



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

TESIS TITULADA

**Prevalencia de infecciones en pacientes con enfermedad
inflamatoria intestinal con terapia biológica en pacientes del
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”**

FOLIO: 250-2021

PRESENTA

DRA. DIANA SELENE MORGAN PENAGOS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB ESPECIALIDAD EN MEDICINA
GASTROENTEROLOGÍA

ASESOR
DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

Dr. Martínez Alcalá Félix Octavio
Subdirector de Enseñanza e Investigación del
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dr. Tomás Cortes Espinosa
Médico Adscrito del curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dr. Jesús Gerardo López Gómez
Profesor titular del curso de Alta Especialidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dra. Mayra Virginia Ramos Gómez
Jefa del Servicio y profesor titular del curso de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

Dra. Diana Selene Morgan Penagos
Médico Residente de Gastroenterología
Centro Médico Nacional 20 de noviembre, I.S.S.S.T.E.

INDICE	
Título del proyecto	Página 1
Resumen	Página 6
Abreviaturas	Página 7
Introducción	Página 8
Antecedentes	Página 8
Planteamiento del problema	Página 12
Justificación	Página 13
Hipótesis	Página 13
Objetivo General	Página 13
Objetivos específicos	Página 14
Metodología de la Investigación	Página 14
Aspectos éticos	Página 18
Consentimiento informado	Página 19
Conflicto de intereses	
Condiciones de bioseguridad	Página 19
Recursos	Página 19
Resultados	Página 20
Discusión	Página 23
Conclusiones	Página 24
Referencias bibliográficas	Página 25

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la vida por ponerme en este camino, en el que he conocido a personas realmente valiosas que han apoyado en cada momento mi formación académica. Gracias a la institución que me cobijó con todas las herramientas necesarias para mi desarrollo y crecimiento profesional, por prestarme a sus pacientes, que en cada uno de ellos vi la oportunidad de demostrar mi calidad humana y mi preparación profesional para otorgarles el mejor trato posible.

Especial agradecimiento a mis maestros, la Dra. Mayra Ramos jefa del servicio de gastroenterología de esta institución por demostrarme que una mujer empoderada puede llegar a representar un puesto digno de su preparación y calidad de servicio a los pacientes, gracias por sus enseñanzas y por apoyarnos a mi y a mis compañeros durante estos tres años.

Gracias Dra. Gabriela Reyes por siempre estar actualizándose para darnos calidad de enseñanza y procurar que nos lleváramos la mejor información durante nuestra formación.

Gracias Dr. Gerardo Lopez por ser un médico dedicado, humano y exigente, dejándonos aprender de usted en cada oportunidad, gracias por los viajes y por dejarme conocerlo con ese gran corazón.

Dr. Tomás Cortés, amigo, maestro, asesor, gracias por acompañarme durante estos tres años, gracias por confiar en mi con cada trabajo publicado, con cada escrito y con cada paciente, juntos compartimos muchas tazas de café en los que salieron muchos proyectos, risas y una gran amistad, siempre estará en mi corazón con esa forma de ser tan fresca que lo caracteriza y por ser un médico único preocupado siempre por sus residentes.

Por último y no menos importante, gracias Rita Guzmán y Diana Bringas por ser mis compañeras en estos tres años, por algo la vida nos puso juntos y espero podamos en un futuro seguir compartiendo buenos momentos.

DEDICATORIA

Le dedico este trabajo a las personas más importantes de mi vida, mi familia. Esta tesis representa el final del camino de mi preparación en gastroenterología, contiene todo el esfuerzo y la dedicación que no hubiera podido ofrecer sin el apoyo de estas personas:

A mis padres, Marcelino Morgan y Hortencia Penagos, por apoyarme siempre en mis decisiones, por ser mi pilar más fuerte, por ser padres ejemplares y por inculcarme dedicación, esfuerzo y perseverancia en cada paso que doy. Gracias por su amor y compañía en este camino.

A Ricardo Zamora, mi amor y compañero de vida, a ti que estuviste siempre en cada paso y en cada momento de este camino, por ser mi apoyo incondicional junto con Leo.

A mis hermanos, Rocío Morgan y Leonardo Morgan porque con su cariño me dan motivos para seguir adelante cada día.

Al resto de mi familia, porque siempre de alguna manera se hacen presentes con su apoyo, confianza y cariño.

A mis pacientes, por dejarme aprender de cada uno de ellos durante estos años.

Resumen

Prevalencia de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con terapia biológica en pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Primer autor que presenta el trabajo: D. S. Morgan-Penagos, **Coautores:** T. Cortes-Espinoza, J.G. López-Gómez, **Institución:** Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE. **Ciudad:** Ciudad de México. **Correo:** dsmorgan27@gmail.com

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se refiere a dos trastornos inflamatorios crónicos, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). El desarrollo de fármacos biológicos revolucionó el tratamiento de estas enfermedades inflamatorias del intestino y son un pilar del tratamiento en EC y CU moderada a grave, sin embargo, una de las principales preocupaciones de seguridad es el riesgo de infección, infección grave e infección oportunista. Las infecciones graves son una de las principales causas de hospitalización, teniendo como diagnóstico diferencial reactivación de la enfermedad versus infecciones.

Materiales y métodos: Pacientes con diagnóstico de EC y CU del Centro de EII que han recibido terapia biológica. Tipo de estudio de corte transversal, retrospectivo y observacional.

Objetivos: Determinar la prevalencia de infecciones en pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal durante terapia biológica en el CMN “20 de Noviembre”. Clasificar las infecciones por aparatos y sistemas: gastrointestinales, respiratorias, urinarias y tejidos blandos. Clasificar las infecciones por etiología: Bacterianas, parasitarias, fúngicas y virales. Determinar el porcentaje de infecciones graves definidas como aquellas que requieren tratamiento intrahospitalario con medicamentos intravenosos.

Resultados:

Se obtuvo una muestra de 49 pacientes con EII de tipo CUCI 52.08% y EC 47.92%, con edad promedio de 50.16 +/- 17.15 y predominio del género masculino del 52.08%. El 100% de los pacientes incluidos recibieron terapia biológica, con infliximab 25 (50%), adalimumab 15 (31.25%), certolizumab 4 (8.3%) y 5 (10.42%) con otros biológicos (vedolizumab y ustekinumab). Los pacientes en terapia biológica que presentaron infecciones fueron 30 (61.22%) y los pacientes que no tuvieron infecciones fueron 19 (38.77%). La desviación estándar de la media de los eventos de infecciones relacionado con cada biológico fue no significativa ($p=0.6183$), presentando una tendencia mayor con los anti-TNF.

Conclusiones: Los agentes anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) son un pilar del tratamiento moderno para la EII. En este estudio pudimos observar una tendencia de eventos infecciosos en el grupo de anti-TNF, no habiendo diferencia significativa entre los demás biológicos, observando pocos eventos con el grupo de otros biológicos; los eventos graves se presentaron en una minoría de los casos. La etiología más común fue la bacteriana y el tipo de infección más observado fue la gastrointestinal. Por lo tanto, debemos evaluar riesgo-beneficio en el uso de la terapia biológica por los posibles riesgos infecciosos, elegir el biológico adecuado para cada caso y dar un manejo empírico dirigido en caso de eventos presentes.

2. ABREVIATURAS

%	PORCENTAJE
5-ASA	ÁCIDO-AMINOSALICÍLICO
ECCO	EUROPEAN CROHN'S AND COLITIS ORGANIZATION
TB	MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
RAM	REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS
PA	PACIENTES-AÑO
CDAI	CROHN DISEASE ACTIVITY INDEX
MAcAM-1	MOLÉCULA DE ADHESIÓN CELULAR DE DIRECCIONAMIENTO MUCOSO 1
CMN	CENTRO MEDICO NACIONAL
ECA	ENSAYO CLINICO ALEATORIZADO
VCAM-1	MOLÉCULA DE ADHESIÓN CELULAR 1
CU	COLITIS ULCEROSA
mAb	ANTICUERPO MONOCLONAL
EC	ENFERMEDAD DE CROHN
KG	KILOGRAMO
EII	ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
ETC	ETCETERA
IC	INTERVALO DE CONFIANZA
IL	INTERLEUCINA
ISSSTE	INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
JAK	QUINASA DE JANUS
MG	MILIGRAMO
OR	ODDS RATIO
IS	INMUNOSUPRESOR
TNF	ANTI-FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

3. Introducción.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son formas de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), los pacientes con EII se tratan con agentes inmunomoduladores potentes, que conducen a la inmunosupresión y a un alto potencial de infecciones oportunistas.

La terapia inmunosupresora de tipo biológico para la EII se asocia con un mayor riesgo de infección grave, que debe considerarse en la selección del tratamiento para la EII. Existen diversos tipos de terapia biológica y cada una de estas, cuenta con un estudio que evalúa la seguridad y eficacia de cada medicamento.

La seguridad jugará un papel en la determinación de la posición de los medicamentos biológicos dentro del algoritmo terapéutico de la EII. En este sentido, una de las principales preocupaciones de seguridad es el riesgo de infección, infección grave e infección oportunista.

En 2014, se publicaron las pautas de organización europea de Crohn y colitis con sus siglas en inglés ECCO, para guiar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de una variedad de estas infecciones oportunistas. Desde 2014, se han lanzado una serie de nuevos agentes, así como una expansión significativa en nuestro conocimiento del perfil de seguridad de los medicamentos para la EII.

4. Antecedentes.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se refiere a dos trastornos inflamatorios crónicos, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Ambos son trastornos recurrentes de por vida, de etiología desconocida; posiblemente el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales¹.

En 2015, el número total de casos atendidos (prevalencia de casos atendidos) fue: enfermedad de Crohn en mujeres 5,009 (8.1), en hombres 4,944 (8.4). Los pacientes ≥ 50 años representaron el 35.1% del total; colitis ulcerosa crónica idiopática en mujeres 17,177 (27.7), en hombres 15,883 (26.9). Los ≥ 50 años representaron el 31.6% del total. La prevalencia de casos hospitalizados: enfermedad de Crohn 1,097 (0.91) y colitis ulcerosa crónica idiopática 5,345 (4.42). Los enfermos ≥ 50 años representaron el 47.6% del total. Las defunciones fueron (tasa de muertes específicas): en enfermedad de Crohn: mujeres 32 (0.52), hombres 36 (0.50); colitis ulcerosa crónica idiopática en mujeres 267 (4.31), en hombres 186 (3.15)².

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación de la mucosa que comienza distalmente en el recto, con extensión continua proximal por una distancia variable, a menudo con una demarcación abrupta entre la mucosa inflamada y la no inflamada. Por lo general, los pacientes con CU experimentan períodos de recaída y remisión. Hasta el 90% tendrá una o más recaídas después del primer ataque, y la recaída temprana o la enfermedad activa en los primeros 2 años se asocia con un curso de la enfermedad peor posteriormente³.

Aproximadamente el 15% de los pacientes pueden experimentar un curso agresivo y el 20% de estos pacientes pueden requerir hospitalización por actividad grave de la enfermedad⁴.

En pacientes que se presentan con sospecha de CU, siempre deben realizarse cultivos de heces y análisis de toxina de *Clostridium difficile* para descartar causas infecciosas.

Si bien la CU a menudo se diagnostica inicialmente en sigmoidoscopia flexible (o rígida), es importante confirmar el diagnóstico, la extensión y la gravedad de la enfermedad por medio de

una ileocolonoscopia, generalmente durante el primer año, ya que esto puede confirmar definitivamente el diagnóstico de CU versus enfermedad de Crohn y brindar información que pueda ayudar a predecir el curso de enfermedades futuras, incluida la estratificación de riesgo y potencial de displasia, y por tanto influirá en las opciones de tratamiento⁵.

Los predictores de un curso agresivo de la enfermedad y la colectomía son los siguientes: edad temprana en el momento del diagnóstico (<40 años), enfermedad extensa, actividad endoscópica severa (presencia de grandes y / o profundos úlceras), presencia de manifestaciones extraintestinales, necesidad precoz de corticosteroides y aumento de marcadores de la inflamación⁶. La CU moderada a grave se define en función de los criterios de Truelove y Witts y puntuación de Mayo Clinic⁷.

La enfermedad de Crohn es una afección gastrointestinal inflamatoria crónica compleja con edad variable de inicio, localización y comportamiento de la enfermedad.

Los factores incluyen una historia clínica y un examen apropiados, ileocolonoscopia, imágenes del intestino delgado, análisis de sangre e histología. Las biopsias de la mucosa de los procedimientos endoscópicos o las muestras de resección quirúrgica muestran inflamación focal o irregular (en lugar de difusa) y / o distorsión de la cripta. Los segmentos discontinuos de la enfermedad ("lesiones por omisión"), la afectación ileal y la inflamación granulomatosa son más sugestivos de la enfermedad de Crohn, ya que es una tendencia a que la inflamación empeore en el colon proximal⁸. En pacientes con sospecha de CU, los cultivos de heces y el ensayo de toxina de Clostridium difficile siempre deben realizarse para descartar causas infecciosas⁹.

Para el inicio de la terapia biológica las guías británicas recomiendan que los pacientes refractarios a la terapia inmunomoduladora a pesar de la optimización de la dosis se consideren para la terapia biológica. La elección entre la terapia anti-TNF, ustekinumab y vedolizumab debe hacerse de forma individual, teniendo en cuenta la preferencia del paciente, el costo, el cumplimiento probable, los datos de seguridad y la velocidad de respuesta al medicamento.

Antagonistas TNF

Los agentes anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab) son un pilar del tratamiento moderno para la EII, utilizado tanto en la CU como en la EC. Baddley et. Alabama. publicaron datos de su estudio SABER para analizar 407,319 pacientes en todo Estados Unidos. Su estudio demostró 107 nuevas infecciones oportunistas, 80 de las cuales estaban en usuarios de anti-TNF. Las infecciones primarias encontradas incluyeron neumocistis, nocardiosis / actinomycosis y tuberculosis, todas las cuales se han descrito y abordado en las guías ECCO 2014. Mycobacterium tuberculosis (TB) sigue siendo un riesgo grave con los agentes anti-TNF¹⁰.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y fue el primero en su clase en usarse en la EII, lo que demuestra un beneficio definitivo en la enfermedad de Crohn luminal en el estudio ACCENT I.

En este ensayo, los pacientes que recibieron infliximab 10 mg / kg en la fase de mantenimiento fueron incluso menos propensos a desarrollar infecciones (bacterianas) en comparación con los que cambiaron de terapia activa a placebo (27% frente a 37%; P <0,05)¹¹.

Los datos del seguimiento de seguridad de 5 años de pacientes con EC en el registro ENCORE demuestran que la exposición al infliximab se asocia con un mayor riesgo de infecciones graves y afecciones hematológicas, mientras que la mortalidad puede disminuir.

Las infecciones graves más comunes notificadas en el grupo de infliximab fueron abscesos, neumonía, peritonitis y sepsis. La ubicación de los abscesos se informó como no especificada, anal, pared abdominal y abdominal. Los pacientes expuestos a infliximab frente a los no expuestos tuvieron una tasa más alta de infecciones graves al aplicar la regla de los 90 días [26.6 frente a 17.3 / 1000 pacientes-año (PA); $p = 0.0008$]¹².

Golimumab

En la CU, solo el estudio de mantenimiento con golimumab reveló un mayor riesgo de infecciones en comparación con el placebo (39,0% en ambos grupos de dosis de golimumab frente al 28,2% en el grupo de placebo, $P < 0,05$)¹³.

Adalimumab

Adalimumab es un anticuerpo monoclonal contra TNF administrado por vía subcutánea. El estudio CLASSIC I en la enfermedad de Crohn de moderada a grave sin tratamiento con terapia anti-TNF mostró que la dosis óptima para la terapia de inducción fue de 160 mg seguida de 80 mg en la semana 2, con una remisión (CDAI < 150) alcanzada en 36% ($p = 0.001$ contra placebo) en comparación con 24% (80 mg / 40 mg), 18% (40 mg / 20 mg) y 12% con placebo¹⁴.

Las tasas generales de incidencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y de RAM graves fueron 76.1 / 100 PA y 18.3 / 100 PA, respectivamente. Según las definiciones del diccionario médico para actividades regulatorias, 'infecciones e infestaciones' [19.9 / 100 PA] fue la categoría de RAM más frecuente, seguida de 'trastornos generales y afecciones en el lugar de administración' (14.3 / 100 PA), 'trastornos gastrointestinales' (10.3 / 100 PA) y «trastornos de la piel y del tejido subcutáneo» (9.8 / 100 PA). Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron "infecciones e infestaciones" (6.6 / 100 PA) y "trastornos gastrointestinales" (4.5 / 100 PA). No hubo incidencia de neumonía por *Pneumocystis jiroveci*, infección por herpes grave (herpes zóster), infección por hongos o infección por citomegalovirus.¹⁵

Certolizumab

Los datos preliminares del registro de poscomercialización de la enfermedad de Crohn Cimzia (SECURE) que tiene como objetivo comparar la seguridad a largo plazo del certolizumab pegol con otros tratamientos (incluidos otros productos biológicos) en pacientes con EC encontraron una proporción numéricamente menor de pacientes con infecciones en el certolizumab grupo (2.2% frente a 4.3% para los pacientes que reciben otros tratamientos de EC).¹⁶

Anti-integrinas

En la EII, los linfocitos que expresan las integrinas $\alpha 4\beta 7$ juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad y se adhieren a la superficie endotelial a través de interacciones con la molécula de adhesión celular de direccionamiento mucoso 1 (MAdCAM-1), que se expresa exclusivamente en la superficie endotelial de vasos dentro del tracto gastrointestinal y tejido linfoide asociado. La inhibición de estas interacciones evita el paso de linfocitos de la circulación al intestino, lo que permite la restauración de la homeostasis inmunitaria en la EII.

Vedolizumab

Es un anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ y bloquea el tráfico de linfocitos hacia el intestino al bloquear el unión de $\alpha 4\beta 7$ a la molécula de adhesión celular a la dirección mucosa-1 (MAdCAM-1). Se ha demostrado que es eficaz para inducir la remisión en el ensayo GEMINI 2.¹⁷ No se observaron señales de un mayor riesgo de infección con vedolizumab en los grandes

ensayos de fase III GEMINI. Un metanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que incluyeron 2.815 pacientes confirmó no hubo diferencias significativas en las infecciones graves entre vedolizumab y placebo.¹⁸

Pocos pacientes (<1%) interrumpieron el tratamiento debido a una infección.

Las infecciones del tracto respiratorio superior representaron aproximadamente la mitad o más del total de infecciones notificadas. Las tasas de incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior fueron 28.6 / 100 PA con vedolizumab y 34.7 / 100 PA con placebo. Las infecciones abdominales y gastrointestinales y las infecciones del tracto respiratorio inferior y pulmonares se produjeron con tasas de incidencia similares para vedolizumab y placebo. Todas las demás infecciones con vedolizumab se produjeron con una tasa de incidencia de <5/100 PA. Se notificaron infecciones graves de interés, incluidas infecciones por clostridios, sepsis, tuberculosis (TB) y meningitis por Listeria.¹⁹

Natalizumab

Natalizumab (Tysabri, Biogen) es un anticuerpo monoclonal (mAb) que bloquea la subunidad de la integrina $\alpha 4$, lo que evita que las integrinas $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos circulantes interactúen con la molécula de adhesión celular 1 (VCAM-1) y MAdCAM-1, respectivamente.

En el estudio ENCORE, se incluyeron 510 pacientes con EC, las infecciones ocurrieron en una proporción significativamente mayor con natalizumab que con placebo (35% frente a 30%). Sin embargo, la única infección que se produjo de forma significativa con mayor frecuencia en el grupo de natalizumab fue nasofaringitis (11% frente a 6% en el grupo de placebo; $P < 0,05$). La tasa de infecciones graves fue extremadamente baja en ambos grupos (2% para placebo, <1% para natalizumab). No se produjo ninguna infección oportunista durante el estudio.²⁰

Antagonistas IL 12- IL 23

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo anti-IL12 / 23p40 y se ha evaluado en los estudios UNITI e IM-UNITI en pacientes con EC. UNITI-1 inscribió a pacientes que tenían una falla previa anti-TNF (pérdida primaria o secundaria de respuesta o intolerancia). La respuesta clínica en la semana 8 fue de 37.8% en aquellos que recibieron ustekinumab 6mg / kg ($p < 0.001$ vs placebo), 33.5% con 130mg ($p = 0.001$ vs placebo) y 20.2% con placebo.²¹

En un estudio de cohorte representativo a nivel nacional, estimamos que los pacientes con EII de alta necesidad y alto costo pasan aproximadamente 3.7 días en el hospital por mes, y las infecciones graves son una de las principales causas de hospitalización²².

El desarrollo de fármacos biológicos revolucionó el tratamiento de las enfermedades inflamatorias del intestino: EC y CU. Sin embargo, aunque su eficacia ha sido bien establecida, no se sabe hasta qué punto los tratamientos biológicos pueden estar asociados con importantes riesgos de seguridad, como infecciones graves, infecciones oportunistas o reactivación de la tuberculosis.

El panorama terapéutico de la EII está evolucionando rápidamente. Durante muchos años, los antagonistas del TNF fueron los únicos fármacos biológicos disponibles para el tratamiento de la

EC y la CU. Solo recientemente, se agregaron al arsenal terapéutico dos nuevas clases de fármacos biológicos (los antagonistas antiintegrinas y de interleucina (IL) -23).

La seguridad jugará un papel en la determinación de la posición de los medicamentos biológicos dentro del algoritmo terapéutico de la EII. En este sentido, una de las principales preocupaciones de seguridad es el riesgo de infección, infección grave e infección oportunista.

En la mayoría de los estudios clínicos, una infección grave se define como una infección que requiere hospitalización o tratamiento con antibióticos parenterales. Por otro lado, oportunista es una infección causada por organismos patógenos que aprovechan una oportunidad que normalmente no está disponible (por ejemplo, un sistema inmunológico debilitado del huésped o una flora intestinal comensal alterada). Muchos de estos organismos no causan enfermedades en un huésped sano con un sistema inmunológico normal. Ejemplos de organismos oportunistas son micobacterias, cándida, citomegalovirus, Clostridium difficile y virus varicela zoster.²³

Los pacientes expuestos a antagonistas de TNF tienen un mayor riesgo de desarrollar o reactivación de la TB, que puede ser potencialmente mortal²⁴. Las reactivaciones del virus de la varicela zóster representan aproximadamente el 40% de las infecciones oportunistas observadas con los antagonistas del TNF.²⁵

Basándonos en una revisión sistemática y un metanálisis de estudios de cohortes, observamos un riesgo moderadamente mayor de infecciones graves con la terapia de combinación que con la monoterapia con anti-TNF, y un riesgo más alto con la monoterapia con anti-TNF que con la monoterapia inmunosupresora. Sin embargo, los pacientes con alto riesgo de complicaciones relacionadas con la enfermedad deben ser tratados de manera agresiva, según corresponda, con terapia combinada, en lugar de de manera conservadora por temor a infecciones graves.²⁶

5. Planteamiento del problema.

Se ha observado una disminución significativa de la tasa de colectomía de 4.2 a 3.3 por 100 000 personas-año de 1997 a 2009 ($p < 0.01$) en pacientes con CUCI relacionada con el uso de inmunomoduladores y terapia biológica.

El diagnóstico de la EII se basa en la combinación de una serie de hallazgos clínicos, analíticos, endoscópicos o radiológicos, que deben determinar el tipo de EII y su correcta clasificación. La EII se asocia con una morbilidad significativa, una alta carga de hospitalización, cirugía y la necesidad de corticosteroides y agentes biológicos y / o inmunosupresores en un subconjunto de pacientes con enfermedad activa de moderada a grave. Los pacientes con EII de alta necesidad y alto costo pasan aproximadamente 3.7 días en el hospital por mes, y las infecciones graves son una causa frecuente de hospitalización. Tanto la enfermedad activa, como el tratamiento con terapia inmunosupresora, contribuyen a un mayor riesgo de infecciones graves en estos pacientes. El riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento es un atributo importante durante la toma de decisiones respecto a la elección del tratamiento en pacientes con EII. Existen metanálisis que reportan la terapia combinada con un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF) y un agente inmunosupresor y / o corticosteroides se asocia con un mayor riesgo de infección grave, en comparación con la monoterapia con un antagonista del TNF.

Por el contrario, la monoterapia con un agente inmunosupresor se asoció con un menor riesgo de infecciones graves en comparación con la monoterapia con un antagonista del TNF. Hasta ahora existen pocos estudios que comparen el riesgo de infecciones entre los biológicos que se encuentran actualmente en el mercado con resultados de incidencia de infecciones observada de

4 por cada 100 pacientes-año. El resto de los trabajos compara la incidencia de infecciones en paciente con uso de terapia biológica versus inmunosupresores manejados en esta enfermedad. Dada la escasa información hasta el momento reportada, este trabajo es de especial importancia para conocer las estadísticas con mayor profundidad así como en México de la presencia de infecciones con el uso de este tipo de terapia.

Por lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación, ¿cuál será la prevalencia de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con terapia biológica en pacientes del CMN "20 de Noviembre"?

6. Justificación.

El uso de biológicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es cada vez más frecuente, por lo que es necesario conocer la prevalencia de infecciones graves definido como una infección que requiere hospitalización o tratamiento con antibióticos parenterales y las no graves definidas como aquellas que pueden tener tratamiento ambulatorio.

Es importante determinar el tipo de infección más frecuente que se presenta en este tipo de paciente, dentro de las principales están las infecciones bacterianas, virales, parasitarias o fúngicas; así como determinar el órgano afectado clasificándolo como infecciones respiratorias, gastrointestinales, urinarias, dermatológicas y otras, ya que con este tipo de clasificación de las enfermedades nos apoyan a definir cuál es la etiología más común y así tomar medidas preventivas de estas infecciones al inicio del tratamiento biológico, ya sea con tratamiento profiláctico o manejo empírico del proceso infeccioso. Uno de los problemas que se ha encontrado en el manejo de los pacientes con EII en terapia biológica, es el poder diferenciar cuando es un evento infeccioso gastrointestinal o una posible recaída en la actividad de la EII.

Este estudio será de gran aportación al centro de enfermedad inflamatoria intestinal de nuestra institución además de aportar importantes datos a las instituciones externas que lleven el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y que aún no tienen la suficiente experiencia en el manejo de pacientes con biológicos, los cuales son actualmente los pilares en el tratamiento de la EII.

7. Hipótesis.

- H0: La prevalencia de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que están en terapia biológica es alta.
- H1: La prevalencia de infecciones en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que están en terapia biológica es baja.

8. Objetivo general.

Determinar la prevalencia de infecciones en pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que estén recibiendo terapia biológica en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

9. Objetivos específicos.	
1.	Asociar el tiempo de tratamiento con biológico y el primer evento de infección en pacientes con EII.
2.	Definir número de eventos en cada paciente durante el tratamiento y el biológico utilizado en cada evento de infección.
3.	Determinar el grado de actividad de la EII en cada paciente durante el evento infeccioso, mediante escalas pronosticas.
4.	Determinar el tipo de biológico que se asocia con más eventos de infecciones en pacientes con EII.
5.	Evaluar las tasas de aparición de eventos infecciosos graves y no graves en cada paciente durante el tratamiento con biológicos.

10. Metodología de la investigación	
10.1 Diseño y tipo de estudio.	
Estudio transversal analítico, observacional, descriptivo y retrospectivo.	
10.2 Población de estudio.	
Pacientes derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE pertenecientes al centro de enfermedad inflamatoria intestinal del área de gastroenterología. Pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de Enfermedad inflamatoria intestinal de tipo Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática y enfermedad de Crohn	
10.3 Universo de trabajo	
Derechohabientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE pertenecientes al centro de enfermedad inflamatoria intestinal del área de gastroenterología.	
10.4 Tiempo de ejecución.	
01 junio del 2021 al 01 de diciembre del 2021	

10.5 Esquema de selección.	
10.5.1 Definición del grupo control.	
No requiere grupo control por ser un estudio observacional.	
10.5.2 Definición del grupo a intervenir.	
Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal que se encuentren o que hayan estado en terapia biológica en algún momento después del diagnóstico de la EII y que cumplan los criterios de inclusión en el tiempo indicado.	

10.5.3 Criterios de inclusión.

- Hombres y mujeres
- Mayores de 15 años
- Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal confirmado por estudios clínicos, analíticos, endoscópicos o radiológicos.
- Uso de terapia biológica.
- Pacientes con expediente electrónico

10.5.4 Criterios de exclusión.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal pero sin abordaje completo
- Pacientes con expediente electrónico incompleto
- Colitis indeterminada
- Pacientes sin uso de esteroides
- Pacientes con cirugías previas de resección intestinal

10.5.5 Criterios de eliminación.

Pacientes que usen biológicos sin indicación por enfermedad inflamatoria intestinal.

10.6 Tipo de muestreo.

10.6.1 Muestreo probabilístico.

No aplica

10.6.2 Muestreo no probabilístico.

Se realizará un muestreo probabilístico por conveniencia.

10.7 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Fórmula para la estimación de una proporción en una población

$$n = \frac{N \cdot p \cdot q}{(N - 1) \cdot D + p \cdot q} = \frac{5.238}{179(0.0001) + (0.97)(0.03)}$$
$$= \frac{5.238}{0.0179 + 0.0291} = 0.047$$

N= (población total de clínica EII)

n= tamaño de muestra

q= 1 - 0.03: 0.97

p= proporción de interés: 0.03

B= Magnitud de límite de error: 0.02: 0.0001

Tamaño de muestra= 111 pacientes

10.8 Descripción operacional de las variables.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL					NATURALEZA DE LA VARIABLE
Edad	Independiente	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento. Presente en documentación anexada en expediente clínico.					Cuantitativa discreta (años)
Sexo	Independiente	Genero de nacimiento: Masculino Femenino. Presente en documentación anexada en expediente clínico					Cualitativa nominal (Mujer, Hombre)
Tipo de EII	Independiente	Tipo específico de EII con diagnostico respaldado por clínica y estudios paraclínicos.					Cualitativa nominal
Fecha de diagnóstico de EII	Independiente	Fecha en que se estableció el diagnostico de EII por un médico.					Cuantitativa continua.
Tratamiento empleado, dosis y duración	Independiente	Se especifica tratamiento utilizado para control de la enfermedad inflamatoria (aminosalicilatos, esteroides, inmunomoduladores o terapia biológica) y especificar duración en semanas.					Cualitativa nominal / Cuantitativa discreta.
Escala de Mayo	independiente		0 punto	1 punto	2 punto	3 puntos	Cualitativa, Nominal (Presente o ausente)
		Frecuencia de deposiciones	Normal	1 a 2 deposiciones > normal	3 a 4 deposiciones > normal	➤ 4 deposiciones normales	
		Frecuencia de deposiciones	Sin sangrado	Sangrado visible en menos de 50% de las deposiciones	Sangrado visible en 50% o más de las deposiciones	Sólo sangre	

		Apariencia endoscópica de la mucosa	Normal	Eritema, disminución patrón vascular y friabilidad leve	Eritema marcado, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones	Sangrado espontáneo o úlceras	
		Evaluación global	Normal	Leve	Moderado	Grave	
		Remisión < 2 puntos sin ningún sub-puntaje >1:leve ; leve : 3 a 4 puntos; moderado: 5 a 8 puntos; grave: 9 a 12 puntos.					
Terapia biológica		Son drogas o medicamentos que se utilizan para estimular o restaurar la capacidad del sistema inmunitario para hacer frente a enfermedades como la EII.					Cualitativa, nominal (presente o ausente)
Infecciones		Invasión y multiplicación de agentes patógenos en los tejidos de un organismo.					Cualitativa, nominal (presente o ausente)
Prevalencia	independiente	Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.					Cuantitativa continua (%)

10.9 Técnicas y procedimientos a emplear.

Se recolectarán datos del expediente electrónico de pacientes con diagnóstico de CUCI o enfermedad de Crohn.

Parámetros para evaluar: pacientes con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal en terapia biológica, eventos infecciosos totales, eventos infecciosos clasificados por bacterianos, parasitarios, virales y fúngicos, órgano afectado en el periodo infeccioso (respiratorio, gastrointestinal, dermatológico, urinario), tiempo de terapia biológica y el número de infecciones presentados durante este tiempo, tipos de biológico utilizado en cada paciente en caso de haber utilizado más de uno.

Se recabarán los datos de los pacientes pertenecientes al centro de enfermedad inflamatoria intestinal del área de gastroenterología del periodo de tiempo comprendido del 1 de enero del 2015 al 31 de julio del 2021, estos datos se enlistarán en una tabla de Excel y se procesarán los datos en el sistema SPSS versión 22 (IBM Statistics). El tiempo de obtención de datos será de 6 meses.

La información se resguardará en equipo de computo perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado “20 de Noviembre”, los datos se conservarán de manera confidencial, con la garantía de que la información será protegida para no ser divulgada sin consentimiento.

11. Procesamiento y análisis estadístico.

La información se recopilará en Excel Mac iOS 11.4 y se analizará en SPSS versión 22 (IBM Statistics).

Los datos serán reportados en medias y desviación estándar o en mediana y percentiles de acuerdo a la distribución de los datos cuantitativos y en frecuencias y porcentajes para los datos cualitativos. Se utilizará la prueba chi cuadrada para evaluar la asociación de las variables principales del estudio (tipo de biológico vs tipo de infección). Los valores se tomarán como significativos cuando la $p < 0.05$.

12. Prueba piloto (si es el caso).

No procede.

13. Aspectos éticos.

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es descriptivo, observacional, retrospectivo, sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

13.1 Consentimiento informado.

No se requiere al tratarse de un estudio observacional, analítico transversal y retrospectivo. Los datos serán obtenidos del expediente clínico, sin ser necesario entrevistar o contactar pacientes. Sin embargo, toda la información se resguardará en equipo de computo perteneciente al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado "20 de Noviembre", los datos se conservarán de manera confidencial, con la garantía de que la información será protegida para no ser divulgada sin consentimiento.

13.2 Conflicto de intereses.

No existe conflicto de intereses para la realización del estudio.

14. Consideraciones de bioseguridad.

No se aplicará ningún tipo de intervención en el presente estudio.

15. Recursos.

15.1 Recursos humanos.

Dr. Tomás Cortés Espinosa, médico adscrito al servicio de Enfermedad Inflamatoria/ Gastroenterología del CMN 20 de noviembre. Se encargó de asesorar cada actividad en el desarrollo del presente trabajo y del análisis e interpretación de los resultados obtenidos.

Dr. Gerardo López, médico adscrito al servicio de Enfermedad Inflamatoria/ Gastroenterología del CMN 20 de noviembre. Se encargó de asesorar cada actividad en el desarrollo del presente trabajo y del análisis e interpretación de los resultados obtenidos.

Dra. Diana Morgan, médico residente de la especialidad de gastroenterología del CMN 20 de noviembre, se encarga de recopilación de la información del expediente clínico y escrito del protocolo.

15.2 Recursos materiales

- Expedientes electrónicos de los pacientes seleccionados conforme a los criterios de inclusión.
- Computadora con sistema de administración hospitalaria (SIAH) y conexión a internet.
- Computadora personal para la captura de datos.
- Paquetes informáticos (Excel, Word) para la captura y recopilación de datos, así como para la elaboración del protocolo.
- Programa SPSS para la obtención del análisis estadístico

15.3 Recursos financieros.

No requiere recursos financieros.

16. Resultados.

Resultados tesis

Se obtuvo una muestra de 49 pacientes con EI que presentaron eventos infecciosos durante el periodo de seguimiento, con edad promedio de 50.16 ± 17.15 , con un predominio del género masculino del 52.08% (Tabla 1). Dentro de los diagnósticos se encontraban Colitis ulcerosa en el 52.08% y Enfermedad de Crohn en el 47.92%. El 100% de los pacientes incluidos en este estudio se encontraban en terapia biológica y presentaron evento infeccioso al menos una vez durante el uso de este tratamiento, se excluyeron los pacientes que no fueron tratados con biológicos.

Los biológicos utilizados en nuestra población fue infliximab con 24 pacientes (50%), adalimumab 15 pacientes (31.25%), certolizumab 4 pacientes (8.3%) y otros biológicos (vedolizumab y ustekinumab) en menor proporción de 5 pacientes (10.42%). Los pacientes en terapia biológica que presentaron eventos de infecciosos durante su tratamiento fueron 29 pacientes (58.33%) y de estos pacientes que no tuvieron infecciones fueron 19 (39.58%), el promedio total del número de eventos infecciosos por paciente es de 1.43 ± 1.78 . Los eventos de estas infecciones se dividieron por aparatos y sistemas, las infecciones gastrointestinales con 17 pacientes (58.62%), respiratorios 13 pacientes (44.82%), urinarios 2 pacientes (6.89%) y tejidos blandos 2 pacientes (6.89%) (Figura 1). Se clasificaron los eventos infecciosos por agente etiológico entrando en esta clasificación las infecciones causadas por bacterias con 36 pacientes, que fue el agente más común en un porcentaje de 53.76%, causadas en la mayoría de estos casos por E. coli; los eventos fúngicos se posicionan como segunda causa con un 17.91% de los casos y dentro de los agentes menos comunes fueron infecciones parasitarias 14.92% y virales 13.43% (figura 2).

Se definen operacionalmente las infecciones graves como aquellas que requieren tratamiento intrahospitalario con medicamentos intravenosos y no graves las infecciones que pudieron ser manejadas de manera ambulatoria, sin requerir hospitalización en ningún momento del evento infeccioso, presentándose en 18 pacientes (37.5%) con número de eventos graves y evento no graves 62.5% de los pacientes (figura 3) El número de eventos infecciosos por paciente fue de 1.94 ± 1.18 . Se observa una tendencia de mayores eventos de infecciones en general y graves con Certolizumab, sin embargo la desviación estándar de la media de los eventos de infecciones relacionado con cada biológico fue no significativa ($p=0.6183$) (figura 4).

Tabla 1. Características demográficas de la población

Características	n= 49 (100%)	
Edad media (D.E.)	50.16 \pm 17.15	
Sexo	Femenino	23 (46.93%)
	Masculino	26 (53.06%)
Diagnóstico	• Enfermedad de Crohn	23 (46.93%)
	• Colitis Ulcerosa	26 (53.06%)
Terapia biológica	Si	49 (100%)
	No	0
Biológico	• Infliximab	25 (51%)
	• Adalimumab	15 (30.61%)

	• Certolizumab	4 (8.16%)
Otros		5 (10.20%)
Presencia de infecciones	• No	19 (38.77%)
	• Si	30 (61.22%)
Número total de eventos infecciosos		67
Promedio total del número de eventos infecciosos		1.43 ± 1.78
Infecciones por aparatos y sistemas	• Gastrointestinal	23 (34.32%)
	• Respiratorios	20 (29.85%)
	• Urinarios	15 (22.38%)
	• Tejidos blandos	9 (13.43%)
Infecciones por etiología	• Bacterianas	36 (53.76%)
	• Fúngicas	12 (17.91%)
	• Parasitarias	10 (14.92%)
	• Virales	9 (13.43%)
Infecciones graves	• Si	18 (37.5%)
	• No	31 (63.2%)
Eventos graves por paciente	• Número de eventos graves	(1.94 ± 1.18)

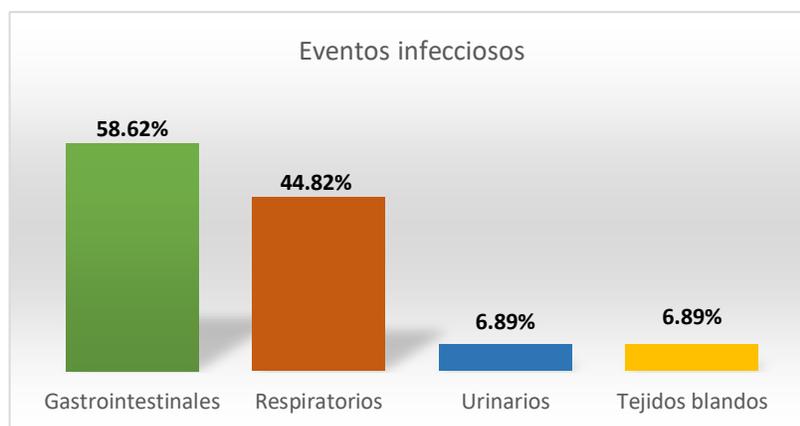


Figura 1. Eventos infecciosos por aparatos y sistemas.



Figura 2. Eventos infecciosos por agente etiológico.

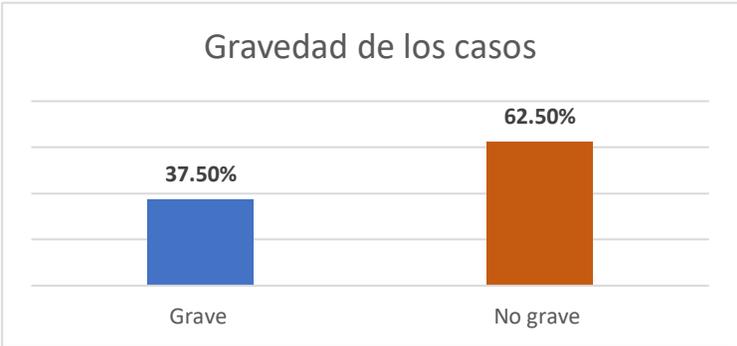


Figura 3. Porcentaje de pacientes que presentaron eventos graves y no graves.

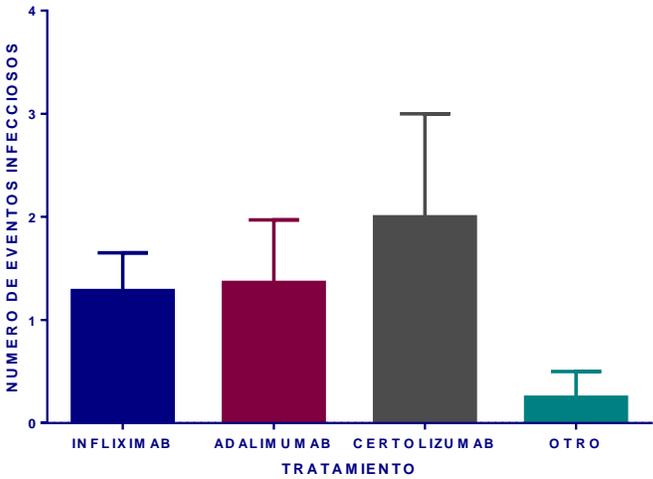


Figura 4. Eventos infecciosos asociados al uso de biológicos.

17. DISCUSIÓN

Existe poca evidencia en México de la prevalencia de infecciones en monoterapia con biológicos en EII, sin embargo, revisiones sistemáticas y metanálisis internacionales podrían apoyar los resultados obtenidos en este trabajo. Ciertos estudios realizan la comparación de la prevalencia de infecciones en pacientes con uso de esteroides y/o medicamentos inmunosupresores con terapia biológica. Los objetivos de este estudio no difieren de los objetivos planteados en los estudios internacionales, así mismo los resultados.

Siddharth Singh, et. al. 2020, realizan una revisión sistemática y metanálisis de 15 estudios de cohortes sobre el riesgo comparativo de infecciones graves con anti-TNF, productos biológicos no anti-TNF y agentes inmunosupresores en pacientes con EII. Se hicieron varias observaciones clave:

1. La terapia de combinación con TNFi + inmunosupresores se asoció solo con un riesgo moderadamente mayor (19%) de infecciones graves en comparación con la monoterapia con anti-TNF.
2. La monoterapia con anti-TNF se asoció con un 64% más de riesgo de infección grave en comparación con la monoterapia inmunosupresora; El riesgo de infecciones graves puede ser comparable entre la terapia basada en anti-TNF y los corticosteroides crónicos.
3. Hay una escasez considerable de estudios de seguridad comparativos entre anti-TNF y los biológicos más nuevos que no son anti-TNF y moléculas pequeñas dirigidas en pacientes con EII, que es una brecha de conocimiento clave.

Pieter Hindryckx, et. al. 2017, Los resultados de los análisis apuntan hacia un riesgo potencial de infecciones graves y oportunistas asociadas con los anti-TNF en la EII, mientras que no se ha informado de un aumento de riesgo para vedolizumab y ustekinumab. Es importante interpretar estos resultados con precaución porque varios factores de confusión pueden determinar el riesgo de infección en el tratamiento con estos agentes. En primer lugar, la actividad de la enfermedad se ha asociado con el riesgo de infección en la EC. Los datos del registro TREAT mostraron que la actividad de la enfermedad de moderada a grave se asoció de forma independiente con un riesgo > 2 veces mayor de infecciones graves.

Elissa Lin, et. al. 2019, concluye que los pacientes de edad avanzada son particularmente vulnerables a infecciones graves y oportunistas cuando están inmunosuprimidos. Las infecciones más frecuentes en pacientes ancianos con EII fueron neumonía, sepsis y candidiasis, aunque se observaron infecciones virales y micobacterianas con el uso de terapias como anti-TNF α e inmunomoduladores.

En México no existen estadísticas de la prevalencia de infecciones en pacientes con diagnósticos de EII en monoterapia con biológicos, en la mayoría de los estudios internacionales los resultados se ven asociados al uso de inmunosupresores y esteroides, siendo esto un factor de riesgo agregado para presentar infecciones en pacientes con EII.

En este estudio evaluamos de manera retrospectiva a pacientes con EII que llevaban manejo con monoterapia biológica al momento de la aparición de eventos infecciosos, esta es una ventaja frente al resto de los análisis, ya que nos permite evaluar la relación de los eventos infecciosos con el biológico al momento del evento, omitiendo el riesgo de los inmunosupresores y

esteroides. Además se evaluaron datos de gravedad y no gravedad permitiendonos dar un panorama de los requerimientos preventivos o de tratamiento en el grupo de pacientes tratados con biológicos para evitar complicaciones fatales.

Las limitantes de este estudio es su carácter retrospectivo y observacional, cantidad de pacientes seleccionados y el reducido número de objetivos específicos. Es necesario incluir en estudios futuros la relación de los eventos infecciosos con la actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico, la edad de los pacientes ya que como se menciona en estudios internacionales, este grupo de pacientes presenta un alto riesgo de infecciones independiente del tratamiento; además sería de utilidad evaluar el tipo de patógenos específicos en cada etiología infecciosa, para otorgar así a los pacientes un mejor control de su enfermedad con bajo riesgo de complicaciones infecciosas secundarios al tratamiento.

18. CONCLUSIONES

Los agentes anti-TNF (Infliximab, Adalimumab, Certolizumab) son un pilar del tratamiento moderno para la EII. Pudimos observar una tendencia de eventos infecciosos en el grupo de anti-TNF, no habiendo diferencia significativa entre los demás biológicos evaluados, observando pocos eventos infecciosos con el grupo de “otros biológicos”; los eventos graves se presentaron en una minoría de los casos.

La etiología más común fue la bacteriana y el tipo de infección más observado fue la gastrointestinal. Por el tamaño de muestra obtenido en este escrito, es necesario realizar un estudio prospectivo que nos permita obtener resultados más significativos y confirmar estos hallazgos, además de realizar un análisis estadístico que nos permita evaluar la relación de los eventos infecciosos con la actividad de la enfermedad y el tiempo de tratamiento.

Sin embargo con los resultados obtenidos, podemos empezar con evaluar el riesgo-beneficio en el uso de la terapia biológica por los posibles riesgos infecciosos, elegir el biológico adecuado para cada caso y dar un manejo empírico dirigido en caso de eventos presentes.

19. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Samy A Azer, Thekra I Alolayan, Malak A Alghamdi, Malak A Alsane; Inflammatory bowel disease: An evaluation of health information on the internet; *World J Gastroenterol* 2017 March 7; 23(9): 1676-1696.
2. J.K. Yamamoto-Furushoa, F.J. Bosques-Padillab, L. Charúa-Guindicc, T. Cortés-Espinosa, et. al.; Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México; *Revista de Gastroenterología de México*. 2020;85(3):246-256
3. Höie O, Wolters F, Riis L, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1692–701.
4. Fumery M, Singh S, Dulai PS, et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:343–356 e3.
5. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:558–65.
6. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, et al. Ulcerative colitis care pathway. *Gastroenterology* 2015; 149:238–245.
7. Joseph D. Feuerstein, et al.; on behalf of the AGA Institute Clinical Guidelines Committee, AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis, *Gastroenterology* 2020; 158:1450–1461.
8. Feakins RM. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol* 2013;66:1005–26.
9. Leighton JA, Shen B, Baron TH, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:558–65.
10. Baddley JW, Winthrop KL, Chen L, et al. Non-viral opportunistic infections in new users of tumour necrosis factor inhibitor therapy: results of the SAfety Assessment of Biologic ThERapy (SABER) Study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73:1942–1948.
11. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn’s disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
12. D’Haens G, Reinisch W, Colombel JF, et al. Five-year safety data from ENCORE, a European observational safety registry for adults with Crohn’s disease treated with infliximab [Remicade] or conventional therapy. *J Crohns Colitis* 2017; 11:680–689
13. Sandborn, W.J. et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 146, 96–109.e1 (2014).
14. 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;130:323–33.
15. Ogata H, Watanabe M, Matsui T, et al. Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn’s disease. *J Crohns Colitis* 2016;10:1033–1041.
16. Lee, D. et al. P-104 SECURE: An observational study of certolizumab pegol in Crohn’s disease-events of interest analysis with 5869 patient-years at risk. *Inflamm. Bowel Dis.* 22 (2016).
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2013;369:711–21.

18. Wang, M.C. et al. PRISMA—efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 93, e326 (2014).
19. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2017;66:839–851.
20. Targan, S.R. et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 132, 1672–1683 (2007).
21. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2016;375:1946–60.
22. Nguyen NH, Khera R, Ohno-Machado L, et al. Annual burden and costs of hospitalization for high-need, high-cost patients with chronic gastrointestinal and liver diseases. *Clin Gastro- enterol Hepatol* 2018;16:1284–1292 e30.
23. Pieter Hindryckx, Gregor Novak, Stefanos Bonovas, Laurent Peyrin-Biroulet and Silvio Danese; Infection Risk with Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease; *clinical pharmacology & therapeutics*, volume 102 number 4, 16 August 2017. doi:10.1002/cpt.791.
24. Souto, A. et. al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 53, 1872–1885 (2014).
25. Osterman, M. T. et al. Effectiveness and safety of immunomodulators with anti-tumor necrosis factor therapy in Crohn's disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 13, 1293–1301.e5; quiz e70, e72 (2015).
26. Siddharth Singh, Antonio Facciorusso, Parambir S. Dulai, Vipul Jairath, and William J. Sandborn; Comparative Risk of Serious Infections with Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis; *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2020;18:69–81.