S, Järvinen HJ, Bakka A et al.:** Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90(2):227–231.
  11. **Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J:** Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3165–3170.
  12. **Larzilliere I, Beau P:** Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse. Etude cas-témoins (Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study). *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(12):1056–1060.
  13. **Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S:** Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18(6):735–742.
  14. **McConnell RA, Mahadevan U:** Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery, and complications. *Gastroenterol Clin N Am* 2016;45(2):285–301.
  15. **Tavernier N, Fumery M, Peyrin BL, Colombel JF, Gower RC:** Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(8):847–853.
  16. **Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A et al.:** The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4(1):63–101.
  17. **Ali MF, He H, Friedel D:** Inflammatory bowel disease and pregnancy: fertility, complications and treatment. *Ann Gastroenterol* 2020;33(6):579–590.
  18. **Waljee A, Waljee J, Morris A, Higgins PD:** Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55(11):1575–1580.
  19. **Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R et al.:** The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50(8):1128–1138.
  20. **Nørgård BM, Larsen PV, Fedder J, de Silva PS, Larsen MD et al.:** Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: a 20-year nationwide cohort study. *Gut* 2016;65(5):767–776.
  21. **O'Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ:** Reversible male infertility due to sulphasalazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25:1078–1084.
  22. **Abhyankar A, Ham M, Moss AC:** Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(5):460–466.
  23. **Alstead E:** Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2001;7(4):455–459.
  24. **Hanan IM, Kirsner JB:** Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. *Clin Perinatol* 1985;12(3):669–682.
  25. **Laube R, Paramsothy S, Leong RW:** Review of pregnancy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol* 14(17562848211016242).

26. **Schmidt M, Kühnert M, Kuschel B, Kehl S, Schäfer GUM:** Care of women with chronic inflammatory bowel disease (chronic IBD) during pregnancy: recommendations of the Obstetrics and Prenatal Medicine Working Group of the DGGG. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2021;81(12):1348–1353.
27. **Mahadevan U, Robinson C, Bernasko N, Boland B, Chambers C et al.:** Inflammatory bowel disease in pregnancy clinical care pathway: a report from the American Gastroenterological Association IBD Parenthood Project Working Group. *Gastroenterology* 2019;156(5):1508–1524.
28. **Ng SW, Mahadevan U:** Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9(2):161–173.
29. **Hosseini CP, Mutyala M, Seth A, Nageeb S, Soliman D et al.:** Pregnancy and inflammatory bowel diseases: current perspectives, risks and patient management. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2015;6(4):156–171.
30. **De Lima A, Galjart B, Wisse PH, Bramer WM, van der Woude CJ:** Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? A systematic review. *BMC Gastroenterol* 2015;15(1).
31. **Shergill AK, Ben Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi CK et al.:** Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc* 2012;76(1):18–24.
32. **Savas N:** Gastrointestinal endoscopy in pregnancy. *World J Gastroenterol* 2014;20(41):15241–15252.
33. **Early DS, Lightdale JR, Vargo JJ2, Acosta RD et al.:** Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2018;87(2):327–337.
34. **Uchino M, Ikeuchi H, Matsuoka H, Bando T, Hirose K et al.:** Surgery for severe ulcerative colitis during pregnancy: report of two cases. *Case Rep Gastroenterol* 2015;9(1):74–80.
35. **Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K:** Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102(9).
36. **Dominitz JA, Young JCC, Boyko EJ:** Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97(3):641–648.
37. **Lin HC, Chiu CC, Chen SF, Lou HY, Chiu WT et al.:** Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am J Gastroenterol* 2010;105(2):387–394.
38. **Lee HH, Bae JM, Lee KM, Wie JH, Kim JS et al.:** Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a 10-year nationwide population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(9):861–869.
39. **Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Kane S, Corley DA:** Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133(4):1106–1112.
40. **Kim MA, Kim YH, Chun J, Lee HS, Park SJ et al.:** The influence of disease activity on pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2021;15(5):719–732.
41. **Burke KE, Haviland MJ, Hacker MR, Shinker SA, Cheifetz AS:** Indications for mode of delivery in pregnant women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(5):721–726.
42. **Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, Cai T, Gainer VS et al.:** Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2015;60(2):471–477.

43. **Hatch Q, Champagne BJ, Maykel JA, Johnson EK, Bleier JS *et al.***: Crohn's disease and pregnancy: the impact of perianal disease on delivery methods and complications. *Dis Colon Rectum* 2014;57(2):174–178.
44. **Foulon A, Dupas JL, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L *et al.***: Defining the most appropriate delivery mode in women with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(5):712–720.
45. **Bruce ABM, Bhattacharya S**: Mode of delivery and risk of inflammatory bowel disease in the offspring: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(7):1217–1226.
46. **Frías GC, Narula N, Morão B, Nicola P, Cravo M *et al.***: Mode of delivery does not affect the risk of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2021;66(2):398–407.
47. **Polle SW, Vlug MS, Slors JF, Zwinderman AH, van der Hoop AG *et al.***: Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg* 2006;93(11):1394–1401.
48. **Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J *et al.***: Pregnancy and delivery before and after ileal pouch–anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;4(7):1127–1135.
49. **Goto Y, Uchino M, Horio Y, Kusunoki K, Minagawa T *et al.***: Delivery mode after ileal pouch–anal anastomosis among pregnant women with ulcerative colitis. *J Anus Rectum Colon* 2021;5(4):419–425.
50. **Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A *et al.***: European evidence-based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2015;9(1):4–25.
51. **Foulon A, Chevreau J, Yzet, Gondry J, Fumery M**: IBD and pregnancy: from conception to birth. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2020;48(6):514–519.
52. **Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JM *et al.***: Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis* 2012;6(8):811–823.
53. **Gallinger ZR, Rumman A, Nguyen GC**: Perceptions and attitudes towards medication adherence during pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 10(8):892–897.
54. **Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y *et al.***: IBD in Pregnancy Consensus Group; Canadian Association of Gastroenterology: The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology* 2016; 150(3):734–757.
55. **Lee S, Seow CH, Adhikari K, Metcalfe A**: Pregnant women with IBD are more likely to be adherent to biologic therapies than other medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51(5):544–552.
56. **Bell SJ, Flanagan EK**: Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Med J Aust* 2019;210(6):276–280.
57. **Agrawal M, Kim ES, Colombel JF**: JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. *J Crohns Colitis* 2020;14(Suppl 2):S755–S760.
58. **Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G *et al.***, European Crohn's and Colitis Organization: The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9(2): 107–124.
59. **Poturoglu S, Ormeci AC, Duman AE**: Treatment of pregnant women with a diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7(4):490–502.
60. **Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M**: Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2008;25(2):271–275.

61. **Yarur A:** Fertilidad y embarazo en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales. *Rev Med Clin Condes* 2015;26(5):649–662.
62. **Gallinger ZR, Nguyen GC:** Presence of phthalates in gastrointestinal medications: is there a hidden danger? *World J Gastroenterol* 2013;19(41):7042–7047.
63. **Greenstein RJ, Shahidi A, Brown ST:** On the action of 5–amino–salicylic acid and sulfa-pyridine on *M. avium* including subspecies *paratuberculosis*. *PLoS ONE* 2007;2(6):e516.
64. **Birru TM, Clowse M, EB:** Antirheumatic medications in pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Rheumatol* 2020;32(3):238–246.
65. **O’Moráin C, Smethurst P, Doré CJ, Levi AJ:** Reversible male infertility due to sulphasa-lazine: studies in man and rat. *Gut* 1984;25(10):1078–1084.
66. **Bermas BL:** Paternal safety of anti–rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gy-naecol* 2020;64:77–84.
67. **Silverman DA, Ford J, Shaw I, Probert CS:** Is mesalazine really safe for use in breast-feeding mothers? *Gut* 2005;54(1):170–171.
68. **Cao RH, Grimm MC:** Pregnancy and medications in inflammatory bowel disease. *Obstet Med* 2021;14(1):4–11.
69. **Bandoli G, Palmsten K, Forbess SCJ, Chambers CD:** A review of systemic corticoster-oid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin N Am* 2017;43(3):489–502.
70. **Yoon PW, Carmichael SL, Druschel C, Hobbs CA, Romitti PA et al.:** The National Birth Defects Prevention Study. *Public Health Rep* 2001;116(Suppl 1):32–40.
71. **Cai E, Czuzoj SN, Abenhaim HA:** Maternal and fetal outcomes in pregnancies with long-term corticosteroid use. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021;34(11):1797–1804.
72. **Park WL, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L et al.:** Birth defects after ma-ternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta–analysis of epidemi-ological studies. *Teratology* 2000;62(6):385–392.
73. **Mahadevan U, Cucchiara S, Hyams JS, Steinwurz F, Nuti F et al.:** The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn’s and Colitis Organization: pregnancy and pediatrics. *Am J Gastroen-terol* 2011;106(2):214–223.
74. **Bateman BT, Huybrechts KF, Patorno E, Hernández DS et al.:** Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ* 2017;356:j895.
75. **Beaulieu DB, Skaros S, Newcomer JR, Kuhlmann RS, Otterson MF et al.:** Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn’s disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15(1):25–28.
76. **Cleary BJ, Källén B:** Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85(7):647–654.
77. **Chaparro M, Gisbert JP:** Transplacental transfer of immunosuppressants and biologics used for the treatment of inflammatory bowel disease. *Curr Pharm Biotechnol* 2011;12(5): 765–773.
78. **Bröms G, Granath F, Linder M, Stephansson O, Elmberg M et al.:** Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: effects of disease activity and drug exposure. *In-flamm Bowel Dis* 2014;20(6):1091–1098.
79. **Francella ADA, Bodian CRP, Chapman M, Present DH:** The safety of 6–mercaptopu-rine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort stu-dy. *Gastroenterology* 2003;124(1):9–17.
80. **Coelho JB, Hébuterne X, Lerebours E, Lémann M, Baumer P et al.:** Pregnancy outcome

- in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CE-SAME study. *Gut* 2011;60(2):198–203.
81. **Akbari M, Shah S, Velayos FS, Mahadevan U, Cheifetz AS:** Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19(1):15–22.
  82. **Zhang Y, Li D, Guo H, Wang W, Li X et al.:** Association between thiopurines use and pregnancy outcomes in female patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2021;27(19):2317–2324.
  83. **Meyer A, Taine M, Drouin J, Weill A, Carbonnel F et al.:** Serious infections in children born to mothers with inflammatory bowel disease with *in utero* exposure to thiopurines and anti-tumor necrosis factor. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;S1542–3565(21):0760–0766.
  84. **Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K:** Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(10):1209–1213.
  85. **Paziana K, Del Monaco M, Cardonick EMM, Keller M, Smith B et al.:** Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013;36(5):279–294.
  86. **Bar OZ B, Hackman R, Einaron T, Koren G:** Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71(8):1051–1055.
  87. **Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, Sauve RS, Woolgar MJ et al.:** Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75(12):2144–2146.
  88. **Romanowska PK, Felis GA, Olesińska M, Wojdasiewicz P, Paradowska GA et al.:** The role of TNF- $\alpha$  and anti-TNF- $\alpha$  agents during preconception, pregnancy, and breastfeeding. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):2922.
  89. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ et al.:** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1–s106.
  90. **Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Geary RB, Fallingborg J et al.:** Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151(1):110–119.
  91. **Porter C, Armstrong FS, Kopotsha T, Smith B, Baker T et al.:** Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): consequences for FcRn-mediated *in vitro* transcytosis and *ex vivo* human placental transfer. *J Reprod Immunol* 2016;116:7–12.
  92. **Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A et al.:** Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77(2):228–233.
  93. **Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito SE, Julsgaard M et al.:** Long-term safety of *in utero* exposure to anti-TNF- $\alpha$  drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the multicenter European TEDDY study. *Am J Gastroenterol* 2018;113(3):396–403.
  94. **Nørgård BM, Nielsen J, Friedman S:** *In utero* exposure to thiopurines/anti-TNF agents and long-term health outcomes during childhood and adolescence in Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;52(5):829–842.
  95. **Gisbert JP, Chaparro M:** Safety of new biologics (vedolizumab and ustekinumab) and small molecules (tofacitinib) during pregnancy: a review. *Drugs* 2020;80(11):1085–1100.
  96. **Flanagan E, Begun J, Ghaly S, Garg M et al.:** Vedolizumab drug concentrations in neonates following intrauterine exposure. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(11–12):1328–1330.
  97. **Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F et al.:** Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment*

- Pharmacol Ther* 2017;45(7):941–950.
98. **Bell C, Tandon P, Lentz E, Marshall JK, Narula N:** Systematic review and meta-analysis: safety of vedolizumab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2021;36(10):2640–2648.
  99. **Honap S, Meade S, Ibraheim H, Irving PM, Jones MP et al.:** Effectiveness and safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2022;67(3):1018–1035.
  100. **Gorodensky J, Bernatsky S, Afif W, St. Pierre Y, Filion K et al.:** Risk of serious infections in offspring exposed *in utero* to ustekinumab or vedolizumab (abstract). *Arthritis Rheumatol* 2021;73(Suppl 10).
  101. **Romero LJA, Trujillo de la Fuente KC, Pérez Cabeza de Vaca R, Cortés ET:** Tofacitinib: una revisión de su uso en pacientes con colitis ulcerosa. *Rev Mex Enferm Inflam Immunomed* 2021;95(4):112–122.
  102. **López SA, Esplugues J, Domènech E:** Pharmacology and safety of tofacitinib in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol* 2021;44(1):39–48.
  103. **Roda G, Dal Buono A, Argollo M, Danese S:** JAK selectivity: more precision less troubles. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(9):789–796.
  104. **Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD:** Drug safety and risk of adverse outcomes for pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152(2):451–462.
  105. **Bellù R, Condò M:** Breastfeeding promotion: evidence and problems. *Pediatr Med Chir* 2017;39(2):156.
  106. **Tandon P, Lee E, Jogendran R, Kroeker KI, Dieleman LA et al.:** Breastfeeding patterns in mothers with inflammatory bowel disease: a pilot prospective longitudinal study. *Inflamm Bowel Dis* 2022;31:izab354.
  107. **Kane S, Lemieux N:** The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100(1):102–105.
  108. **Matro R, Martín CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U:** Exposure concentrations of infants breastfed by women receiving biologic therapies for inflammatory bowel diseases and effects of breastfeeding on infections and development. *Gastroenterology* 2018;155(3).
  109. **Moffatt DC, Ilnyckj A, Bernstein CN:** A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104(10):2517–2523.
  110. **Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL, Grosen A, Hasseriis S et al.:** Self-reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2014;49(8):958–966.



---

## Neoplasias en enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Obduaris Miguelina Díaz Espailat*

En 2014, en un estudio multicéntrico representado por de Ridder y col., se estableció que el cáncer es la segunda causa de mortalidad en los pacientes pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).<sup>1</sup> Se asume que los afectados por EII, de forma global, tienen un riesgo mayor para el desarrollo de una neoplasia que el resto de la población; algunos de los factores asociados son la carga inflamatoria durante la actividad de la enfermedad, la exposición a fármacos inmunosupresores, sumados a las condiciones individuales de cada paciente, como la edad, tabaquismo y antecedentes familiares. Entre los cánceres más destacados en este grupo están el cáncer colorrectal, el colangiocarcinoma, el cáncer de piel y los cánceres hematológicos. En el presente capítulo desglosaremos la asociación de la EII con los distintos tipos de cáncer, el efecto del tratamiento inmunosupresor sobre ellos, las consecuencias de la terapia antineoplásica sobre la evolución de la EII y cómo guiar la toma de decisiones acorde a los posibles escenarios clínicos en los pacientes con EII y antecedente de cáncer.

### **CÁNCERES DEL SISTEMA GASTROINTESTINAL**

Sin duda alguna, de todas las patologías malignas puede decirse que el tracto gastrointestinal es el más vulnerable en los pacientes con EII, ya que es el órgano diana donde la inflamación crónica no controlada predispone a displasia. A continuación se mencionan los aspectos más importantes al respecto.

## Cáncer colorrectal

Existe evidencia suficiente para decir que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo mayor que el de la población general para el desarrollo de cáncer colorrectal. En el caso de la enfermedad de Crohn (EC), este riesgo es de aproximadamente 1.9. Este valor es superado por los diagnosticados con colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) con un riesgo de 2.4, 2.6 si el paciente es hombre, 4.8 si posee colitis extensa y hasta 8.6 si el diagnóstico fue a temprana edad.<sup>2</sup>

Dicho de otra forma, los factores que tienen un potencial mayor para predisponer a cáncer de colon son muchos años de diagnóstico (10 o más), enfermedad extensa y la enfermedad activa (carga inflamatoria elevada).<sup>2</sup> Regularmente los pacientes con cáncer colorrectal y EII suelen ser más jóvenes que el resto; de hecho, algunas cohortes han identificado siete años de antelación en el promedio de edad.

El pronóstico y la sobrevivencia van a estar determinados por el estadio, la edad y las comorbilidades.<sup>2</sup>

Dada esta estrecha relación, en la que los que tienen CUCI parecen tener un riesgo mayor, se ha hecho universal la estrategia de tamizaje en ese sentido, donde las guías recomiendan colonoscopia anual en los de alto riesgo, cada tres años en los de riesgo intermedio y cada cinco años en los de riesgo bajo (cuadro 14–1).<sup>3</sup>

**Cuadro 14–1. Niveles de riesgo para cáncer colorrectal y esquema de vigilancia**

Nivel de riesgo	Factores de riesgo	Vigilancia
Bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colitis extensa con actividad endoscópica o histológica leve</li> <li>Colitis que afecte &lt; 50% del colon</li> </ul>	Cada cinco años
Intermedio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colitis extensa con actividad endoscópica o histológica leve</li> <li>Historia de cáncer colorrectal en familiar de primer grado mayor de 50 años de edad</li> </ul>	Cada dos a tres años
Alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Colitis extensa con actividad endoscópica o histológica de moderada a severa</li> <li>Historia de cáncer colorrectal en familiar de primer grado menor de 50 años de edad</li> <li>Historia de colangitis esclerosante primaria</li> <li>Estenosis en los últimos cinco años</li> <li>Displasia en los últimos cinco años en pacientes que se niegan a cirugía</li> </ul>	Anual

Adaptado de la referencia 3.

## CÁNCER ANAL ASOCIADO A FÍSTULA Y A RESERVORIO

A pesar de que la colectomía como medida terapéutica elimina el riesgo de cáncer de colon, el paciente no queda exento de cáncer anal, del remanente rectal o del reservorio ileoanal.<sup>2</sup> Asimismo, las fístulas de larga evolución en los pacientes con EC y las estenosis tienen potencial para degenerar en neoplasias.

En un metaanálisis de 20 estudios se detectó una incidencia de cáncer asociado a fístulas en EC de 0.2/1 000 pacientes al año.<sup>3</sup> Thomas y col., en su publicación de 2010, identificaron que el origen rectal y el sexo femenino eran los elementos de mayor influencia, donde estas últimas eran relativamente más jóvenes y con menos tiempo de evolución de la enfermedad. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma.<sup>4</sup>

Es importante destacar que la enfermedad perianal activa y crónica está relacionada con estadios más avanzados al momento de diagnosticar el cáncer; por esta razón se recomienda vigilancia de cerca, sobre todo en los que refieran síntomas nuevos o modificados.<sup>2</sup>

En cuanto al reservorio con anastomosis ileoanal, el riesgo no es significativo, con una incidencia aproximada de 1.3% a los 10 años, pero se incrementa cuando el paciente ha tenido historia de displasia o adenocarcinoma.<sup>5</sup> Para dar datos más concretos, la probabilidad puede elevarse cuatro veces en aquellos con antecedente de displasia y 25 veces en los que padecieron cáncer de colon antes del procedimiento, según lo revisado por Derix y col. en su investigación de 2014.<sup>6</sup>

### Tumores del intestino delgado

Los tumores malignos del intestino delgado representan de 2 a 3% de todos los cánceres del tracto gastrointestinal, predominando el adenocarcinoma.<sup>7</sup> Según algunos autores, en la EC la posibilidad de cáncer de intestino delgado es mayor que la de cáncer de colon, con un riesgo hasta 27.1 veces mayor. La incidencia oscila alrededor de 0.4/1 000 pacientes al año.<sup>8</sup>

Los más vulnerables son aquellos con tiempo prolongado de la enfermedad, afectación yeyunal e ileal (sobre todo tramos distales), con fenotipo estenosante y penetrante, sexo masculino, diagnóstico a edad joven, estricturoplastias, *bypass* intestinal y requerimiento frecuente de esteroides e inmunomoduladores.<sup>2</sup>

No existe un protocolo definido de tamizaje de cáncer a este nivel; sin embargo, debe prestársele especial atención a los pacientes con áreas de estenosis que han estado en remisión por periodos prolongados y que desarrollan nuevos síntomas refractarios al tratamiento médico. Entre los métodos de monitoreo están las imágenes transversales, como la tomografía y la resonancia, en las que se podrían apreciar zonas de estenosis asimétricas; la cápsula endoscópica, a pesar de no

permitir la toma de biopsia, posee valor en este sentido, con una sensibilidad de 83.3, 100% de especificidad, valor predictivo negativo de 97.6% y valor predictivo positivo de 100%. La enteroscopia asistida con balón es el estudio idóneo para la toma de muestras y confirmación del diagnóstico.<sup>2</sup>

## **Colangiocarcinoma**

Existe un riesgo elevado de colangiocarcinoma en pacientes con CUCI y colangitis esclerosante primaria (CEP) como manifestación extraintestinal. En 30% de los colangiocarcinomas se diagnostican en enfermos con CEP, donde 90% de ellos padecen CUCI.<sup>2</sup> La relación entre EII y colangiocarcinoma desaparece si no hay antecedente de CEP y persiste aun en los trasplantados hepáticos.<sup>2</sup>

## **Otros tumores gastrointestinales**

Los tumores del estroma gastrointestinal o GIST sólo abarcan 1% de todos los cánceres gastrointestinales, y hasta el momento no se ha establecido una asociación directa con la EII; lo mismo sucede con los tumores carcinoides.<sup>2</sup>

## **CÁNCERES EXTRAINTESTINALES**

Aunque no está del todo definido, se ha intentado buscar una relación entre la EII y ciertos tipos de cánceres fuera de tracto gastrointestinal. Por ejemplo, hay una tendencia entre la EC y el cáncer de piel tipo no melanoma (sobre todo el carcinoma de células escamosas), el de pulmón, el de vejiga y el linfoma, mientras que la CUCI se relaciona más con leucemia y neoplasias de la vía biliar y el hígado.<sup>2</sup>

En mujeres con EII resaltamos algunos elementos de riesgo para padecer cáncer cervicouterino relacionado con infección por el virus del papiloma humano (VPH), tales como el tabaquismo, la edad de diagnóstico menor de 20 años, enfermedad extensa y exposición a anticonceptivos orales. Un escenario especial para su desarrollo es el uso de tiopurinas en pacientes trasplantados e infectados con VPH. En ese sentido se recomienda tamizaje y vacunación.<sup>2</sup>

Lo mismo ha de suceder para cáncer de vías urinarias en los trasplantados tratados con tiopurinas, en los que el riesgo de recurrencia persiste aun luego de ser curados. Esto fue analizado por Pasternak y col. en 2013, estimando un riesgo de 2.4 veces en los consumidores de azatioprina, pese a no existir diferencia estadística significativa.<sup>16</sup>

Por otro lado, bajo otras condiciones no se ha observado relación con tumores ginecológicos, de mama, de riñón y del sistema nervioso central.<sup>2</sup> En lo que resta de este capítulo sólo haremos mención de las neoplasias extraintestinales que han demostrado mayor trascendencia en los pacientes con EII.

## Cánceres hematológicos

La actividad inmunitaria del paciente con EII es uno de los elementos que lo hacen vulnerable a los procesos malignos, como los cánceres hematológicos. En CUCI el cáncer hematológico más común es la leucemia, mientras que en la EC predomina el linfoma no Hodgkin.<sup>2</sup>

Jess y col., al evaluar un grupo de 2 325 pacientes daneses con EII, observaron un riesgo de hasta tres veces por encima del de la población general para que los diagnosticados con EC desarrollaran linfoma no Hodgkin. En un metaanálisis de mayor trascendencia, liderado por Pederson y col., el riesgo para linfoma en EC fue de 1.42 y para leucemia en CUCI de 2; esta tendencia se observa en muchos otros estudios.<sup>9,10</sup>

Dicho riesgo se ve influenciado positivamente por el tiempo prolongado de evolución de la enfermedad y la edad, sobre todo los mayores de 75 años; además, la evidencia indica que la EII es un factor independiente, donde el paciente sigue siendo vulnerable sin importar el tipo de tratamiento al que se someta. Esto último está fundamentado en que la linfogénesis se influncia por la cascada inflamatoria y la activación del sistema inmunitario, lo que puede provocar procesos linfoproliferativos malignos en pacientes con enfermedades autoinmunitarias.<sup>11-13</sup>

Como apoyo a esta afirmación, en su estudio Harewood y col. identificaron que 90% de los afectados con CUCI y neoplasias hematológicas tenían pancolitis, lo que implica mayor carga inflamatoria.<sup>14</sup> Otro evento fisiopatológico que se presume que está involucrado en la leucemia es una alteración en la apoptosis de los linfocitos debido a la falta de respuesta a la señalización exagerada del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>2</sup>

La infección por el virus de Epstein-Barr (VEB) también es una condición predisponente, tomando en cuenta que muchos de los pacientes diagnosticados con linfoma y EII son positivos para el VEB.<sup>2</sup>

También se ha identificado una asociación genética, donde los individuos con la variante homocigota para el gen NOD2 no sólo son susceptibles para desarrollar EC, sino que también tienen un riesgo mayor para padecer linfoma no Hodgkin.<sup>2</sup>

Las alteraciones en la biometría hemática que no se corresponden con la actividad de la enfermedad o el tratamiento, fiebre sin una causa aparente, incremento

de la lactato deshidrogenasa, presencia de hepatoesplenomegalia y adenopatías, son datos que nos deben hacer pensar en la posibilidad de una neoplasia hematológica. En estos casos es importante hacer mediciones para VEB y solicitar una evaluación hematológica especializada.<sup>2</sup>

La prevención consiste esencialmente en identificar los factores de riesgo y la vigilancia. Una de las recomendaciones es evitar, en la medida de lo posible, la terapia combinada con inmunomoduladores en pacientes jóvenes que tendrían que exponerse durante muchos años al fármaco; es importante monitorear el estado serológico para el VEB en todos los pacientes. Sin duda alguna, controlar la actividad de la EII también es una medida preventiva.<sup>2</sup>

## **Cáncer de piel**

Se estima que una de cada cinco personas desarrollará cáncer de piel en toda su vida, y al comparar esta estadística con los pacientes con EII se ha observado una incidencia mayor en este último grupo. Su predisposición también está influenciada por la edad, el tabaquismo, el sexo masculino, piel blanca, raza caucásica, exposición al sol, historia de quemaduras en la infancia, historia familiar de cáncer de piel, lunares atípicos y el tratamiento para EII, sobre todo con biológicos y tiopurinas.

El grupo de trabajo CESAME (Cánceres y Exceso de Riesgo Asociado a la EII en Francia), en una de sus publicaciones, notó un riesgo de 2.89 por encima del de la población general para el desarrollo de cáncer de piel tipo no melanoma en pacientes con EII, opuesto a lo observado en el melanoma, donde no existe tal riesgo.<sup>15</sup>

Ahora bien, el uso de terapia biológica, especialmente anti-TNF, sí eleva el riesgo para melanoma, así como las tiopurinas lo hacen con el cáncer de piel tipo no melanoma. Algunos autores estiman que la incidencia de melanoma está incrementando de manera global, con un riesgo aproximado de hasta 37% en pacientes con EII, aun cuando no se encuentren en medicación con terapia biológica.<sup>2</sup>

Entre los cánceres de piel tipo no melanoma los más frecuentes son el carcinoma de células escamosas y el carcinoma basocelular.<sup>2</sup>

La medida básica para la prevención de cánceres de piel es el uso de protector solar desde el momento del diagnóstico, acompañado de una evaluación dermatológica anual exhaustiva, en la que se desnude toda la piel al revisar al paciente. Estas directrices son más estrictas en los mayores de 50 años de edad que consumen inmunosupresores.

Una recomendación es evitar la terapia combinada en las personas de alto riesgo.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO PARA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y RIESGO DE CÁNCER

A continuación se desglosarán aspectos importantes de los fármacos usados para el tratamiento de la EII y su vínculo con patologías malignas.

### Tiopurinas

Varios mecanismos fisiopatológicos le dan a la azatioprina un potencial carcinogénico; entre ellos enlistamos los siguientes:<sup>2</sup>

- Citotoxicidad mediada por la 6–tioguanina durante la replicación del DNA, por un aumento de la fotosensibilidad.
- Mutaciones en el DNA inducidas por rayos UVA.
- Aumento de la producción de radicales libres.
- Alteración en la inmunovigilancia de las células tumorales.
- Disminución en la cantidad y la función de las células inmunitarias que previenen la infección crónica por el VEB.
- Inestabilidad microsatelital celular, mecanismo asociado a leucemia mielode aguda.
- Defecto en el sistema de reparación celular; esto se asocia a síndrome mielodisplásico.

### Linfoma

En un metaanálisis publicado en 2015 fue evidente el riesgo marcado para linfoma en los tratados con tiopurinas, de hasta 5.7 por encima del de la población general, donde los hombres tenían una prevalencia mayor que las mujeres. Por el contrario, este riesgo no parece aumentar con el uso de anti–TNF.<sup>17</sup>

Se han descrito tres tipos de linfomas directamente vinculados con el uso de tiopurinas, los cuales se describen a continuación:

- **Linfoma parecido al postrasplante.** Se desarrolla en cualquier paciente con infección crónica latente por el VEB que sea seropositivo, caracterizándose por un incremento de la carga viral. Es la forma de presentación más predominante en los pacientes expuestos a tiopurinas, afectando principalmente a los mayores de 30 años de edad.<sup>2</sup>
- **Linfoma posmononucleosis.** Este tipo es específico de los seronegativos al VEB que se seroconvierten. Lo común es que afecte a jóvenes del sexo

masculino; en el reporte CESAME se estableció un riesgo aproximado de 3/1 000 pacientes al año.<sup>2</sup>

- **Linfoma hepatoesplénico de células T.** Es muy característico de hombres mayores de 35 años de edad que han recibido tratamiento con tiopurinas por más de dos años; 80% de los casos se reportan luego de haber cumplido con este periodo de tiempo; siendo así, una recomendación válida es limitar el uso de tiopurinas a dos años en las personas de riesgo.<sup>2</sup>

## **Cáncer de piel**

Existe una relación directa entre el consumo de tiopurinas y el desarrollo de cáncer de piel tipo no melanoma, con una posibilidad de hasta 2.3 veces por encima del de la población general. En ese mismo orden, en los postrasplantados se observa una incidencia mayor para carcinoma de células escamosas.<sup>18</sup>

En cuanto al melanoma, no se ha observado una asociación especial entre él y el uso de tiopurinas.<sup>2</sup>

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

Los anti-TNF- $\alpha$  se han considerado como fármacos que aumentan el riesgo para cáncer debido a su capacidad para alterar la inmunovigilancia de las células tumorales. Sin embargo, la mayoría de los pacientes estudiados poseen terapia combinada, por lo que es difícil establecer una asociación concreta. Ahora bien, es sabido que el TNF tiene un papel en el estímulo de la apoptosis mediante la activación de las caspasas 8 y 10, por lo que se infiere que su bloqueo puede promover metástasis y recurrencia de cáncer.<sup>2</sup>

El melanoma es el cáncer con la relación más contundente al uso de anti-TNF, con un riesgo aproximado de 1.32.<sup>2</sup>

## **Metotrexato**

Hasta la fecha ningún estudio ha establecido una asociación clara entre metotrexato y cáncer, principalmente porque suele utilizarse como terapia combinada. Independientemente, no existe evidencia suficiente para vincularlo a cualquier tipo de neoplasia.<sup>2</sup>

## **Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)**

La información disponible dicta que los inhibidores de la calcineurina representan un riesgo no cuestionable para cáncer en los postrasplantados. En orden de

frecuencia, los tumores malignos asociados son el melanoma, el linfoma, el cáncer de piel tipo no melanoma y otros tumores sólidos. En el caso de los pacientes tratados por enfermedades inmunitarias, la relación no es contundente, probablemente porque los ciclos de tratamiento son más cortos, y su asociación con cáncer es dependiente de tiempo y dosis.<sup>2</sup>

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PACIENTES CON HISTORIA DE CÁNCER

Una persona con historia de cáncer tiene 14% más probabilidades de desarrollar un segundo cáncer aun cuando el primero haya sido curado, tomando en cuenta que en EUA éstos representan 18% de todas las neoplasias. Igualmente, si el diagnóstico ha sido en la niñez, esto se multiplica por seis veces más. En el caso específico de los pacientes con EII e historia de neoplasias, el riesgo de cáncer por primera vez o su recurrencia se duplican en comparación con los que nunca han tenido antecedente de malignidad, esto sin importar el uso o no de inmunosupresores. En un comunicado de la *Food and Drug Administration* (FDA) se reportó un riesgo hasta 11 veces mayor para un segundo cáncer, luego de una exposición a anti-TNF por más de nueve años.<sup>2</sup>

Siendo así para la población general y tomando en cuenta las condiciones especiales de los pacientes con EII ya mencionadas, la toma de decisiones terapéuticas en este subgrupo, sobre todo en los más vulnerables a cáncer, siempre será compleja, y debe estar liderada tanto por gastroenterólogos como por oncólogos. Para esto deben tomarse en cuenta las siguientes variables: tipo de cáncer, estadio, edad, medicamentos para EII prescritos, efectos del tratamiento anticancerígeno sobre la EII, así como la gravedad de la EII (carga inflamatoria).<sup>2</sup>

La premisa general es que el tratamiento con tiopurinas, inhibidores de la calcineurina y anti-TNF debería detenerse hasta que el cáncer sea tratado (cualquiera que sea). Una razón por la que en ocasiones se prefiere no continuar las tiopurinas, sin importar el tipo de cáncer, es por su efecto supresor sobre la médula ósea, el cual se puede potencializar por el uso de los quimioterapéuticos. Claro está, la reaparición de un cáncer no sólo está dada por el efecto citotóxico de los tratamientos, sino también por la persistencia de los factores de riesgo individuales del paciente.<sup>2</sup>

A continuación mostramos una recopilación de recomendaciones y sugerencias sobre el tratamiento de la EII de acuerdo con el tipo de cáncer:<sup>2</sup>

- Para la selección del tratamiento siempre debe evaluarse el riesgo de recurrencia y el tiempo de haber concluido el tratamiento para cáncer (ver más adelante).

- En el caso de las tiopurinas, dada su asociación con el cáncer de piel tipo no melanoma, están totalmente prohibidas en el carcinoma de células escamosas y las formas agresivas de carcinoma basocelular. En estos casos se debe considerar el uso de metotrexato y anti-TNF.
- Si no hubiese otra alternativa terapéutica, puede permitirse el uso de tiopurinas en carcinoma basocelular no agresivo.
- Tomar en cuenta que el riesgo de recurrencia en el cáncer de piel tipo no melanoma persiste aun retirando el tratamiento con tiopurinas, contrario a lo que ocurre con el linfoma. Siendo así, retomar la terapia debe considerarse de bajo riesgo-beneficio.
- Los anti-TNF están contraindicados en pacientes con historia de melanoma.
- En cuanto a lesiones reseadas quirúrgica o endoscópicamente, con tratamiento exitoso, no es necesario suspender la inmunosupresión.
- Se deben suspender las tiopurinas hasta tratar las lesiones displásicas *in situ* del cuello uterino asociadas a VPH. Luego del tratamiento se pueden reiniciar con monitoreo de cerca de la recurrencia.
- En los pacientes con EII activa y antecedente de malignidad, considerar inducir la remisión con 5-aminosalicilatos, tratamiento nutricional y esteroides locales en primera instancia. En caso de brote grave, valorar anti-TNF, metotrexato, ciclos cortos de esteroides sistémicos o cirugía, dependiendo el caso.

Una estrategia recomendada a la hora de escoger entre un tratamiento y otro es evaluar tres aspectos: el riesgo de recurrencia del cáncer (cuadro 14-2), el tiempo

**Cuadro 14-2. Riesgo de recurrencia de cáncer**

Riesgo	Órgano/tipo de cáncer
Bajo (< 10%)	Tumor renal incidental y asintomático
	Linfoma
	Testículo
	Cuello del útero
	Tiroides
Intermedio (de 11 a 25%)	Cuerpo del útero
	Colon
	Próstata
	Mama
Alto (> 25%)	Vejiga
	Sarcoma
	Cáncer de piel melanoma y no melanoma
	Mieloma
	Carcinoma renal sintomático

**Cuadro 14–3. Tratamiento inmunosupresor permitido y no permitido en pacientes con historia de cáncer**

Tipo de cáncer	Evitar	Usar con precaución	Permitidos
Linfoma	Tiopurinas	Anti-TNF, metotrexato y esteroides	–
Leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico severo	Tiopurinas	Anti-TNF	Metotrexato y esteroides
Melanoma	Anti-TNF	Tiopurinas y esteroides	Metotrexato
Cáncer de piel tipo no melanoma	Tiopurinas	Anti-TNF y esteroides	Metotrexato
Cánceres urinarios	Tiopurinas	Anti-TNF	Metotrexato y esteroides
Otros tumores	–	Tiopurinas y anti-TNF	Metotrexato y esteroides

TNF: factor de necrosis tumoral. Adaptado de la referencia 21.

transcurrido desde la finalización del tratamiento anticancerígeno y la asociación entre el fármaco y el tipo de cáncer<sup>2,20,21</sup> (cuadro 14–3).

Penn, en 1993, luego de hacer sus observaciones, pudo estratificar por nivel de riesgo la probabilidad de recurrencia de acuerdo con el tipo de cáncer. A pesar de ser una fuente relativamente antigua, hoy en día sigue siendo parámetro de las principales guías de manejo para la toma de decisiones en pacientes con EII y cáncer. Penn clasificó el riesgo en bajo, intermedio y alto cuando la probabilidad de recurrencia era menor de 10%, entre 11 y 25% y mayor de 25%, respectivamente<sup>19</sup> (cuadro 14–2).

Aunque es una medida empírica porque hacen falta más estudios, se sugiere esperar dos años una vez terminado el tratamiento antineoplásico para retomar el uso de inmunosupresores. En pacientes postrasplantados con riesgo de recurrencia intermedio o alto (cuadro 14–2) se recomienda extender este tiempo a cinco años. Acortar estos tiempos de espera se hará en los casos estrictamente nece-

**Cuadro 14–4. Efecto del tratamiento antineoplásico sobre la enfermedad inflamatoria intestinal**

Fármaco antineoplásico	Efecto sobre la enfermedad inflamatoria intestinal
Docetaxel (cáncer de mama)	Exacerbación de la CUCI
Ipilimumab (melanoma)	Exacerbación de la CUCI
Sunitinib (carcinoma renal)	Exacerbación de la CUCI
Sorafenib (carcinoma renal)	Exacerbación de la CUCI
Rituximab	Exacerbación de la CUCI
Imatinib (GIST)	Remisión de la CUCI y la EC

CUCI: colitis ulcerosa crónica idiopática; EC: enfermedad de Crohn; GIST: tumor del estroma gastrointestinal.

sarios, donde el uso de 5 aminosalicilatos, antibióticos, esteroides locales, nutrición y cirugía no sea suficiente, siempre valorando riesgo–beneficio.<sup>2,19</sup>

## EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA SOBRE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La evidencia no es amplia con respecto al efecto de los quimioterapéuticos sobre la actividad de la EII. De entrada, puede afirmarse que el efecto inmunosupresor propiciado por el mismo cáncer suele mantener la EII inactiva. En el otro extremo, se intuye que el tratamiento basado en hormonas puede empeorarla, así como la quimioterapia predispone a mucositis. Algunas situaciones puntuales se expresan en el cuadro 14–4.<sup>2</sup>

## REFERENCIAS

1. **De Ridder, Turner D, Wilson D, Koletzko, Martin de Carpi et al.**: Malignancy and mortality in pediatric patients with inflammatory bowel disease: a multinational study from the Porto Pediatric IBD group. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(2):291–300.
2. **Annese, Beaugerie L, Egan L, Biancone, Bolling et al.**: European evidence–based consensus: inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohns Colitis* 2015:945–965.
3. **Maaser, Sturm, Vavr, Fiorino G, Annese et al.**: ECCO–ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD. Part 1. Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019.
4. Intestinal cancer risk in Crohn’s disease: a meta–analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15(4): 576–583.
5. **Thomas M, Bienkowski R, Vande T, Cagir B**: Malignant transformation in perianal fistulas of Crohn’s disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg* 2010;14(1):66–73.
6. **Kariv R, Lian L, Ben A, Kiran R, Kariv Y**: Preoperative colorectal neoplasia increases risk for pouch neoplasia in patients with restorative proctocolectomy. *Gastroenterology* 2010;139(3):812.
7. **Derikx, Kievit W, Drenth J, de Jong D, Ponsioen C et al.**: Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;146(1):119–128.e1.
8. **Overman M, Kunitake**: Epidemiology, clinical features, and types of small bowel neoplasms. *UpToDate* 2022.
9. **Laukoetter, Mennigen R, Hannig M, Osada N, Rijcken E et al.**: Intestinal cancer risk in Crohn’s disease: a meta–analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15(4):576–583.
10. **Pasternak, Svanström, Schmieg, Jess T, Hviid A**: Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177(11):1296–1305.
11. **Jess T, Horváth P, Fallingbor J, Rasmussen, Jacobsen B**: Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population–based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108(12):1869–1876.

12. **Pedersen N, Duricova, Elkja M, Gamborg M, Munkholm P et al.**: Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1480–1487.
13. **Von Roon C, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi et al.**: The risk of cancer in patients with Crohn's disease. 2007;50(6):839–855.
14. **Magro, Peyrin BL, Sokol H, Aldeger X, Costa A et al.**: Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: results of the 3<sup>rd</sup> ECCO pathogenesis scientific workshop (III). *J Crohns Colitis* 2014;8(1):31–44.
15. **Baecklund E, Iliadou, Askling, Ekblom, Backlin et al.**: Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54(3):692–701.
16. **Harewood GC, Loftus Jr EV, Tefferi, Trem WJ, Sandborn WJ**: Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndromes. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5(2):98–103.
17. **Peyrin B, Khosrotehrani, Carrat, Bouvier AM, Chevaux JB et al.**: Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141(5):1621–1628.e1–5.
18. **Kotlyar, Lewis, Beauge, Tierney, Brensinger C et al.**: Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):847–858.e4.
19. **Ariyaratnam J, Subramanian**: Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109(2):163–169.
20. **Penn I**: The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993; 55(4):742–747.
21. **Beaugerie**: Management of inflammatory bowel disease patients with a cancer history. *Curr Drug Targets* 2014;15(11):1042–1048.



---

## Infecciones oportunistas y vacunación en la enfermedad inflamatoria intestinal

---

*Andrea Monserrat Guillén Graf, Luis Garrido Treviño,  
Francisco Bosques Padilla*

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades crónicas inmunomediadas compuesto por dos entidades: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).<sup>1</sup> Afecta a 6.8 millones de personas a nivel global<sup>2</sup> con mayor prevalencia en lugares de alto índice socioeconómico, siendo Norteamérica el lugar con la prevalencia más alta estandarizada para edad con 422 casos por cada 100 000 habitantes.<sup>3</sup> En los últimos años el cambio en la epidemiología se ha ligado a cambios en la dieta (Occidental–baja en fibra, alta en alimentos procesados, grasa saturada y azúcares añadidos) e influencias medioambientales como contaminación, estrés, sedentarismo y exposición a antibióticos, entre otros.<sup>4</sup> La EII se caracteriza por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal cursando con alteración en el patrón de evacuaciones, dolor abdominal, sangrado y manifestaciones extraintestinales.<sup>1,5</sup> Tiene una distribución bimodal con pico a 30 a 40 años y posteriormente de 60 a 70 años, y su evolución natural alterna entre periodos de recaída y remisión.<sup>6</sup> Un mejor entendimiento de la fisiopatología ha permitido el desarrollo de agentes biológicos que han revolucionado la terapéutica en EII.

Este nuevo armamentario permite tener objetivos más rigurosos como el “control histológico” de la enfermedad; sin embargo, también aumenta el riesgo de infecciones oportunistas ligadas al grado de inmunosupresión.<sup>7</sup>

Los objetivos del presente capítulo son:

- Identificar las principales infecciones oportunistas asociadas a terapia inmunosupresora.
- Describir la ruta clínica para el inicio de biológicos y escalamiento de terapia inmunosupresora en EII.
- Proveer estrategias para la vacunación oportuna en EII.

## TERAPÉUTICA Y RIESGO DE INFECCIONES

La información sobre la terapia inmunosupresora y el riesgo de infecciones oportunistas es contradictoria. En términos generales, la IDSA ha clasificado la terapia inmunosupresora en alto o bajo nivel. Se describe como bajo nivel el manejo con prednisona  $< 2$  mg/kg ( $\geq 20$  mg/día), metotrexato  $\geq 0.4$  mg/kg/semana y azatioprina  $\geq 3$  mg/kg a 1.5 mg/kg/día. La terapia de alto nivel se considera con dosis más altas que las anteriores para agentes inmunosupresores y el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF). Los inhibidores de la calcineurina, los agentes anti-TNF, tofacitinib y ustekinumab se considera que inducen inmunosupresión de moderada a grave. Las terapias combinadas en particular parecen aumentar este riesgo.<sup>8</sup>

Los biológicos utilizados en el manejo de EII actúan al antagonizar la acción de citocinas en sus receptores (antiinterleucinas, anti-TNF- $\alpha$ ) o al bloquear el tráfico celular (antiinterleucinas). El principio básico de acción es balancear la respuesta proinflamatoria y antiinflamatoria del organismo; la primera se asocia con reducción tolerancia inmunitaria y aparición de autoinmunidad, mientras que la segunda reduce la vigilancia del sistema inmunitario y predispone a neoplasias e infecciones.<sup>9</sup>

### Infecciones oportunistas asociadas al uso de inmunosupresores

Se refiere como infección oportunista al proceso infeccioso relacionado con un microorganismo con capacidad patógena limitada o nula capaz de causar una enfermedad grave como resultado del efecto predisponente de otro trastorno o de un tratamiento.<sup>1</sup>

En general, los factores de riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con EII son la desnutrición, la edad avanzada (mayores de 65 años), la inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, presencia de comorbilidades, cirugía intestinal previa, actividad de la EII, y el uso de medicamentos inmunosupresores. Los fármacos inmunosupresores se asocian con riesgos de infección es-

pecíficos, como infección micobacteriana y bacteriana con agentes anti-TNF e infección viral con las tiopurinas.

Vedolizumab muestra una tendencia hacia tasas más bajas de infecciones no gastrointestinales.<sup>10</sup>

## **Tuberculosis**

En pacientes con exposición a terapias biológicas como anti-TNF o en combinación con tiopurinas, el diagnóstico y la reactivación de tuberculosis suelen ser mayores, y la enfermedad puede ser más grave que en la población general.<sup>11</sup> Cuando se identifica tuberculosis latente y EII activa, el uso de terapia biológica debe retrasarse al menos cuatro semanas después del tratamiento. En caso de TB activa la terapia biológica debe retrasarse al menos dos meses después de que se haya iniciado el tratamiento antituberculoso y hasta que se conozca el perfil de sensibilidad al fármaco de *Mycobacterium tuberculosis*.<sup>10,12,13</sup>

## **Hepatitis B**

La reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor se asocia con tasas de mortalidad de aproximadamente 5%.<sup>10</sup>

## **Herpes zoster**

La infección por virus HZ representa el mayor riesgo para los pacientes tratados con tofacitinib. Los pacientes con colitis ulcerosa tratados con tofacitinib parecen tener una incidencia mucho mayor de HZ en comparación con la población general. Las personas inmunodeprimidas que son seronegativas para el virus de la varicela zoster IgG corren el riesgo de sufrir una varicela grave y requieren una profilaxis posterior a la exposición inmediata en caso de exposición.<sup>14,15</sup>

## **Citomegalovirus**

El riesgo de reactivación del citomegalovirus (CMV) aumenta en pacientes con EII expuestos a corticosteroides o tiopurinas, pero no a agentes anti-TNF. Los pacientes seropositivos para CMV que reciben inmunosupresores tienen riesgo de reactivación, mientras que los pacientes seronegativos adquieren infección primaria por CMV con poca frecuencia. En pacientes que desarrollan colitis por CMV se asocia con un mayor riesgo de resultados adversos, incluido el megacolon tóxico, la colectomía, la terapia de rescate y una mayor tasa de brotes de la enfermedad.<sup>12,16,17</sup>

## Virus de Epstein–Barr

El virus de Epstein–Barr se ha detectado en pacientes con EII tratados con agentes anti–TNF y otros inmunosupresores con un mayor riesgo de linfoma. Se debe considerar la detección de infección previa por VEB en candidatos para terapia inmunosupresora, especialmente tiopurinas. En pacientes con resultado negativo para VEB–IgG se debe considerar evitar la terapia con tiopurinas.<sup>18,19</sup>

## Infecciones fúngicas

El uso combinado de productos biológicos más corticosteroides aumenta el riesgo de infecciones fúngicas y la mortalidad asociada entre la población con EII. La histoplasmosis y la candidiasis son las infecciones fúngicas oportunistas más frecuentes en pacientes tratados con anti–TNF. En una revisión sistemática de las infecciones fúngicas en la población con EII, aproximadamente 10% de las infecciones por *Candida* provocan sepsis. La mortalidad por sepsis inducida por candidiasis se estima en aproximadamente 40%. Las infecciones sistémicas por hongos en EII son excepcionales; sin embargo, su mortalidad es elevada.<sup>10,12,20</sup>

## Otros microorganismos

Los pacientes que reciben agentes inmunosupresores corren el riesgo de sufrir infecciones más graves por *Salmonella enteritidis* e infecciones neurológicas sistémicas y centrales por *Listeria monocytogenes*. La prevención de *Salmonella* spp. y las infecciones por *L. monocytogenes* consisten en la higiene de los alimentos y la elección cuidadosa de los alimentos, como evitar huevos y carne crudos, y leche no pasteurizada.<sup>10,21,22</sup>

En el caso de *Clostridioides difficile*, se recomienda su detección en cada brote de enfermedad en pacientes con EII y especialmente en pacientes que reciben terapia inmunosupresora.<sup>10</sup>

## Complicaciones infecciosas por biológicos

Diversos estudios han mostrado un mayor riesgo para los pacientes con infliximab, esteroides, azatioprina y aquellos con terapias combinadas. Infliximab confiere un riesgo particularmente alto, que parece ser mayor en comparación con otras terapias para la EII.<sup>10</sup> En el cuadro 15–1 se resumen las complicaciones infecciosas de agentes biológicos empleados en EII.

Los anti–TNF– $\alpha$  reducen la liberación de citocinas proinflamatorias y la activación y capacidad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, lo cual se ha ligado

**Cuadro 15–1. Complicaciones infecciosas de agentes biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal**

Clase de fármacos	Ejemplos	Complicaciones
Anti-TNF- $\alpha$	Infliximab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab	Aumentan riesgo de infección por bacterias, virus, hongos, Reactivación: VHC, VHB, VIH, VHZ, tuberculosis Graves: celulitis, neumonía, ITU, absceso GI
Anti-interleucinas (IL–12/23)	Ustekinumab	Mayor incidencia URTI y nasofaringitis Reactivación: VHB, tuberculosis, HZV No se han reportado infecciones graves
Antiintegrinas ( $\alpha 4\beta 7$ )	Vedolizumab	No hay datos de incremento del riesgo de infección Reactivación: HSV, VZV No se han reportado infecciones graves
Modulador del receptor de esfingosina–1–fosfato (S1P)	Ozanimod	Reportes de reactivación de herpes zoster y nasofaringitis

a incremento de riesgo de infección granulomatosa, así como riesgo de enfermedades virales y parasitarias invasivas. Parece existir un gradiente en el riesgo de complicaciones; el riesgo más alto se observa con infliximab, después adalimumab y el más bajo con etanercept, reflejando su potencia como antagonistas del receptor soluble. Las complicaciones no tuberculosas más frecuentes son virales 40%, bacterianas 33%, fúngicas 22% y parasitarias 4%.<sup>9</sup>

Los fármacos antiinterleucinas (IL–12/23, ustekinumab) tienen un papel clave en la inmunidad adaptativa en la diferenciación de células T; se expresan en células presentadoras de antígenos, y la IL–12 también es producida por los neutrófilos. Afectan selectivamente respuestas inmunitarias que involucran activación de células NK, Th17 y Th1 junto con otras citocinas como TGF–B. Por su mecanismo de acción se espera que incrementen el riesgo de infección por patógenos intracelulares, así como un riesgo teórico de infecciones por hongos.<sup>9</sup>

El vedolizumab es un fármaco antiintegrina específico para el endotelio intestinal; el principal ligando para leucocitos que expresan integrinas  $\alpha 4\beta 7$  es MAD-CAM–1 expresado en vénulas endoteliales de la mucosa intestinal. Por el mecanismo de acción se esperaría incremento de infecciones donde la inmunidad celular sea importante (virales o fúngicas); sin embargo, hay poca evidencia de riesgo mayor de infección, con excepción de incremento de riesgo de infecciones por HSV y VZV.<sup>9</sup>

El ozanimod es un fármaco de administración vía oral que actúa como modulador del receptor de esfingosina–1–fosfato (S1P). El S1P es un mediador lipídico pleiotrópico que se une a receptores acoplados a proteínas 5G denominados SPIR 1–5 y participa en el tráfico de células inmunitarias al regular la salida de

linfocitos de los ganglios linfáticos y su entrada en la circulación. Ozanimod se une selectivamente a los receptores S1P1 y S1P5, lo que limita la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides periféricos y conduce a una reducción de los linfocitos periféricos. En cuanto al perfil de seguridad de infecciones, se han reportado casos de nasofaringitis e infección por herpes zoster.<sup>23,24</sup>

## Uso de biológicos y otros inmunosupresores

La selección del fármaco inicial para el tratamiento de EII se individualiza de acuerdo con el nivel de actividad de la enfermedad y su gravedad. El consenso STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*) enfatiza en la identificación de objetivos terapéuticos medidos objetivamente, como la reducción de la carga inflamatoria y la cicatrización endoscópica para la toma de decisiones de tratamiento. Los esquemas “de abajo hacia arriba” (*step-up*) y de “arriba hacia abajo” (*top down*) son los más utilizados. Los pacientes que son candidatos a iniciar un esquema *top down* con agentes biológicos usualmente tienen enfermedad moderada-grave, alta carga inflamatoria, complicaciones intestinales (fisuras, abscesos, estenosis) o son refractarios a esteroides o inmunosupresores sistémicos o tienen contraindicaciones a los mismos.<sup>25,26</sup> Los pacientes que se tomen a consideración deben ser valorados íntegramente antes de comenzar terapia con biológicos.<sup>27</sup>

Es importante en el abordaje inicial excluir condiciones que pueden imitar la presentación de la EII. Se debe descartar la presencia de infecciones entéricas que puedan simular actividad de EII mediante la toma de un coprocultivo en busca de patógenos entéricos aunado a una búsqueda intencionada de citotoxinas A y B de *Clostridium difficile* puesto que, sin importar el uso de fármacos, hospitalizaciones o uso reciente de antibióticos, los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de colitis por *Clostridium difficile*. Además, en pacientes con una EII severa se debe realizar una colonoscopia con biopsias para excluir una superinfección por citomegalovirus. Asimismo, existen condiciones no infecciosas que deben descartarse, como un sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado, diarrea inducida por fármacos, malabsorción de carbohidratos y cáncer de colon.<sup>25</sup>

En cuanto a las contraindicaciones para los fármacos biológicos, el uso de anti-TNF en pacientes con cualquier infección activa no tratada, tuberculosis latente sin tratamiento, falla cardíaca, historia personal de esclerosis múltiple o neuritis óptica e hipersensibilidad conocida a agentes biológicos. En el caso de las antiintegrinas, tampoco deben utilizarse si existe infección activa sin tratamiento, si existe sensibilidad conocida a agentes biológicos o si el paciente tiene o ha tenido leucoencefalopatía multifocal progresiva (PMLS). La terapia con moléculas pequeñas como IL-12 e IL-23 igualmente se encuentra contraindicada.

da en personas con infección activa no tratada, tuberculosis latente sin tratamiento, hipersensibilidad a biológicos y en aquellos pacientes con síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.<sup>25,26,28</sup>

## **Tamizaje de infecciones**

Se recomienda la detección serológica de hepatitis A, B, C, VIH, virus de Epstein–Barr, citomegalovirus, virus de la varicela zoster y virus del sarampión para todos los pacientes con EII al inicio del estudio y especialmente antes o durante el tratamiento inmunosupresor. También se recomienda una prueba de Papanicolaou para la detección del virus del papiloma humano.<sup>10</sup>

El tamizaje para la tuberculosis continúa siendo uno de los más importantes en las áreas en donde es endémica. Se sugiere realizar de manera preferente antes del inicio de la inmunosupresión (hasta dos semanas) una prueba de tuberculina (PPD) o prueba de interferón gamma (IGRA). En los pacientes que reciben agentes anti–TNF y tofacitinib se ha encontrado en particular mayor riesgo de TB incluso si tienen una prueba de detección de TB negativa antes de la inducción del tratamiento. Es importante destacar que la prueba de tuberculina puede ser negativa en pacientes con corticosteroides durante  $\geq 1$  mes, con tiopurinas o metotrexato durante  $\geq 3$  meses, con infliximab o durante la EII activa sin inmunosupresión. En caso de que se tenga sospecha de enfermedad activa o latente, debe suspenderse o retrasar el tratamiento biológico y tratar primero la tuberculosis.<sup>15</sup> Posteriormente se recomienda el tamizaje de tuberculosis anual en terapia de mantenimiento con anti–TNF.<sup>11,13</sup>

Todos los pacientes que inician una terapia inmunosupresora deben someterse a pruebas de detección de infección por VHB con pruebas serológicas, incluido el anticuerpo central del VHB (anti–HBc) y el antígeno de superficie de VHB (HBsAg). Posteriormente se recomienda medir la carga viral DNA–VHB en pacientes con HBsAg positivo, o HBsAg negativo y anti–HBc positivo con riesgo moderado o alto de reactivación. Se recomienda la terapia antiviral para todos los pacientes con reactivación del VHB, siendo la primera línea el tratamiento con terapia con nucleósidos como tenofovir y entecavir. Se recomienda iniciar profilaxis con estos fármacos dos semanas antes de la introducción de inmunosupresores, y continuarse durante al menos 12 meses después de la suspensión de los inmunosupresores, y discontinuar sólo si la enfermedad subyacente está en remisión. Los pacientes con evidencia de infección previa por VHB no requieren profilaxis antiviral.<sup>10,12</sup> Junto con la hepatitis B se solicitan pruebas para el virus de hepatitis C, aunque no tiene una profilaxis recomendada. A pesar de que se tenga una infección aguda con el virus de la hepatitis C, se debe tratar según las prácticas estándar sin la suspensión del tratamiento inmunosupresor.<sup>15</sup>

Por último, se debe realizar una prueba de tamizaje (ELISA cuarta generación) para infección por VIH al paciente. A pesar de que el TNF puede incrementar la replicación del virus, el uso de fármacos anti-TNF- $\alpha$  no ha demostrado una reducción en la carga viral o el curso de la enfermedad.<sup>15</sup>

## VACUNACIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA SALUD

Las infecciones oportunistas son una de las principales causas de mortalidad en pacientes con EII que reciben terapia inmunosupresora.<sup>15</sup> La estrategia de prevención más efectiva para reducir el riesgo de infección es la vacunación.<sup>12,29,30</sup> Es importante discutir la necesidad de la vacunación con el paciente desde el momento del diagnóstico, así como establecer citas de seguimiento para mantener actualizado el esquema de vacunación de acuerdo con lo recomendado por guías internacionales.

### Inicio oportuno de la vacunación en enfermedad inflamatoria intestinal

Inicialmente, el esquema de vacunación debe ajustarse a las recomendaciones de las organizaciones de salud de cada país. En México la Cartilla Nacional de Salud\* se divide por edad y sexo, proporcionando el tiempo de aplicación y las vacunas apropiadas para la población. Es conveniente revisar el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)\*\* y los esquemas correspondientes a cada país. En el paciente con EII el momento ideal para complementar el esquema tradicional de vacunación es al momento del diagnóstico.<sup>31,32</sup> La enfermedad de base, CUCI o EC, por sí misma, así como las comorbilidades asociadas, incrementan el riesgo de infecciones independientemente del esquema de inmunosupresión utilizado.<sup>12,33</sup>

El inicio de esteroides o agentes biológicos incrementa la susceptibilidad a infecciones oportunistas *de novo* o reactivación de latentes.<sup>25,34</sup> Antes de iniciar estos fármacos es necesario confirmar la actividad de la enfermedad (p. ej., endoscopia, calprotectina, escalas validadas) y descartar posibles imitadores. Esto nos permite seleccionar a los pacientes que se benefician de iniciar o escalar inmunosupresión, y evita la inercia clínica del manejo reactivo guiado por síntomas.<sup>31,35</sup> En lo que respecta a las vacunas, las guías del *American College of Gastroenterology* (ACG) recomiendan administrar vacunas vivas > 4 semanas y

\* <https://www.gob.mx/salud/articulos/cartillas-nacionales-de-salud-12270>.

\*\* <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html>,

vacunas inactivadas > 2 semanas antes de iniciar la inmunosupresión. Adicionalmente, las vacunas de virus vivos no deben ser aplicadas en las primeras dos semanas del inicio de la inmunosupresión.

Si se planea discontinuar la inmunosupresión, esperar 12 semanas para reanudar la vacunación.<sup>8,36</sup> En caso de que el paciente planea realizar un viaje a zonas endémicas (p. ej., fiebre amarilla, HAV, etc.), se recomienda seguir las recomendaciones del *Yellow Book* del CDC y consultar con un infectólogo para aplicar las vacunas antes del viaje.<sup>37</sup>

## Esquema de vacunación de acuerdo con la terapia de inmunosupresión

Existen diferentes formas de clasificar las vacunas. A nivel celular, la respuesta a la vacunación puede ser dependiente o independiente de células T. Los antígenos de las vacunas vivas, atenuadas o conjugadas generan una respuesta dependiente de células T que crea memoria inmunitaria. En cambio, las vacunas de polisacáridos son independientes de células T y solamente generan anticuerpos, pero no memoria.<sup>38</sup>

Una forma más práctica de clasificar las vacunas es como vacunas vivas o vacunas inactivadas. Las vacunas vivas no deben ser administradas en pacientes con inmunosupresión. En lo que respecta al tiempo de administración, las vacunas inactivadas se pueden aplicar de forma simultánea. Las vacunas vivas no pierden su efectividad si se aplican juntas; sin embargo, la respuesta a vacunación es subóptima si se aplica una vacuna viva dentro de las primeras cuatro semanas de haber aplicado otra vacuna viva. Para las particularidades técnicas de vacunas específicas, se recomienda al lector consultar las guías de vacunación de la CDC. A continuación, se presenta un resumen de las vacunas acorde a esta clasificación:<sup>39,40</sup>

- **Vacunas vivas:** triple viral (sarampión, rubéola, paperas), poliomielitis (Sabin), fiebre amarilla, varicela (VVZ), bacilo de Calmette–Guérin (BCG), tifoidea oral (Ty21a) e influenza intranasal
- **Vacunas inactivadas:** influenza, neumococo (PCV13, PPSV23), tétanos difteria (Td), meningococo, hepatitis B (VHB), hepatitis A (VHA), virus del papiloma humano (VPH)

El tiempo, la aplicación y el esquema óptimo de vacunación se resumen en la figura 15–1. El éxito del esquema de vacunación en la prevención de infecciones está ligado a la capacidad de montar una respuesta inmunitaria a los antígenos de las vacunas.

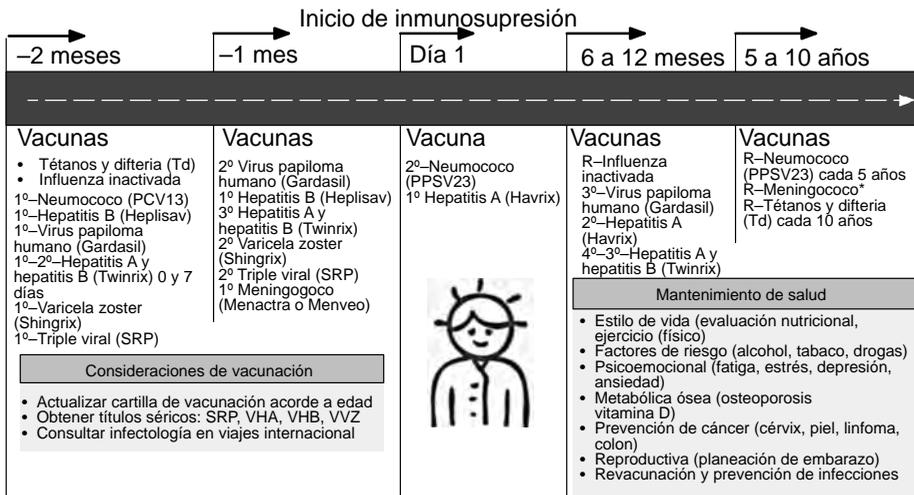


Figura 15–1. Ruta de vacunación en enfermedad inflamatoria intestinal.

### Efecto de la inmunosupresión en la efectividad de las vacunas

Diversos estudios han mostrado que los pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor, especialmente con agentes anti-TNF, tienen una reducción en la respuesta humoral a la vacuna trivalente de influenza, polisacárido de neumococo y hepatitis B. En situaciones seleccionadas, además de tomar una historia clínica para evaluar exposición previa al agente infeccioso, se recomienda tomar niveles séricos de anticuerpos de VHB y VVZ (MMR) antes de iniciar la vacunación.<sup>41</sup>

En el caso de VHB, se recomienda revisar los títulos de anticuerpos a las cuatro y ocho semanas posteriores a la dosis final de la serie para confirmar la seroprotección. Un título de anticuerpo de superficie de VHB (HBsAb o anti-HBs) > 10 mIU/mL es adecuado para la protección contra el virus. En el caso de tener un nivel menor, se puede requerir una doble dosis del esquema de vacunación; sin embargo, no hay un consenso universal en el manejo. No existen recomendaciones para revisar títulos de anticuerpos en VVZ.<sup>10,12</sup>

### Cambios más recientes en el esquema de vacunación en enfermedad inflamatoria intestinal

Desde la publicación de las guías ECCO y ACG —y con el advenimiento de la pandemia por COVID-19— se publicaron nuevas recomendaciones sobre la aplicación de vacunas, las cuales se detallan a continuación.

## **Virus de la varicela zoster**

En la actualidad existen dos vacunas disponibles para el virus de la varicela zoster (VVZ), una de virus vivos atenuados (Zostavax) y una inactivada recombinante (Shingrix). Hasta 2017 la única vacuna disponible era Zostavax, la cual se contraindica en pacientes con terapia inmunosupresora. En un estudio se encontró que la vacuna Shingrix (RZV) tiene una eficacia de 97% en adultos mayores de 50 años de edad y conserva una eficacia de 90% en personas mayores de 70 años. Estos estudios de eficacia no incluyeron a personas inmunodeprimidas o que recibían terapia inmunosupresora; sin embargo, la ACG recomendó la vacunación en adultos mayores de 50 años a pesar de la falta de datos en este grupo etario.<sup>31,32,42,43</sup> Recientemente, en agosto de 2021, la FDA emitió un comunicado en el que recomienda la vacunación con Shingrix en todos los adultos > 18 años de edad con incremento de riesgo de VVZ por inmunodeficiencia o inmunosupresión causado por enfermedad o terapia.<sup>14</sup>

## **COVID-19**

La pandemia por COVID-19 ha traído nuevos retos en el manejo de pacientes con EII. Los datos obtenidos de estudios observacionales de “mundo-real” concuerdan en que los pacientes con EII no parecen tener incremento del riesgo de contraer el virus SARS-CoV-2 (misma incidencia que en población general) o de desarrollar un curso más grave de enfermedad, incluso en aquellos con terapia biológica. Los factores de riesgo asociados a un peor pronóstico de COVID-19 en pacientes con EII son los mismos que en la población general, es decir, edad avanzada y presencia de comorbilidades. Las vacunas disponibles son no vivas, por lo cual se recomienda que todos los pacientes se vacunen siguiendo las disposiciones oficiales de cada país en lo que respecta al esquema principal y las dosis de refuerzo. Además, se recomienda sincronizar la vacuna con su medicación actual, para evitar confusiones con efectos secundarios relacionados con los medicamentos. Si tiene una infusión de biológico programada, se recomienda no recibir la vacuna dos días antes de dicha infusión, ya que pueden persistir efectos secundarios leves de la vacuna. Finalmente, alentamos a los pacientes a que no tomen medicamentos inyectables el día de la vacunación o el día posterior.<sup>44,45</sup>

## **Cuidados de la salud en el paciente con enfermedad inflamatoria intestinal**

El cuidado de salud en el paciente con EII debe responder a una visión holística e integral en el manejo, realizando tamizajes periódicos para el mantenimiento

### Cuadro 15–2. Verificación para iniciar agentes biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal

#### Cuidados previos al inicio de terapia con biológicos

Estudios generales y prevención de infecciones		
Tipo de estudio	Frecuencia	Aplicación (d/m/a)
Paraclínicos	Basal, solicitar BH, QS, PFH, CRP, calprotectina	
Colonoscopia	Basal, a decisión del clínico	
Imagen intestinal	Basal, a decisión del clínico	
Tuberculosis latente	Basal, considerar PPD o IGRA (repetir en caso de exposición)	
Serologías virales	Basal, considerar VHB, VHC, VIH, VZV	
Recomendaciones adicionales		
Mantenimiento de salud – recomendar dejar de fumar, valoración psicológica (ansiedad/depresión), tamizaje de osteoporosis		
Esquema de vacunación		
Tipo de vacuna	Frecuencia	Aplicación (d/m/a)
Influenza (inactiva)	Anual	
Neumococo PCV13	1 vez	
Neumococo PPSV23	1 vez, repetir a los cinco años y en > 65 años	
Tdap	1 vez, repetir cada 10 años	
VPH	1 vez, pacientes 9–26 años (individualizar 27–45 años)	
Meningococo	1 vez, en pacientes con riesgo de meningitis	
Herpes zoster (VZV, Shingrix)	1 vez, pacientes > 50 años	
Recomendaciones adicionales		
Contraindicación para administrar vacunas vivas – VZV (Zostavax), fiebre amarilla, rabia, SRP, BCG, polio oral (Sabin)		
En pacientes no inmunes aplicar hepatitis A (VAH), hepatitis B (VHB), triple viral (SRP), varicela		
Consultar a especialista en infectología en caso de realizar viajes internacionales		
Prevención de cáncer		
Tipo de cáncer	Frecuencia – tamizaje	Aplicación (d/m/a)
Cáncer cervicouterino	Anual, realizar examen de Papanicolaou	
Cáncer de piel	Anual, evaluación por dermatología	
Cáncer colorrectal	Cada 1–3 años, todos con EEI > 8 años evolución	
Recomendaciones adicionales		
Riesgo incremento de linfomas < 35 años que reciben anti-TNF- $\alpha$ y tiopurinas, o adultos > 65 con monoterapia de purinas		

general de la salud del paciente. En cada visita de seguimiento se deberá evaluar el estilo de vida (evaluación nutricional, ejercicio físico), mitigación de factores de riesgo (consumo de alcohol, tabaco y drogas), evaluación psicoemocional (fatiga, estrés, depresión y ansiedad), salud metabólica ósea (densitometría ósea, suplementación con calcio y vitamina D), prevención oportuna de cáncer (cáncer de cérvix, cáncer de piel, linfomas, colorrectal) y salud reproductiva (planeación de embarazo, seguridad de medicamentos, etc.). Una discusión más extensa sobre el mantenimiento de la salud se encuentra fuera de los objetivos del presente capítulo, pero se invita al lector a consultar excelentes revisiones sobre el tema, así como en el cuadro 15–2 y la figura 15–1.<sup>29,46,47</sup>

## CONCLUSIONES

El objetivo general de las terapias en enfermedad inflamatoria es evitar el daño intestinal a largo plazo y la discapacidad subsiguiente. La introducción de los inmunosupresores y agentes biológicos ha generado una disminución en la tasa de complicaciones y una mejora en la calidad de vida. Aún se desconoce si el momento de inicio de las terapias específicas para la EII afecta el curso natural de la EII. El tratamiento en enfermedad inflamatoria intestinal debe ser siempre individualizado, siguiendo las recomendaciones establecidas para la preparación inicial, la vigilancia durante la terapia y posterior a su aplicación. Aún se requieren más estudios prospectivos para optimizar los resultados clínicos de pacientes en terapia con biológicos.

## REFERENCIAS

1. **Yamamoto FJK, Bosques PFJ, Martínez VMA:** Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Méx (English)* 2021;86:70–85.
2. **Hong SJ, Katz S:** *Changing paradigms in the management of the elderly IBD patient BT –inflammatory bowel disease: pathogenesis, diagnosis and management.* En: Rajapakse R (ed.); Cham. Springer International, 2021:283–300.
3. **Sapci I, Click B, Steele SR:** The economics of IBD: is there a future for a medical home? En: Rajapakse R (ed.): *Inflammatory bowel disease. Clinical gastroenterology.* Humana C, 2021.
4. **Antunes C, Dziadkowiec K, Charabaty A:** Advances in our understanding of the pathogenesis of inflammatory bowel disease. En: Rajapakse R (ed.): *Inflammatory bowel disease. Clinical gastroenterology.* Humana C, 2021.
5. **Colombel JF, Shin A, Gibson PR:** AGA clinical practice update on functional gastrointestinal symptoms in patients with inflammatory bowel disease: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019;17(3):380–390.e1.

6. **Cosnes J, Gower RC, Seksik P, Cortot A:** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785–1794.
7. **Macaluso FS, Liguori G, Galli M:** Vaccinations in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2021;53(12):1539–1545.
8. **Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R et al.:** 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014;58(3):309–318.
9. **Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M:** Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev* 2020;33(3).
10. **Kucharzik T, Ellul P, Greuter T, Rahier JF, Verstockt B et al.:** ECCO guidelines on the prevention, diagnosis, and management of infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2021;15(6):879–913.
11. **Tam LS:** Approaches to screening for latent tuberculosis infection in patients with immune-mediated disease prior to commencement of biologics. *Hong Kong Med J* 2020;26(2):93–94.
12. **Garten SA, Erwes T, Chirch LM:** Infectious complications in inflammatory bowel disease. En: Rajapakse R (ed.): *Inflammatory bowel disease. Clinical gastroenterology*. Humana C, 2021.
13. **Ramos GP, Stroh G, Al-Bawardy B, Faubion WA, Papadakis KA et al.:** Outcomes of treatment for latent tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving biologic therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2018;24(10):2272–2277.
14. **Anderson TC, Masters NB, Guo A, Shepersky L, Leidner AJ et al.:** Use of recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults aged  $\geq 19$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices–United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71(3):80–84.
15. **Beaugerie L, Rahier JF, Kirchgessner J:** Predicting, preventing, and managing treatment-related complications in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2020;18(6):1324–1335.e2.
16. **Kim YS, Kim YH, Kim JS, Jeong SY, Park SJ et al.:** Long-term outcomes of cytomegalovirus reactivation in patients with moderate to severe ulcerative colitis: a multicenter study. *Gut Liver* 2014;8(6):643–647.
17. **Pillet S, Pozzetto B, Roblin X:** Cytomegalovirus and ulcerative colitis: place of antiviral therapy. *World J Gastroenterol* 2016;22(6):2030–2045.
18. **Linton MS, Kroeker K, Fedorak D, Dieleman L, Fedorak RN:** Prevalence of Epstein–Barr virus in a population of patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(10):1248–1254.
19. **Van Biervliet S, Velde SV, De Bruyne R, De Looze D, De Vos M et al.:** Epstein–Barr virus-related lymphoma in inflammatory bowel disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2008;71(1):33–35.
20. **Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP:** Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;83(2):181–194.
21. **Miranda BJ, Padilla SC, Bouza E, Muñoz P, Menchén L et al.:** *Listeria monocytogenes* infection in inflammatory bowel disease patients: case series and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26(11):1247–1252.
22. **Fu A, Bertouch JV, McNeil HP:** Disseminated *Salmonella typhimurium* infection secondary to infliximab treatment. *Arthritis Rheum* 2004;50:3049.
23. **Nielsen OH, Li Y, Johansson LB, Coskun M:** Sphingosine-1-phosphate signaling in in-

- inflammatory bowel disease. *Trends Mol Med* 2017;23(4):362–374.
24. **D'Amico F, Allocca M, Fiorino G:** Positioning ozanimod in ulcerative colitis: restoring leukocyte traffic under control. *Gastroenterology* 2022;162(6):1767–1769.
  25. **Chebli JMF, Gaburri PD, Chebli LA, da Rocha Ribeiro TC, Pinto ALT et al.:** A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF- $\alpha$  therapy. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 2014;20:487–498.
  26. **Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ et al.:** British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68(Suppl 3):s1–s106.
  27. **Le Berre C, Ricciuto A, Peyrin BL, Turner D:** Evolving short- and long-term goals of management of inflammatory bowel diseases: getting it right, making it last. *Gastroenterology* 2022;162(5):1424–1438.
  28. **Agrawal M, Kim ES, Colombel JF:** JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. *J Crohns Colitis* 2020;14(Suppl 2):S755–S760.
  29. **Harper J:** Health maintenance in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2020;49(4):809–820.
  30. **Torres J, Ungaro RC, Colombel JF:** Is prevention the best way to modify inflammatory bowel disease? How close are we? *Gastroenterology* 2022;162(5):1452–1455.
  31. **Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC:** Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. *Gastroenterology* 2021;161(1):47–65.
  32. **Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, de Bruyn JC, McNeil SA et al.:** Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for immunizations in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Part 1. Live vaccines. *Gastroenterology* 2021;161(2):669–680.e0.
  33. **Hirten RP, Lakatos PL, Halfvarson J, Colombel JF:** A user's guide to de-escalating immunomodulator and biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2020;18(6):1336–1345.
  34. **Click B, Regueiro M:** A practical guide to the safety and monitoring of new IBD therapies. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(5):831–842.
  35. **Plevris N, Lees CW:** Disease monitoring in inflammatory bowel disease: evolving principles and possibilities. *Gastroenterology* 2022;162(5):1456–1475.e1.
  36. **Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV:** ACG clinical guideline: preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2017;112(2):241–258.
  37. **Caldera F, Hayney MS, Farraye FA:** Vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2020;115(9):1356–1361.
  38. **Shetty VU, Chaudhuri P, Sabella C:** Rationale for the immunization schedule: why is it the way it is? *Pediatr Rev* 2019;40(1):26–36.
  39. General recommendations on immunization—recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Reports* 2011;60(2):1–64.
  40. **Freedman M, Kroger A, Hunter P, Ault KA:** Recommended adult immunization schedule, United States, 2020. *Ann Intern Med* 2020;172(5):337–347.
  41. **Marín AC, Gisbert JP, Chaparro M:** Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(40):11273–11281.
  42. **Khan N, Wang L, Trivedi C, Pernes T, Patel M et al.:** Efficacy of recombinant zoster vaccine in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2021.

43. **Keefer L, Bedell A, Norton C, Hart AL, Weaver KN *et al.***: JAK inhibitors safety in ulcerative colitis: practical implications. *Gastroenterology* 2020;60(5):S755–S760.
44. **Papa A, Scaldaferrri F, Vetrone LM, Neri M, Gasbarrini A *et al.***: How to face the advent of SARS–CoV–2 vaccination in IBD patients: another task for gastroenterologists. *Vaccines* 2021;9(3).
45. **melmed gy, rubin dt, mcgovern dpb**: winter Is Coming! clinical, immunologic, and practical considerations for vaccinating patients with inflammatory bowel disease during the coronavirus disease–2019 pandemic. *Gastroenterology* 2021;160:639–644.
46. **Weaver KN, Long MD**: Preventive medicine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2019;17(5):824–828.
47. **Keefer L, Bedell A, Norton C, Hart AL**: How should pain, fatigue, and emotional wellness be incorporated into treatment goals for optimal management of inflammatory bowel disease? *Gastroenterology* 2022;162(5):1439–1451.

---

---

## Índice alfabético

---

### Números

6–mercaptopurina, 120, 130, 227, 241, 243

### A

abdomen agudo por megacolon tóxico, 31

aborto, 173

espontáneo, 172, 239, 243, 246

absceso, 1, 31, 35, 36, 68, 78, 85, 113

abdominal, 34, 199

anorrectal, 85, 90

críptico, 33

interesfinteriano, 89

isquiorrectal, 89

posanal, 90

recurrente, 91

supraelevador, 89

ácido

5–aminosalicílico, 42, 241

araquidónico, 104

clavulánico, 95

fólico, 43, 54, 237, 241

ursodesoxicólico, 226

acné vulgar, 9

*Actinobacteria*, 7, 10

adalimumab, 95, 103, 105, 106, 111, 112, 116, 132, 154, 158, 161, 170, 172, 178, 189, 221, 241, 244, 245, 248, 275

adenocarcinoma, 94, 259

adenopatía, 262

adinamia, 31, 34

afta oral, 31, 35

alteración

de la función sexual, 74

hepática, 198

vesical, 74

amenorrea, 31

aminosalicilato, 47

amiselimod, 211

amoxicilina, 95

anafilaxia, 132, 133  
 anemia, 31, 35, 45, 65, 76, 198,  
     208, 210  
     ferropénica, 227  
     por deficiencia de hierro, 228  
     por enfermedad crónica, 31, 227  
 angioedema, 132  
 anomalía congénita, 173, 238, 243  
 anorexia de la edad, 57  
 ansiedad, 10, 282, 283  
 apremilast, 185, 199  
 arritmia cardíaca, 209  
 artralgia, 20, 56, 132, 157, 172,  
     177, 178, 221  
 artritis, 216, 219  
     axial, 217, 221  
     idiopática juvenil, 219  
     oligoarticular asimétrica, 220  
     periférica, 217, 219, 221  
     psoriásica, 192, 199, 219, 220  
     reactiva, 219, 220  
     reumatoide, 23, 30, 105, 130,  
         189, 192, 193  
 artropatía, 68, 221  
     axial idiopática, 220  
     periférica, 220  
     psoriásica, 220  
 artrosis, 216, 219  
 asma, 23  
 Aspirina®, 9  
 astenia, 31, 34, 172  
 atrofia testicular, 196  
 azatioprina, 55, 110, 111, 112, 114,  
     115, 116, 120, 122, 130, 168,  
     218, 227, 241, 243, 260, 263,  
     272, 274

## B

*Bacteroides*, 10

*Bacteroidetes*, 7, 10, 23  
 balsalazina, 42  
 bloqueo  
     auriculoventricular, 208  
     cardíaco, 207  
 bradicardia, 207  
 brazikumab, 20, 176, 178  
 broncoespasmo, 132  
 budesonida, 43, 44, 46, 48, 53, 95,  
     97, 241, 243  
     MMX, 241, 243  
 bursitis, 219

## C

calambre abdominal, 95  
*Campylobacter*, 9, 32  
 cáncer, 32, 37, 47, 55, 131, 189,  
     205, 226, 257  
     anal, 259  
     cervicouterino, 260, 282  
     colorrectal, 68, 257, 258, 282,  
         283  
     de cérvix, 283  
     de colon, 22, 172, 258, 259, 276  
     de intestino delgado, 259  
     de mama, 267  
     de piel, 131, 257, 260, 262, 264,  
         265, 266, 267, 282, 283  
         no melanoma, 130, 131, 172  
     de próstata, 172  
     de pulmón, 260  
     de vejiga, 260  
     de vías urinarias, 260  
 del sistema gastrointestinal, 257  
 del tracto gastrointestinal, 259  
 gastrointestinal, 260  
 hematológico, 257, 261  
 papilar renal, 172  
 rectal, 172  
 testicular, 172

urinario, 267  
*Candida*, 274  
 candidiasis, 274  
 carcinoma, 85  
   basocelular, 262, 266  
   colorrectal, 52, 226  
   de células escamosas, 260, 262,  
     264, 266  
   escamoso anal, 94  
   renal, 266, 267  
 cefalea, 132, 172, 177, 178, 198,  
   210, 211  
 ceguera, 225  
 celecoxib, 221  
 celulitis, 275  
 certolizumab, 158, 241, 244, 248,  
   249, 275  
   pegol, 103, 105, 106, 111, 112,  
     245  
*Chlamydia trachomatis*, 47, 85  
 choque térmico, 43  
 ciclosporina, 49, 50, 51, 58, 66, 76,  
   130, 225, 241, 244, 264  
 ciprofloxacino, 56, 95  
 cirrosis, 225  
 citomegalovirus, 31, 33, 35, 48,  
   127, 226, 273, 276, 277  
*Clostridioides*, 32, 33  
   *difficile*, 122, 127, 274  
*Clostridium*, 9, 10  
   *difficile*, 7, 48, 276  
 coccidioidomicosis, 129  
 colangiocarcinoma, 226, 257, 260  
 colangitis esclerosante primaria, 68,  
   94, 215, 217, 225, 258, 260  
 colitis, 65, 66, 76, 273  
   aguda, 65, 67, 69  
   de Crohn, 83  
   distal refractaria, 46  
   extendida, 45  
   extensa, 47, 94

fulminante, 65, 76  
 indeterminada, 2, 5, 29, 30  
 izquierda, 45, 46  
 tóxica, 65, 76  
 ulcerosa, 30, 44, 47, 52, 106,  
   153, 154, 158, 208, 209, 271  
   crónica idiopática, 1, 17, 29,  
     63, 71, 103, 114, 150, 167,  
     171, 183, 186, 193, 195,  
     205, 215, 235, 258, 267  
 congestión  
   nasal, 172  
   vascular, 33  
 conjuntivitis, 223  
 COVID-19, 280, 281  
 criptitis, 33  
 criptococosis, 129  
 cuffitis, 74, 77, 92, 94

## D

daño  
   epitelial, 107  
   esfintérico, 91  
   intestinal, 96  
     epitelial, 43  
   tisular, 8  
 dapsona, 223  
 deficiencia  
   de folatos, 31  
   de hierro, 31, 58  
   de vitamina  
     B<sub>12</sub>, 31  
     D, 58  
   nutricional, 57, 70  
   ósea, 227  
 déficit nutricional, 222  
 dehiscencia  
   anastomótica, 84  
   de la anastomosis, 82  
 depresión, 10, 236, 282, 283

dermatitis atópica, 23  
dermatosis neutrofílica febril aguda,  
223  
derrame articular, 220  
desgarro mucoso, 90  
desmineralización ósea, 238  
desnutrición, 57, 58, 71, 84, 228,  
272  
desorden inflamatorio crónico, 19  
desprendimiento de retina, 224  
deucravacitinib, 197  
diabetes mellitus, 23, 57  
gestacional, 242  
diarrea crónica, 84  
diazepam, 238  
difteria, 9, 279  
dipropionato de beclometasona, 44  
disbiosis, 8  
dissección pélvica, 83, 92  
disfagia, 34, 57  
disfunción  
del esfínter, 74, 77  
del piso pélvico, 94  
del reservorio, 92  
eréctil, 96  
sexual, 77, 92, 95  
disnea, 132  
dispareunia, 236  
dispepsia, 35  
displasia, 33, 68, 74, 77, 257, 258,  
259  
cervical, 131  
del cuello uterino, 130  
distensión abdominal, 67  
diverticulitis, 30  
docetaxel, 267  
dolor  
abdominal, 31, 34, 53, 177, 178,  
227, 271  
de cabeza, 198  
de espalda, 221

glúteo, 220  
lumbar, 220  
ocular, 224  
torácico, 132, 198

## E

eclampsia, 238  
edema  
de la médula ósea, 221  
macular, 207  
embolismo pulmonar, 191  
enfermedad  
anal, 37  
anoperineal, 75  
anorrectal, 87, 89  
articular, 217, 219, 220  
axial, 220  
autoinmunitaria, 183  
cardiovascular, 192  
celiaca, 23, 30, 36  
colestásica del hígado, 225  
colónica, 83, 85  
coronaria, 189  
cutánea, 217, 221  
de Behçet, 199  
de Crohn, 1, 4, 17, 29, 34, 47, 51,  
52, 53, 55, 63, 68, 75, 82, 87,  
93, 94, 103, 106, 110, 113,  
120, 130, 154, 155, 158, 167,  
168, 172, 183, 189, 194, 195,  
205, 208, 211, 215, 216, 218,  
220, 222, 235, 236, 246, 258,  
267, 271  
fistulizante, 92  
metastásica, 224  
perianal, 50, 89, 90  
del intestino delgado, 83  
del suero, 132  
del tracto gastrointestinal, 1  
dermatológica, 217

- estenosante, 111  
 fistulizante, 52, 89, 228  
 fistulosa, 92  
     perianal, 83  
 hemorroidal, 84, 89  
 hepática, 31, 217, 225, 226  
 hepatobiliar, 225  
 ileal, 85  
 infecciosa, 31, 176  
 inflamatoria, 43, 47, 48, 67, 176  
     del tracto digestivo, 205  
     intestinal, 1, 4, 6, 10, 17, 18,  
         20, 23, 25, 26, 29, 41, 57,  
         63, 103, 104, 106, 110, 124,  
         135, 147, 167, 175, 183,  
         200, 205, 208, 215, 216,  
         217, 218, 220, 221, 225,  
         228, 235, 241, 245, 257,  
         263, 265, 267, 268, 271,  
         275, 278, 280, 282, 283  
     crónica, 44  
     luminal, 54  
 inmunitaria, 265  
 inmunomediada, 48  
 intestinal, 84  
 micobacteriana, 23  
 ocular, 217, 224  
 ósea metabólica, 226  
 pancolónica, 66  
 perianal, 34, 35, 37, 42, 52, 83,  
     84, 90, 111, 156, 196, 236,  
     239, 259  
     fistulizante, 111, 159  
 perineal, 223, 239  
 por vectores, 30  
 rectal, 85  
*Entamoeba histolytica*, 32  
 entecavir, 277  
 enteritis, 30  
 enteropatía, 110  
 enteritis, 217, 218, 219, 220, 221  
 enuresis nocturna, 95  
 epiescleritis, 67, 217, 224  
 eritema, 33, 105, 132, 172  
     cutáneo, 90  
     nodoso, 31, 68, 217, 222  
     perineal, 223  
 erosión  
     aftoide, 35  
     ósea, 221  
 erupción cutánea, 132  
*Escherichia coli*, 32  
 escleritis, 224  
 esclerosis múltiple, 23, 127, 197,  
     207, 276  
 espondilitis anquilosante, 23, 130,  
     135, 215, 220  
 espondiloartritis, 219  
     axial, 219  
 espondiloartropatía, 219, 220  
 esteatosis hepática, 225  
     no alcohólica, 226  
 estenosis, 31, 33, 34, 36, 58, 70, 77,  
     92, 95, 113  
     anorrectal, 35, 86  
     fibrosa, 78  
     luminal, 1  
     por fibrosis, 68  
 estomatitis aftosa, 217  
 estreñimiento, 31, 47  
 estrés, 10, 17  
     oxidativo, 43  
 etanercept, 105, 189, 275  
 etrasimod, 199, 207, 208, 209  
 evento  
     cardiovascular, 189  
     tromboembólico, 47, 191, 205,  
         228  
     trombótico, 215  
 exantema, 56  
 exfoliación de la piel, 172  
 eyaculación retrógrada, 77, 96

**F**

falla  
  cardiaca, 276  
  congestiva, 56  
  del reservorio, 83, 92  
fentanilo, 238  
fiebre amarilla, 279  
filgotinib, 193, 195  
fingolimod, 207, 209  
*Firmicutes*, 7, 10, 23  
fístula, 1, 31, 34, 35, 36, 55, 77, 78,  
  85, 92, 95, 113, 259  
  anal, 85  
  anovaginal, 86, 87  
  de colon, 81  
  de intestino delgado, 81  
  entérica, 70  
  enterocutánea, 34, 112  
  ileosigmoidea, 81  
  intraesfinteriana, 35  
  mucosa, 69, 71, 72, 76  
  perianal, 85, 89, 90, 112  
  supurativa, 160  
  perineal, 85, 223  
  rectovaginal, 35, 86, 112  
  supraesfinteriana, 35  
  transesfintérica, 91  
fisura, 31, 35  
  anal, 85, 89, 90  
flegmón, 36  
flogosis, 219  
fotofobia, 224  
fuga de anastomosis, 82

**G**

ganglionitis, 37  
gastritis focal, 36  
gastroenteritis

  aguda, 198  
  infeciosa, 9, 30  
golimumab, 103, 105, 106, 116,  
  153, 158, 179, 241, 244, 245,  
  275  
granuloma, 83, 222  
  sarcoideo, 37  
guselkumab, 20, 176, 179

**H**

*Helicobacter pylori*, 6, 37  
hemorragia  
  digestiva no controlable, 64  
  espontánea, 33  
  gastrointestinal, 228  
  intestinal crónica, 228  
  masiva, 67, 88  
hemorroide, 84, 89  
heparina  
  de bajo peso molecular, 228  
  no fraccionada, 228  
hepatitis  
  A, 277, 279  
  autoinmunitaria, 226  
  B, 31, 127, 226, 273, 277, 279,  
  280  
  C, 31, 127, 277  
  granulomatosa, 226  
  viral, 30  
hepatoesplenomegalia, 262  
hepatomegalia, 31  
hepatotoxicidad, 56  
herpes, 9  
  zoster, 273, 275  
hidradenitis supurativa, 85  
hidrocortisona, 43, 76, 241  
hidroxicloroquina, 221  
hígado graso, 226  
hiperglucemia, 56  
hiperplasia linfoide transmural, 37

hipertensión arterial, 57  
 sistémica, 56  
 hipertonía del esfínter anal, 85  
 hipertransaminasemia, 207, 209,  
 211  
 hipoalbuminemia, 49, 84, 110  
 hipocalemia, 48  
 hipomagnesemia, 48  
 hipotensión, 132  
 hipoxia, 104  
 histoplasmosis, 129, 274

## I

ileítis  
 aftosa, 96  
 por reflujo, 33, 225  
 imatinib, 267  
 incontinencia, 31, 72, 91  
 defecatoria, 86  
 fecal, 90, 95  
 inestabilidad hemodinámica, 34  
 infarto del miocardio, 189  
 infección  
 bacteriana, 32, 273  
 de las vías respiratorias altas, 172  
 del sitio quirúrgico, 70, 82  
 entérica, 276  
 fúngica, 274  
 invasiva, 129  
 micobacteriana, 273  
 neurológica, 274  
 oportunista, 128, 272, 278  
 parasitaria, 32  
 por citomegalovirus, 48, 49, 94  
 por *Clostridioides*, 157  
*difficile*, 48  
 por *Clostridium difficile*, 94  
 por coronavirus, 30  
 por el virus

de Epstein–Barr, 261  
 de la hepatitis B, 273  
 de varicela zoster, 128  
 del papiloma humano, 260  
 por herpes zoster, 276  
 por hongos, 275  
 por *Neisseria gonorrhoeae*, 85  
 por sarampión, 10  
 por VIH, 272, 278  
 respiratoria, 208  
 viral, 172  
 sistémica por hongos, 274  
 viral, 32, 273  
 infertilidad, 74, 77, 92  
 femenina, 236  
 posoperatoria, 236  
 tubárica, 236  
 inflamación  
 crónica, 35, 74  
 focal, 37  
 de la válvula ileocecal, 33  
 de las articulaciones, 20  
 del nervio óptico, 224  
 del orificio apendicular, 33  
 focal, 37  
 intestinal, 32, 122, 218  
 crónica, 17  
 pélvica de las trompas de Falopio, 236  
 infliximab, 49, 50, 51, 70, 103, 105,  
 106, 111, 115, 132, 133, 154,  
 158, 172, 221, 225, 241, 244,  
 245, 248, 274, 275, 277  
 influenza, 279, 280  
 inmunodeficiencia  
 adquirida, 272  
 congénita, 272  
 insomnio, 10  
 insuficiencia cardiaca, 173  
 ipilimumab, 267  
 iridociclitis, 224

iritis, 215, 217, 224  
irritación peritoneal, 67  
isotretinoína, 9  
isquemia, 32, 104  
  del reservorio, 94, 95  
  intestinal, 30, 67  
  vascular, 26

## L

leflunomida, 130, 221  
lesión  
  aftosa, 223  
  anal cutánea, 84  
  colónica maligna, 64  
  cutánea, 132  
  de los nervios pélvicos, 69  
  estenosante, 53  
  fibroestenótica, 122  
  fistulizante, 53  
  metastásica, 222  
  orofacial, 222  
  perianal, 84, 85, 111  
leucemia, 260, 261  
  mieloide aguda, 263, 267  
leucoencefalopatía multifocal pro-  
  gresiva, 148, 157, 276  
leucopenia, 55, 56  
linfoma, 94, 130, 260, 265, 283  
  hepatoesplénico  
  de células T, 130, 131, 264  
  no Hodgkin, 261  
linfopenia, 207, 209, 210  
*Listeria monocytogenes*, 274  
lupus eritematoso sistémico, 23, 30

## M

malabsorción

  de sales biliares, 122  
  nutricional, 222  
malformación congénita, 161, 243,  
  246  
malignidad, 85  
  neonatal, 161  
megacolon, 88  
  tóxico, 31, 32, 47, 64, 65, 66, 69,  
  76, 273  
melanoma, 130, 262, 264, 265, 266,  
  267  
meningococo, 279  
meperidina, 238  
mercaptipurina, 55, 115, 168  
mesalazina, 42, 43, 44, 46, 47, 115,  
  237, 241  
metilprednisolona, 43, 76  
metotrexato, 49, 54, 55, 120, 130,  
  135, 168, 183, 189, 221, 226,  
  240, 241, 244, 264, 266, 267,  
  272, 277  
metronidazol, 9, 56, 95  
mialgia, 56, 132, 172  
midazolam, 238  
mieloma, 266  
mielotoxicidad, 56  
mirikizumab, 20, 176, 177  
mongersen, 185, 200  
monoartritis, 221  
mucositis, 268

## N

nasofaringitis, 157, 172, 177, 178,  
  208, 210, 275, 276  
natalizumab, 147, 248  
nefropatía por fosfatos, 238  
nefrotoxicidad, 56  
neoplasia, 173, 190, 192, 257  
  hematológica, 261  
  maligna, 130, 131, 172, 223

neumococo, 279  
 neumonía, 275  
   eosinofílica, 56  
   por *Pneumocystis jirovecii*, 129  
 neumonitis, 56  
 neuritis óptica, 127, 276  
 nicotina, 25

## O

obesidad, 108, 110  
 obstrucción  
   del intestino delgado, 74  
   intestinal, 31, 34, 36, 65, 88  
     aguda, 67  
 oclusión intestinal, 34, 65  
 oligoartritis, 221  
 oligospermia, 244  
 olsalazina, 42, 240, 241  
 OST-122, 197  
 osteopenia, 226, 227  
 osteoporosis, 57, 226, 227, 280, 282  
 ozanimod, 184, 185, 197, 198, 207,  
   208, 209, 210, 211, 275, 276

## P

paciente  
   con artritis  
     psoriásica, 172, 191  
     reumatoide, 134, 172, 189,  
       190, 191  
   con cáncer colorrectal, 258  
   con carcinoma, 74  
     de colon, 75, 77  
   con colangitis esclerosante pri-  
     maria, 225  
   con colitis, 33, 68, 115  
     izquierda, 52

tóxica, 66  
 ulcerosa, 48, 50, 273  
   crónica, 77  
     idiopática, 41, 76, 79,  
       149, 177  
 con desnutrición, 57  
 con diarrea, 47  
 con disfunción del esfínter, 74  
 con displasia, 68  
 con enfermedad  
   autoinmunitaria, 130, 244, 261  
   colorrectal, 83  
   de Crohn, 20, 42, 53, 57, 88,  
     123, 147, 170, 172, 173,  
     176, 215, 217, 228  
   fistulizante anal, 93  
   perianal fistulizante, 86  
   fistulizante, 89  
   fistulosa perianal, 83  
   inflamatoria intestinal, 41, 57,  
     58, 103, 176, 216, 220, 222,  
     224, 226, 228, 258, 281  
   intratable, 67  
   perianal, 55  
   reumatológica, 218  
 con esclerosis múltiple, 147  
 con espondilitis anquilosante,  
   134, 172  
 con espondiloartropatía, 219, 220  
 con fístula anal, 93  
 con inmunosupresión, 279  
 con insuficiencia cardíaca, 127  
 con pancolitis, 42  
 con pouchitis, 95  
   crónica, 95  
 con proctitis, 52  
 con proctosigmoiditis, 46  
 con psoriasis, 172, 176, 179  
 con reservoritis, 160  
 con riesgo de síndrome de intes-  
   tino corto, 80

con síndrome  
  de intestino corto, 78  
  de leucoencefalopatía poste-  
  rior reversible, 277  
desnutrido, 69, 70  
en riesgo de desnutrición, 57  
pediátrico, 67  
paladar hendido, 238  
pancolitis, 5, 45, 47, 52, 68, 218,  
  225, 261  
pancreatitis, 55, 56, 217, 227  
  asociada a fármacos, 218  
  autoinmunitaria, 227  
panuveítis, 225  
paperas, 279  
paracetamol, 221  
parasitosis, 47  
paro cardíaco, 172  
parotiditis, 9  
parto  
  prematuro, 173, 239  
  pretérmino, 244  
penicilina, 9  
perforación, 34, 36, 47, 66, 68  
  colónica, 65  
  intestinal, 31, 32, 65, 66  
periodontitis, 223  
peritonitis, 65, 66, 67, 76  
pioderma gangrenoso, 31, 215, 217,  
  222, 223  
pirosis, 35  
plasmocitosis basal  
  difusa, 33  
  focal, 33  
poliomielitis, 9, 279  
pólipo, 32, 33  
pouchitis, 74, 77, 92, 94, 95  
  crónica refractaria, 95  
prednisolona, 44, 70, 71, 242  
prednisona, 43, 44, 54, 70, 241,  
  242, 272

*Prevotella*, 10  
proctalgia, 178  
proctitis, 45, 46, 52, 83, 85, 92, 93  
  infecciosa, 47  
  por sífilis, 47  
prolapso de la mucosa, 47  
propofol, 238  
*Proteobacteria*, 7, 10  
prurito, 132, 172  
psicosis, 56  
psoriasis, 23, 130, 179, 192  
PTG-200, 179

## R

reacción  
  alérgica, 55, 121, 133  
  de hipersensibilidad, 132  
rectorragia, 34, 44, 47  
reservoritis, 74, 94, 160, 161, 162  
respuesta inflamatoria crónica, 19  
retardo del vaciamiento gástrico, 57  
riego de cáncer cutáneo no melano-  
  matoso, 131  
riesgo  
  cardiovascular, 189, 190, 191  
  de aborto espontáneo, 239  
  de anomalía congénita, 243, 244  
  de bajo peso al nacer, 239, 242,  
  244  
  de cáncer, 74, 189, 263, 265  
  colorrectal, 68  
  de colon, 259  
  de piel no melanoma, 192  
  de carcinoma, 75  
  de células  
    basales, 131  
    escamosas, 131  
  de colectomía, 42, 50, 51, 66, 76  
  de colitis por *Clostridium diffi-*  
  *cile*, 276

de complicaciones posoperatorias, 71, 82  
 de disfunción sexual, 75, 77  
 de displasia, 74  
 de embolia pulmonar, 189  
 de enfermedad  
   parasitaria, 275  
   viral, 275  
 de evento  
   cardiovascular, 189  
   tromboembólico, 71, 190  
 de hendidura  
   oral, 242  
   orofacial, 242  
 de incontinencia fecal, 93  
 de infección, 128, 129, 157, 161, 190, 205, 247, 272, 278  
   fúngica, 274  
   granulomatosa, 275  
   oportunistas, 271  
   por bacterias, 275  
   por herpes zoster, 190  
   por hongos, 275  
   por virus, 275  
 de lesión obstétrica, 240  
 de linfoma, 274  
   no Hodgkin, 130  
 de malignidad, 68, 83, 130  
 de melanoma, 131  
 de muerte fetal, 243  
 de neoplasia, 191  
 de obstrucción intestinal, 69  
 de parto  
   prematuro, 239, 243  
   pretérmino, 242, 243  
 de perforación, 69, 87  
 de preeclampsia, 242  
 de restricción del crecimiento, 243  
   intrauterino, 242  
 de síndrome de intestino corto, 78

de tromboembolismo, 191  
   pulmonar, 191  
 rifaximina, 95  
 rigidez abdominal, 66, 76  
 risankizumab, 20, 176, 177  
 rituximab, 267  
 rotavirus, 9  
 rubéola, 9, 279

## S

*Saccharomyces cerevisiae*, 32, 35, 119  
 sacroileítis, 218, 220, 221  
*Salmonella*, 32  
   *enteritidis*, 274  
   spp., 274  
 sangrado  
   masivo, 65  
     del tracto gastrointestinal inferior, 66  
   rectal, 31, 48, 171  
 sarampión, 279  
 sarcoma, 266  
 SARS-CoV-2, 30  
 sepsis, 69, 71, 85, 89, 157, 274  
   pélvica, 69, 71, 72, 77, 92  
   crónica, 92  
   perianal, 93  
 pseudoobstrucción intestinal, 34  
*Shigella*, 32  
 SHR0302, 196  
 síndrome  
   de intestino  
     corto, 76, 78  
     irritable, 47, 119, 122, 124  
 de Reiter, 219  
 de Sweet, 217, 223  
 del asa eferente, 94  
 del reservorio irritable, 94  
 mielodisplásico, 263, 267

sobrecrecimiento bacteriano, 79,  
122, 276  
sorafenib, 267  
sulfametoxazol, 129  
sulfapiridina, 42, 241  
sulfasalazina, 42, 43, 221, 223, 237,  
241, 242  
sunitinib, 267

## T

tabaquismo, 6, 17, 18, 24, 30, 42,  
53, 71, 94, 111, 119, 120, 156,  
257, 260, 262  
tacrolimus, 49, 51, 54, 55, 264  
taquicardia, 45, 65  
tenesmo, 31, 86  
tenofovir, 277  
tenosinovitis, 219  
tétanos, 9, 279  
tifoidea, 279  
tildrakizumab, 176, 179  
tinidazol, 95  
tofacitinib, 123, 184, 185, 186, 187,  
188, 189, 190, 191, 192, 194,  
205, 207, 240, 241, 245, 247,  
272, 273, 277  
tos ferina, 9  
toxicidad  
por fármacos, 227  
sistémica, 47  
trasplante de microbiota fecal, 48  
trastorno  
de la deglución, 36  
del estado de ánimo, 10  
del sueño, 10  
trauma perianal, 239  
trimetoprim, 129  
trombocitosis, 31, 35  
tromboembolismo

arterial, 97  
pulmonar, 193  
venoso, 97, 191  
profundo, 228  
trombosis, 228  
venosa profunda, 191, 193  
tuberculosis, 30, 31, 32, 35, 85,  
127, 129, 157, 172, 273, 275,  
276, 277, 282  
tumor, 31, 34, 157, 159  
carcinoide, 260  
de mama, 261  
de riñón, 261  
del estroma gastrointestinal, 260,  
267  
del intestino delgado, 259  
del sistema nervioso central, 261  
gastrointestinal, 260  
ginecológico, 261  
maligno, 265  
del intestino delgado, 259  
renal, 266

## U

úlceras, 33, 36, 42, 89  
anal, 85  
cavitada, 85  
oral, 223  
perianal, 222  
periestomal, 222  
ulceración, 105  
aftosa, 68  
anal, 85  
ultrasimod, 185  
upadacitinib, 193, 194  
urgencia  
defecatoria, 86, 95  
hipertensiva, 198  
rectal, 44  
urticaria generalizada, 132

ustekinumab, 19, 71, 123, 136, 157,  
159, 161, 167, 168, 169, 170,  
171, 172, 178, 179, 188, 241,  
245, 246, 247, 248, 272, 275

uveítis, 215, 219, 220, 224  
anterior, 217, 225  
intermedia, 225  
posterior, 225

## V

vacuna  
BCG, 248  
contra la influenza, 128  
contra rotavirus, 248  
contra sarampión–rubéola–paro-  
titiditis, 248  
contra varicela, 128  
zoster, 248

vancomicina, 48

varicela, 273, 279

vedolizumab, 71, 120, 123, 136,  
148, 149, 150, 151, 152, 153,  
154, 155, 156, 157, 158, 159,

160, 161, 162, 188, 193, 195,  
241, 245, 246, 247, 273, 275

VIH, 30, 31, 35, 127, 200, 277

virus  
de Epstein–Barr, 31, 127, 130,  
226, 274, 277  
de la hepatitis B, 127  
de la inmunodeficiencia humana,  
30  
de la varicela zoster, 128, 273,  
277, 281  
del herpes simple, 47  
del papiloma humano, 128, 277,  
279  
del sarampión, 277  
SARS–CoV–2, 281

vitamina D, 226, 280, 283

## W

warfarina, 56

## Y

*Yersinia*, 9, 32





**Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

La Clínica Mexicana de Gastroenterología enfocada en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) está conformada por 15 capítulos que se enfocan en los diversos temas de esta enfermedad, que van desde la epidemiología, la fisiopatología, el diagnóstico y los diversos tratamientos médicos como el convencional, terapia biológica como los bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa, inhibidores de integrinas, interleucinas, así como inhibidores de moléculas pequeñas y moduladores de esfingosinas, además del tratamiento quirúrgico y otros temas relacionados, como las manifestaciones extraintestinales, fertilidad, embarazo, vacunación, neoplasias e infecciones oportunistas que pueden llegar a desarrollar los pacientes con EII. Los autores de los capítulos son expertos en el área de EII a nivel nacional e internacional.

Esta obra está dirigida a gastroenterólogos, cirujanos, endoscopistas, internistas, nutriólogos y médicos de primer contacto, así como estudiantes de medicina, para fines de actualización de sus conocimientos en esta patología.

ISBN 978-607-741-333-2



9 786077 413332

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