



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”

TITULO

**EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA BIOLÓGICA CON CERTOLIZUMAB PARA LA
REMISIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA DE COLON Y RECTO DEL HECMNSXXI**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGÍA DE COLON Y RECTO**

PRESENTA

ELIZABETH ARELI SALAZAR CENICEROS

TUTOR PRINCIPAL Y ASESOR

DRA. BRISEIDA RUBIO MARTÍNEZ

CIUDAD DE MÉXICO

NOVIEMBRE 2021



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.

| | |
|---|----|
| ÍNDICE | |
| ÍNDICE | 3 |
| RESUMEN | 5 |
| LISTA DE ABREVIATURAS | 6 |
| MARCO TEÓRICO | 8 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| FISIOPATOLOGIA | 8 |
| CARACTERISTICAS CLÍNICAS <i>Coilitis Ulcerativa</i> | 9 |
| Enfermedad de Crohn | 10 |
| TRATAMIENTO | 11 |
| TRATAMIENTO BIOLÓGICO | 11 |
| CERTOLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA EII | 13 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 14 |
| JUSTIFICACIÓN | 15 |
| OBJETIVO GENERAL | 16 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 16 |
| HIPÓTESIS DE TRABAJO | 16 |
| HIPÓTESIS ALTERNA | 16 |
| HIPÓTESIS NULA | 16 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 17 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 17 |
| POBLACIÓN OBJETIVO | 17 |
| POBLACIÓN ELEGIBLE | 17 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 17 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 17 |
| CRITERIOS DE ELIMINACIÓN | 17 |
| RECURSOS MATERIALES | 18 |
| RECURSOS HUMANOS | 18 |
| CÁLCULO DE LA MUESTRA | 18 |
| METODOLOGÍA | 19 |
| UBICACIÓN DEL ESTUDIO | 19 |

| | |
|-----------------------------------|----|
| PRESUPUESTO | 19 |
| VARIABLE DE DESENLACE | 19 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 21 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 22 |
| CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO | 23 |
| FACTIBILIDAD | 23 |
| BIBLIOGRAFÍA | 27 |

RESUMEN

ANTECEDENTES:

La EII se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, por el alto número de casos, tasas altas de hospitalización, incapacidad, mortalidad prematura e incremento en el costo del tratamiento. Datos acumulados en los últimos años ponen en evidencia que la EII es resultado de una respuesta inmunológica inadecuada en un hospedero genéticamente susceptible; entender los mecanismos fisiopatológicos que dan origen a la EII han permitido virar las terapéuticas actuales hacia la regulación de la respuesta inmunológica a través de la inhibición de ciertas citokinas; el ejemplo prototípico de la efectividad de los agentes biológicos son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa.

OBJETIVO:

Conocer la efectividad del Certolizumab pegol para lograr la inducción a la remisión y mantenerla en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn (tipo de EII) a quienes se les ha tratado con dicho medicamento en el servicio de cirugía de colon y recto del HECMNSXXI, IMSS.

METODOLOGÍA: Se accederá a la base de datos de cirugía de colon y recto y se seleccionará a todos los pacientes con diagnóstico de EII entre el 01/01/2016 y el 01/01/2021. Por ser un estudio retrospectivo, se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados para crear una base de datos en SPSS que incluya las características demográficas, antropométricas e índices de actividad a lo largo del tiempo, de cada individuo.

ANALISIS ESTADÍSTICO:

Los datos serán codificados en números arábigos para facilitar su manejo. Con el programa estadístico SPSS 25 IMB se realizará estadística descriptiva (moda media y mediana) para caracterizar a la población, y se realizarán gráficos de los resultados obtenidos en los índices de severidad. Se estimará la sobrevida libre de enfermedad con curvas de Kaplan-Meier.

PALABRAS CLAVE:

Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Crohn, Certolizumab

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS: Organización mundial de la Salud

EC: Enfermedad de Crohn

CUCI: Colitis ulcerosa crónica idiopática

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

CMNSXXI: Centro Médico Nacional Siglo XXI

UI: Unidades Internacionales

IL: interleucina

| Datos de la Investigación | |
|--|--|
| Investigador Principal | |
| Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s) Teléfono e-mail Adscripción | Rubio Martínez Briseida 5565570065 briseidarubiomartinez@outlook.com Médico Adscrito del servicio de cirugía de colon y recto del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS |
| Investigador Asociado | |
| Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s) Teléfono e-mail Adscripción | Ceniceros Salazar Elizabeth Areli 999 366 7625 salzcen.md@gmail.com R6 de Cirugía de colon y recto en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. |
| Datos de la tesis | |
| Título Registro Institucional Registro CONBIOÉTICA No. Páginas Año | Efectividad de la terapia biológica con certolizumab para la remisión y mantenimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en el servicio de cirugía de colon y recto del HECMNSXXI R-2021-3601-188 09 CEI 023 2017082 00 2021 |

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Se conoce como enfermedad inflamatoria intestinal (EII) al conjunto de desórdenes intestinales crónicos que típicamente se subdividen en enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). La primera tiene la capacidad de afectar cualquier parte del aparato digestivo, usualmente de manera discontinua y transmural; mientras que la CUCI se limita al colon, y la afectación es continua y limitada a la mucosa.(1) Existe una tercera enfermedad dentro de este espectro, conocida como colitis indeterminada (CI), misma que también cursa con inflamación crónica, pero que no cumple los criterios para clasificarla dentro de las primeras dos.(2)

La EII se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial, por el alto número de casos, tasas altas de hospitalización, incapacidad, mortalidad prematura e incremento en el costo del tratamiento con la llegada de la terapia biológica. En Norteamérica y Europa, alrededor de 1.5 y 2 millones de personas, respectivamente, sufren EII.(3) La incidencia de EII crece en el mundo en vías de desarrollo y en regiones en proceso de occidentalización como América Latina. En México hay gran variabilidad de las tasas de prevalencia reportadas para la EII (por cada 100,000 habitantes), documentándose que para EC va del 8.1 al 8.4, y para CUCI del 26.9 al 27.7.(4)

FISIOPATOLOGIA

Aun cuando las causas que dan origen a la EII son desconocidas, se han realizado considerables avances en el entendimiento de su patogénesis. La EII se asocia a susceptibilidad genética del hospedero. El gen NOD2, que codifica receptores de membrana que dan inicio de la respuesta inmunológica por la vía de las caspasas, fue el primer directamente vinculado a presentaciones severas de enfermedad de Crohn.(5)

Polimorfismos en el alelo *ATG16L1* T300A también se asocian a Crohn por disfunción de los receptores Toll en las células de Paneth, lo que conlleva una respuesta Th2 aberrante. Polimorfismos en el receptor de IL-23 se vinculan a enfermedad de Crohn y CUCI. Otros alelos confieren una función protectora para EII, tal es el caso de Arg381Gln. Una gran cantidad de individuos poseen alelos de alto riesgo para EII, sin embargo, no todos la desarrollan; por lo que la influencia del ambiente debe ser estudiada.(5)

Se han publicado numerosos estudios en los que se evidencia un rol pro y antiinflamatorio de la microbiota intestinal en la patogénesis de la EC y CUCI en murinos, sin embargo no se ha demostrado su impacto en humanos.(5)(6)

Dentro de alteraciones encontradas en la superficie intestinal, en el contexto de EII, se encuentran disrupción de la mucosa asociada a disbiosis, disregulación de las uniones de los enterocitos y disfunción de las células de Paneth, todo lo anterior resulta en una mayor permeabilidad, exposición a bacterias y activación de macrófagos. Los macrófagos activados fagocitan la microbiota y producen grandes cantidades de factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-23, e IL-12, promoviendo la inflamación.(1)

Las células dendríticas de las placas de Peyer migran a los ganglios mesentéricos para presentar el Antígeno a las células T nativas. Las Celulas CD4+ proliferan y se diferencian a células efectoras Th1 y Th17, que regulan a la alza la producción de receptores de citokinas e integrinas en la circulación sistémica, para posteriormente regresar al tejido intestinal. En el intestino continúan con sus funciones pro-inflamatorias como la producción de interferón gamma (IFN- γ) por las células Th1 e IL-17A, IL-17F e IL-22 por las células Th17. Todo este ambiente proinflamatorio se perpetua y se expande produciendo más citokinas y reclutando más células inmunológicas, es por eso que las nuevas terapéuticas empleadas para el tratamiento de la EII se centran en la regulación de esta respuesta inmunológica alterada.(1)

CARACTERISTICAS CLÍNICAS

Coilitis Ulcerativa

Es una enfermedad crónica que inicia de forma distal en el recto y se extiende de forma proximal y continua, afectando únicamente la mucosa. La demarcación entre el intestino sano y el afectado es muy abrupta. Tiene un curso variable, en el que se alternan periodos de actividad y remisión. 90% de quienes ya tuvieron el primer episodio, tendrán una o más recaídas; y si esto sucede en los primeros dos años se espera un peor pronóstico.(7)

No existe un hallazgo histopatológico patognomónico de CUCI, pero la combinación de plasmocitosis basal, atrofia y distorsión de las criptas, irregularidad en las vellosidades y depleción de moco, en un contexto clínico adecuado, son hallazgos altamente sugestivos de CUCI. En 5 a 15% de los casos, es imposible endoscópica e histológicamente diferenciar CUCI de EC, estos casos se conocen como colitis no clasificada; si aun después de la colectomía no es posible hacer la clasificación, queda como colitis indeterminada.(8)

La clasificación de Montreal es útil para la caracterización fenotípica de la enfermedad en Adultos, mientras que la puntuación de Mayo es útil para medir la actividad de la misma. Es importante establecer la extensión de la enfermedad al inicio, sin embargo esto puede cambiar en el curso del tiempo, más de la mitad de quienes debutan con proctitis desarrollarán enfermedad extensa.(9)

El diagnóstico se basa en un interrogatorio dirigido sobre la aparición inicial de síntomas, crisis previas, sangrado rectal, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y lesiones perianales; así como la presencia de síntomas extraintestinales. Deben también evaluarse antecedentes familiares de la EII, viajes recientes, el uso de fármacos antiinflamatorios e infecciones como VIH.(10) Además de pruebas de laboratorio: biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, albúmina, hierro, ferritina, examen coprológico (calprotectina fecal). Las pruebas de imagen requeridas son Íleo-colonoscopia y Resonancia magnética, que es preferida sobre la TC debido a la exposición a radiación, o exámenes radiológicos con contraste de bario (tránsito intestinal y colon por enema, cuando no están disponibles la IRM o la TC).(10)

Los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son marcadores serológicos útiles para el diagnóstico diferencial entre la CUCI y EC.(11)

En pacientes con CUCI, encontramos una prevalencia más alta de ANCA con patrón atípico (x-ANCA) que de p-ANCA (50% vs. 32%), especificidad (96% vs. 92%) y valor predictivo positivo (99% vs. 96%). Además, se asoció el patrón x-ANCA con la presencia de extensión de enfermedad y artralgiás en pacientes mexicanos con CUCI.(12)

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una condición inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, con una alta variabilidad en su edad de presentación, localización y comportamiento, por lo que establecer el diagnóstico es difícil. La EC puede causar inflamación desde la boca hasta el ano, con una distribución irregular de lesiones que pueden afectar no solo la mucosa, sino también a la pared intestinal en su grosor completo.

El marco de referencia más aceptado para diagnosticar EC data de hace casi 30 años, e incluye una historia clínica apropiada que deberá incluir información sobre la aparición inicial de síntomas, crisis previas, sangrado rectal, diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y lesiones perianales, y la presencia de síntomas extraintestinales. Deben también evaluarse antecedentes familiares de la EII, viajes recientes, el uso de fármacos antiinflamatorios e infecciones, evaluación por ileocolonoscopía, enterografía por resonancia magnética y test en sangre que incluyan biometría hemática, velocidad de sedimentación globular (VSG), PCR, albúmina, hierro, ferritina, un examen coprológico (calprotectina fecal). Los anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) y anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) son únicamente para establecer diagnóstico diferencial con CUCI.

Las biopsias obtenidas por endoscopia o resecciones intestinales muestran afectaciones focales, consistentes en un incremento localizado en células redondas con o sin infiltración de granulocitos, confinadas a uno o más focos contra el fondo normal de células redondas; distorsión, ramificación o acortamiento de las criptas y granulomas en la lámina propia, que se consideran como la característica patognomónica de la EC. En muestras de resección intestinal, la presencia de agregados linfoides transmurales, principalmente fuera de las áreas ulceradas, y granulomas no relacionados con lesiones de cripta es una característica típica de la EC.

Se ha indicado que el diagnóstico de la EC a partir del material quirúrgico o biopsias endoscópicas sea establecido cuando estén presentes 3 características histológicas, en ausencia de granulomas, o cuando un granuloma epiteliode esté presente con otras características histológicas, después de la exclusión de infecciones específicas.

Los índices de actividad más utilizados y confiables para la EC son el índice de actividad de Enfermedad de Crohn (IAEC) que la clasifica en leve (150-220 puntos), moderada 220-450 puntos) y severa (>450 puntos) y el índice de Harvey-Bradshaw -(IHB). Endoscópicamente se utiliza el puntaje de Rutgeerts para evaluar recurrencia; se considera enfermedad localizada cuando hay menos de 30 cm afectados; si hay al menos 100 cm afectados, se considera enfermedad extendida.

TRATAMIENTO

EL objetivo del tratamiento, más que mejorar los síntomas, debe enfocarse a lograr la remisión para reducir el riesgo de futuras recaídas o complicaciones (como zonas de estenosis o cáncer) que son resultado de inflamación descontrolada, aun cuando el paciente pueda estar asintomático.(9)

Por lo tanto, la inducción de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa deben buscarse en todos los pacientes en quienes sea posible. En la práctica clínica, tradicionalmente, se ha usado una estrategia de tratamiento escalonado (step up) que consiste en la indicación progresiva de tratamientos cada vez más potentes, cuando los fármacos de primera línea no logran el éxito dentro de un período, que varía con el estado del paciente y la droga elegida. Sin embargo, el médico puede decidir tratar con un agente farmacológico potente y luego ir disminuyendo (estrategia top down) en un estadio precoz, según la situación de cada el paciente.(13)

La elección de un agente para inducción de la remisión depende de la eficacia publicada de cada fármaco, el perfil de seguridad, las condiciones concomitantes, la familiaridad del médico con su uso, la preferencia del paciente y el estado clínico de la enfermedad (actividad, localización, extensión y comportamiento). Una vez lograda la remisión, el objetivo será mantener la remisión clínica y endoscópica libre de corticoides.(14)

El tratamiento con aminosalicilatos por orales en dosis entre 3.0 y 4.8 g por día o sulfasalazina 4.5 g por día se recomienda para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada, con cualquier extensión más allá del recto; El tratamiento concomitante con aminosalicilatos tópicos (supositorios) es superior como tratamiento de primera línea.(10)

Los esteroides rectales se indican como terapia de segunda línea para la inducción de remisión completa en pacientes con proctitis ulcerosa leve a moderada que no responden a 5-ASA tópico; esteroides orales de biodisponibilidad baja, como la budesonida multimatrix (MMX), se indica para la inducción de remisión en pacientes con CUCI activa leve a moderada de cualquier extensión que es resistente a los aminosalicilatos. El uso de esteroides sistémicos IV, como hidrocortisona 100 mg cada 6 a 8 h o metilprednisolona 60 mg por día, se recomienda para la inducción de remisión en pacientes que requieren hospitalización.(10)

TRATAMIENTO BIOLÓGICO

Datos acumulados en los últimos años ponen en evidencia que la EII es resultado de una respuesta inmunológica inadecuada en un hospedero genéticamente susceptible; aunado a interacciones inadecuadas entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico inato y adaptativo.(15)

Entender los mecanismos fisiopatológicos que dan origen a la EII han permitido virar las terapéuticas actuales hacia la regulación de la respuesta inmunológica a través de la inhibición de ciertas citokinas; el ejemplo prototípico de la efectividad de los agentes biológicos son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). (16)

Esta clase de medicamentos se clasifican en biológicos y pequeñas moléculas; Los primeros son anticuerpos monoclonales grandes, típicamente tienen un peso molecular mayor a 150,000 Da, se administran de forma parenteral y son inmunogénicos; las pequeñas moléculas son estructuras químicas bien definidas, pesan menos de 500 Da, pueden administrarse por vía oral y no son inmunogénicos; pero su eficacia es menor.(17)

Hay evidencia substancial de que favorece el uso temprano de agentes biológicos que inhiban el TNF α , como infliximab, adalimumab y certolizumab para inducción a la remisión en pacientes con enfermedad moderada a severa.(18) Sin embargo, las recomendaciones actuales aun los sitúan como terapias de segunda línea en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con esteroides o inmunomoduladores.(9)

El estudio ACCENT II evaluó la eficacia de infliximab en el tratamiento de la EC fistulizante; la mayoría de los pacientes que recibió infliximab 5 mg/kg respondió al tratamiento, con una disminución del 50% o más en el drenaje de fístula ($p = 0.002$). Hubo cierre completo de la fistula en el 55% de los pacientes que recibieron infliximab 5 mg/kg, comparado con el 13% de los pacientes en el grupo placebo ($p = 0.001$). (19)

Varios estudios indican que el tratamiento combinado de agentes anti-FNT con inmunomoduladores es más efectiva que la monoterapia con cualquiera de estos fármacos. Pero aún existen dudas respecto a la eficacia y seguridad de combinar 2 inmunosupresores por un periodo largo. Un estudio llevado a cabo por Sokol et al. evaluó la diferencia entre la efectividad de la terapia con infliximab y la terapia combinada con un inmunosupresor (tiopurinas o metotrexato). La terapia combinada mostró reducir el riesgo de recaída (OR: 0.50, IC 95%: 0.32-0.77) y redujo la necesidad de cirugía abdominal (OR: 0.18, IC 95%: 0.05-0.63).(20)

Hay pocos estudios que evalúen la duración óptima de la terapia con agentes anti-TNF con EC y no existe ninguno en CUCI. El ensayo STORI se realizó en pacientes con EC que habían estado recibiendo terapia con infliximab y un inmunomodulador por un año, y que habían estado en remisión clínica libre de esteroides por al menos 6 meses para determinar el tiempo de recaída después del cese del tratamiento con infliximab e identificar los factores asociados con un menor riesgo de recaída. De un total de 115 pacientes, 52 tuvieron recaídas, 40 en el primer año y 7 en el segundo.(21)

El tiempo promedio de seguimiento fue de 28 ± 2 meses. De los pacientes que tuvieron recaída, el 93% logró remisión después de reiniciar infliximab. Los factores asociados con el tiempo de recaída fueron analizados y los niveles de PCR ≥ 5 mg/l ($p = 0.0008$, CR: 2.49, IC 95%: 1.41-4.39) y niveles de calprotectina fecal ≥ 300 μ g/g ($p = 0.0002$, CR: 3.22, IC 95%: 1.68-6.15) se asociaron a un riesgo mayor de recaída. Dada la actual falta de evidencia, no es posible hacer una recomendación en cuanto a la duración del tratamiento con agentes anti-TNF. Sin embargo, en la práctica clínica la decisión de mantener el tratamiento indefinidamente o su discontinuación debe tomarse de acuerdo con las características individuales de cada paciente.(21)

CERTOLIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE LA EII

El certolizumab pegol es un fragmento Fab' de anticuerpo humanizado recombinante contra TNF α . Se conjuga con una molécula de polietilenglicol de 40 kDa para aumentar la vida media del tratamiento a ~2 semanas.

Certolizumab pegol se une selectivamente y neutraliza el TNF α soluble y unido a membrana, sin neutralizar el TNF β . Puesto que carece de la fracción Fc, generalmente presente en todos los anticuerpos intactos, certolizumab pegol no induce la apoptosis de linfocitos y monocitos activados in vitro, no induce citotoxicidad mediada por complemento ni tampoco citotoxicidad dependiente de anticuerpos en células que expresan TNF de membrana. Esto contrasta con otros agentes anti-TNF- α , que se han asociado con apoptosis, citotoxicidad mediada por complemento o citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos in vitro.

El estudio PRECISE 1 fue un ensayo de 26 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Un total de 662 participantes con EC fueron divididos en 2 grupos: 1) certolizumab pegol 400 mg, y 2) placebo. Entre los pacientes cuyos niveles séricos de PCR antes del inicio del tratamiento eran ≥ 10 mg/l, el 22% en el grupo certolizumab tuvo una reducción de por lo menos 100 puntos en el IAEC a la semana 26, comparado con el 12% en el grupo placebo ($p = 0.05$).⁽²²⁾

El estudio PRECISE 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. Evaluó la eficacia de certolizumab pegol como terapia de mantenimiento en pacientes con EC moderada a severa. En este estudio, los pacientes recibieron una dosis de inducción de 400 mg a las semanas 0, 2 y 4. Los pacientes que respondieron a la terapia de inducción a la semana 6 fueron aleatorizados para recibir 400 mg de certolizumab pegol o placebo.⁽²³⁾

El seguimiento se realizó a la semana 26. En total, 213 pacientes tenían niveles basales de PCR ≥ 10 mg/l. Un total de 62% de pacientes en el grupo certolizumab pegol tuvieron respuesta clínica, comparado con el 34% en el grupo placebo ($p < 0.001$). La tasa de remisión clínica fue del 48% en el grupo certolizumab pegol, comparado con el 29% con el grupo placebo ($p < 0.001$). Este estudio mostró que la administración continua de certolizumab pegol fue superior a la administración de placebo en el 64% de los pacientes con EC moderada a severa.⁽²²⁾

Dada la configuración molecular de certolizumab pegol, su perfil de seguridad es mayor que el de otros anti-TNF, sin embargo, existen pocos estudios que se enfoquen en este fármaco.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las estrategias para el tratamiento de la EII son múltiples. La terapia biológica se ha posicionado como una excelente opción por su perfil de seguridad y efectividad a largo plazo.

Tanto la EC como la CUCI en etapa activa, merman significativamente la calidad de vida de quienes las padecen, aumentando los costos de atención tanto por la necesidad de hospitalización, cirugías y días de incapacidad. Es por ello que lograr la remisión clínica y endoscópica, y el mantenimiento de la misma es imperativo.

En la mayoría de los estudios realizados para medir la efectividad de la terapia biológica, se utiliza infliximab como fármaco prototipo; mientras que uno de los fármacos menos estudiados, pero con un buen perfil de seguridad es el certolizumab.

Debido a que se trata de una entidad cuya incidencia va en aumento en los países en desarrollo, como México, y el Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia para el tratamiento de la EII, se cuenta con un buen número de casos para estudiar la respuesta a certolizumab.

Existen pocos estudios con certolizumab, y por el tipo de población que incluyen, la mayoría no pueden ser extrapolables en población latinoamericana. Este estudio permitirá conocer el comportamiento de dicho fármaco en población latina para normar directrices de uso compatibles con nuestra población y los recursos disponibles en este medio.

JUSTIFICACIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) en etapa activa merma significativamente la calidad de vida de quien la padece, conduce a costos elevados en la atención médica ya sea farmacológica, por hospitalización, cirugías e incapacidad laboral. En la actualidad el tratamiento médico farmacológico debe otorgarse de forma óptima y oportuna según la variedad de EII y estratificación del riesgo de cada paciente, con la finalidad de evitar la progresión del daño estructural al tubo digestivo y con ello la incapacidad, discapacidad, hospitalización y cirugía.

La terapia biológica es el tratamiento de mantenimiento de elección en la Enfermedad de Crohn, sin embargo existen múltiples agentes biológicos con distintos mecanismos de acción, en el IMSS se cuenta únicamente con medicamentos biológicos que inhiben el factor de necrosis tumoral alfa, llamados anti TNF, Adalimumab, Certolizumab pegol e Infliximab, si bien el mecanismo de acción es el mismo, cada medicamento tiene diferencias en cuanto a presentación, vía de administración, dosis de inducción y mantenimiento, periodicidad de aplicación y forma de optimización.

El Certolizumab pegol, se empezó a utilizar en el IMSS y en nuestro servicio desde el año 2017, sin embargo no todos los pacientes a quien se les inicio el medicamento lo mantienen a la fecha, por lo que es importante conocer la efectividad que ha tenido para inducir y mantener la remisión en este periodo de tiempo y si esto guarda relación con algún factor como el hecho de ser de primera o segunda línea, variedad de la enfermedad, comorbilidad, etc.

Consideramos que éste estudio será benéfico para los pacientes ya que permitirá ofrecer la mejor estrategia de tratamiento para lograr la remisión y así minimizar los riesgos de complicaciones potencialmente fatales.

El Hospital de Especialidades del CMNSXXI cuenta con el personal, infraestructura y población adecuada para poder desarrollar un estudio de eficacia de certolizumab.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es efectivo el Certolizumab pegol para lograr la inducción a la remisión y mantenimiento en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn (tipo de EII) en el servicio de cirugía de colon y recto del HECMNSXXI, IMSS?

OBJETIVO GENERAL

Conocer la efectividad del Certolizumab pegol para lograr la inducción a la remisión y mantenerla en los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Crohn (tipo de EII) a quienes se les ha tratado con dicho medicamento en el servicio de cirugía de colon y recto del HECMNSXXI, IMSS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los casos de EII cuyo tratamiento inicial haya sido con terapia biológica (certolizumab) desde enero 2016 a enero 2021.
- Determinar la actividad de la enfermedad mediante el IAEC para EC y la puntuación de Mayo para CUCI al inicio del tratamiento y a las 2, 4, 6,8, 12, 16, 20, 22, 24 y 26 semanas desde el inicio del tratamiento con certolizumab.
- Identificar el número de casos en recaída y el tiempo de aparición de la misma.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El certolizumab es un fármaco efectivo para lograr la remisión y mantenimiento de la respuesta en EII.

HIPÓTESIS ALTERNA

El certolizumab empeora la EII.

HIPÓTESIS NULA

El certolizumab no modifica el comportamiento clínico de la EII.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

1) Por la maniobra: observacional, 2) Por el seguimiento: transversal, 3) Por la direccionalidad en la obtención de datos y observación: retrospectivo, 4) Por la asociación de variables: analítico (comparativo), 5) Por la medición: proporción de casos.

POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes con diagnóstico de EII.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Serie de pacientes consecutivos en tratamiento con certolizumab por EII en el servicio de cirugía de colon y recto en el HECMNSXXI.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes mayores de 18 años de edad, con expediente clínico completo, que cuenten con diagnóstico de EC, confirmado por endoscopia e histología, cuyo tratamiento de primera línea haya sido certolizumab.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes en quienes se haya utilizado certolizumab como tratamiento de segunda línea, o en quienes se haya combinado con algún otro anti TNF.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con expedientes incompletos

RECURSOS MATERIALES

- Clínica de EII
- Archivo clínico con expedientes.
- Certolizumab pegol.

RECURSOS HUMANOS

- Cirujano de colon y recto.
- Residente de segundo año de cirugía de colon y recto

CÁLCULO DE LA MUESTRA

Estudio abierto, no aplica.

METODOLOGÍA

Se accederá a la base de datos de cirugía de colon y recto y se seleccionará a todos los pacientes con diagnóstico de EII entre el 01/01/2016 y el 01/01/2021.

De la cohorte de pacientes con EII, se aislará al grupo tratado con certolizumab como primera línea, y se seleccionará a los casos conforme se diagnostican y aparecen en el sistema de registro.

Por ser un estudio retrospectivo, se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes seleccionados para obtención de los registros de seguimiento en el tiempo, con el fin de medir los índices de actividad de la enfermedad a las 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 22, 24 y 26 semanas desde el inicio del tratamiento.

Los expedientes clínicos de cada uno de los sujetos de estudio serán revisados por el mismo investigador para crear una base de datos en SPSS que incluya las características demográficas, antropométricas e índices de actividad a lo largo del tiempo, de cada individuo.

Los datos serán codificados en números arábigos para facilitar su manejo.

Con el programa estadístico SPSS 25 IMB se realizará estadística descriptiva (moda media y mediana) para caracterizar a la población, y se realizarán gráficos de los resultados obtenidos en los índices de severidad.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Servicio de cirugía de colon y recto del HECMNSXXI, IMSS

PRESUPUESTO

No aplica

VARIABLE DE DESENLACE

Remisión de la EII: Disminución de 150 puntos en IAEC en EC:

- Con Remisión
- Sin Remisión

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES: Tabla No. 1

| Operacionalización de variables | | | |
|---------------------------------|---|--------------------|---|
| Variable | Definición | Tipo | Escala de Medición |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la detección de la ulcera marginal. | Numérica continua | Años, Meses |
| Género | Sexo biológico del individuo | Nominal dicotómica | 1: masculino 2: femenino |
| Talla | Distancia medida desde pies a cabeza estando la persona erguida/parada, generalmente descalza. En sistema métrico decimal. | Numérica continua | Metros, centímetros |
| Peso | Medida resultante de la acción que ejerce la gravedad terrestre sobre un cuerpo. Para los seres humanos, el peso hace referencia a una cuestión de masa corporal relacionado con el desarrollo y el estado de salud y se mide en kilogramos para fines de este estudio. | Numérica continua | Kilogramos |
| IAEC | índice de actividad de enfermedad de Crohn que va de 0 a 1100 puntos y toma en cuenta variables | Nominal politómica | 1. 0 a 149 puntos: remisión asintomática 2. 150 a 220 puntos: Leve |

| | | | |
|--------------------------|--|--------------------|---|
| | como patrón de evacuaciones, dolor abdominal, estado general, complicaciones, masa abdominal, anemia y cambio de peso. | | 3. 221 s 450 puntos: moderada 4. 451 a 1100 puntos: grave. |
| Tabaquismo | Según la OMS, es el consumo de productos del tabaco, sean para fumar, chupar, masticar o esnifar. | Nominal dicotómica | 1.Si 2.No |
| Alcoholismo | Se define en la OMS como el consumo crónico y continuado, o consumo periódico de alcohol que se caracteriza por un deterioro del control sobre la bebida, episodios frecuentes de intoxicación y obsesión por el alcohol y su consumo a pesar de sus consecuencias adversas. | Nominal dicotómica | 1.Si 2.No |
| Duración del tratamiento | Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la última evaluación | Numérica continua | Meses |

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los expedientes clínicos de cada uno de los sujetos de estudio serán revisados por el mismo investigador para crear una base de datos en SPSS que incluya las características demográficas, antropométricas e índices de actividad a lo largo del tiempo, de cada individuo.

Los datos serán codificados en números arábigos para facilitar su manejo.

Con el programa estadístico SPSS 25 IMB se realizará estadística descriptiva (moda media y mediana) para caracterizar a la población, y se realizarán gráficos de los resultados obtenidos en los índices de severidad.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas y responsabilidades de los investigadores emitidas por la OMS para la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los participantes de ensayos clínicos, si como el compromiso a la emisión de datos creíbles, Del informe Belmont concerniente a los Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación se seguirán los principios éticos básicos de respeto a las personas, pues todos los individuos deben ser tratados como agentes autónomos, y todas las personas cuya autonomía está disminuida tienen derecho a ser protegidas; principio de beneficencia y principio de justicia.

En la declaración de Helsinki se especifica que toda investigación médica en seres humanos tiene el propósito de comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas (métodos, procedimientos y tratamientos); y deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad. Por lo que el protocolo de la investigación debe enviarse, para consideración, comentario, consejo y aprobación al comité de ética de investigación pertinente antes de comenzar el estudio. Apegados a ello, se envía este protocolo para revisión.

La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Todo ello está normado en la Ley General de Salud, que ha establecido los lineamientos y principios generales a los cuales deberá someterse la investigación científica y tecnológica destinada a la salud, correspondiendo a la Secretaría de Salud orientar su desarrollo, puesto que la investigación para la salud es un factor determinante para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general. Conforme a las bases establecidas en dicha Ley se someterá a la aprobación del Comité de Investigación y Comité de Ética del CMN Siglo XXI IMSS.

Por tratarse de un estudio retrospectivo, de revisión de expedientes, no se someterá a los participantes a intervención alguna, por lo que no se les expone a ningún riesgo económico, físico, químico, biológico. Y con base en el artículo 17 de la Ley General de Salud, investigación con riesgo nulo, no requiere carta de consentimiento informado.

Los datos personales de los participantes serán manejados de forma anónima, en la más estricta confidencialidad, por lo que tampoco correrán ningún riesgo psicosocial, además no se le identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio.

La realización de este estudio beneficiará a la población con diagnóstico de EII en tratamiento con biológicos porque permitirá evaluar un fármaco con buen perfil de seguridad del que no existen estudios en población latina.

Al tratarse de una investigación sin intervenciones, el beneficio de colaborar en ella es superior al riesgo.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por tratarse de un estudio retrospectivo no es necesaria la carta de consentimiento informado. Anexo 1.

FACTIBILIDAD

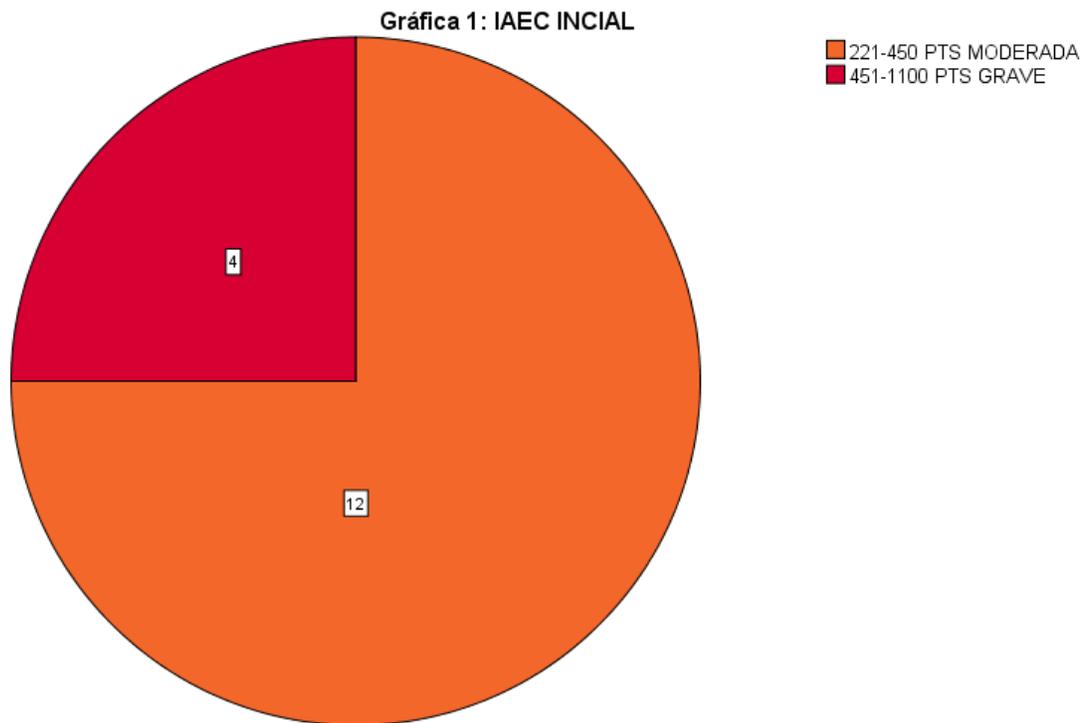
En el HECMNSXXI es un centro de referencia para EII, por lo que se cuenta con la suficiente población de estudio para obtener resultados confiables.

RESULTADOS

En el periodo de estudio entre el 01/01/2016 y el 01/01/2021, 16 de los pacientes con EC atendidos en el servicio de cirugía de colon y recto del HECMN SXXI fueron seleccionados para recibir tratamiento con certolizumab pegol como primera línea de tratamiento.

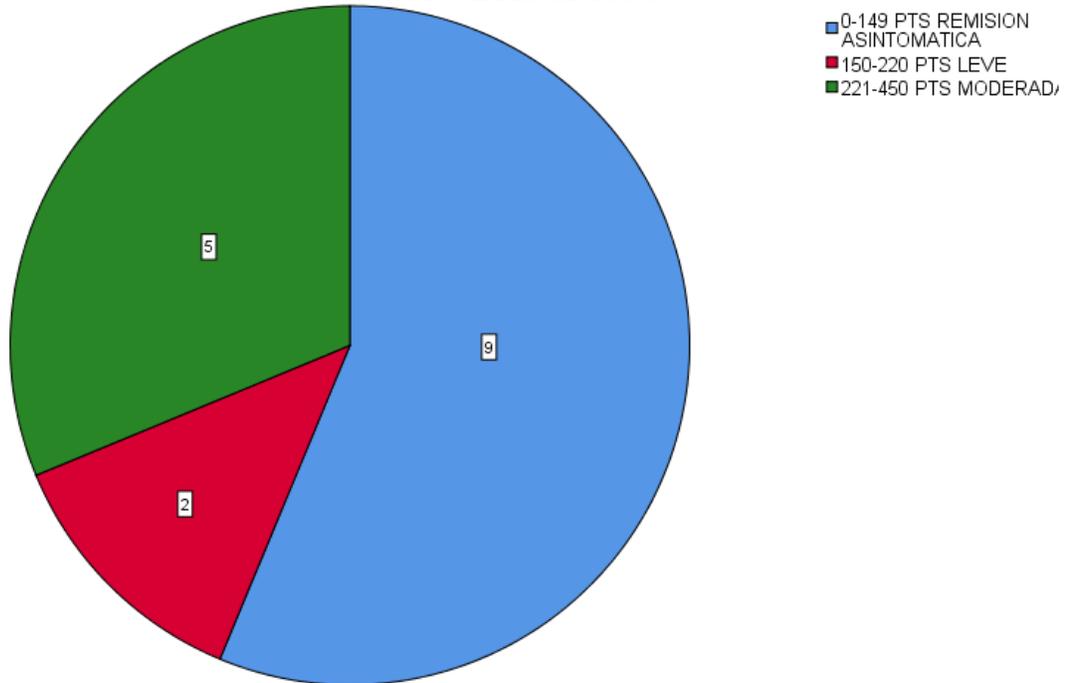
La distribución por sexos fue de 50% (n=) mujeres y 50% (n=8) hombres, las edades de presentación fueron de 25 a 85 años; media 55.5 años (DE 18.3). El 25% de la población total eran fumadores y 3% alcohólicos.

El 75% de los sujetos tuvieron enfermedad moderadamente grave por IAEC al inicio, y el 25% restante tuvo enfermedad grave. (Gráfica 1).



El seguimiento fue por 26 semanas, con una evaluación cada dos semanas las primeras 12 semanas; y posteriormente cada 4 semanas. La escala de medición en todo momento fue IAEC; a la semana 26 la distribución de severidad fue la siguiente: 9 casos en remisión asintomática, 2 casos con enfermedad leve y 5 casos con enfermedad moderada. (Gráfica 2).

Gráfica 2: IAEC 26 SEMANAS



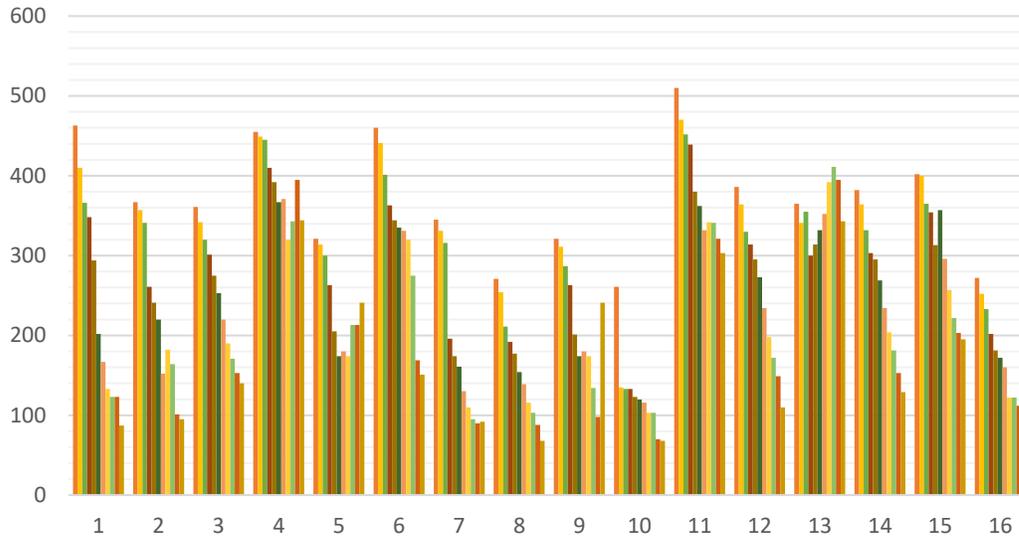
Se logró remisión sostenida, definida como disminución de 150 puntos en escala IAEC, en 14 de los 16 sujetos participantes; de los dos restantes, en uno la enfermedad se mantuvo estable a lo largo de 26 semanas, otro tuvo una recaída en la última semana de seguimiento; hubo otra recaída a la semana 20, con remisión 2 semanas después que se mantuvo hasta el final del seguimiento.

Al analizar si existía diferencia entre los puntajes medios de la semana 1 y 26 del seguimiento mediante prueba t las diferencias fueron estadísticamente significativas $p=0.05$.

En la siguiente gráfica se muestra el comportamiento de la enfermedad en cada sujeto a lo largo de 26 semanas de seguimiento por puntaje IAEC.

Puntaje IAEC por paciente

IAEC IAEC2SEM IAEC4SEM IAEC6SEM IAEC8SEM IAEC12SEM
IAEC16SEM IAEC20SEM IAEC22SEM IAEC24SEM IAEC26SEM



DISCUSIÓN

La terapia biológica para enfermedad inflamatoria intestinal ha permitido virar las terapéuticas actuales hacia la regulación de la respuesta inmunológica a través de la inhibición de citokinas; el ejemplo prototípico son los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).⁽¹⁶⁾

Sin embargo, las recomendaciones actuales aun los sitúan como terapias de segunda línea en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento con esteroides o inmunomoduladores.⁽⁹⁾ En este estudio se analizó la efectividad de certolizumab pegol como terapia de primera línea.

La distribución por sexos fue exactamente la misma para hombres y mujeres, y las edades de presentación mostraron una amplia dispersión, siendo 25 años la edad del sujeto más joven y 85 el de mayor edad.

El certolizumab pegol se une selectivamente y neutraliza el TNF α soluble y unido a membrana, sin neutralizar el TNF β , la efectividad de certolizumab pegol ha sido evaluada en los estudios PRECISE 1 y 2, en el primero la población de estudio fue de 662 participantes, y en el segundo 213. ^(22,23)

En este estudio la población total fue de 16 participantes y el seguimiento fue por 26 semanas, igual que en PRECISE 1 y 2. Se logró remisión clínica en el 87.5% de los sujetos de estudio a la semana 26, mientras que en el PRECISE 1 la remisión se logró en el 22% de los sujetos y en el 62% en el PRECISE 2.

Estas diferencias pueden explicarse por los tamaños muestrales.

Al comparar los puntajes IAEC al inicio y al final de tratamiento, existieron diferencias estadísticamente significativas $p=0.05$. En la comparación cualitativa, el 75% de los sujetos tenían enfermedad moderadamente grave y el 25% restante tenían enfermedad grave al inicio; mientras que al final, más de la mitad de los sujetos (56.2%) estaban en remisión clínica, 12.5% tenían enfermedad leve y el resto estaba en rango moderado. No hubo ningún paciente con enfermedad grave tras 12 semanas de certolizumab pegol.

Al analizar si existía asociación entre el tabaquismo y alcoholismo y la respuesta al tratamiento no existieron diferencias significativas.

En este estudio se comprobó que certolizumab pegol es un tratamiento efectivo para lograr la inducción a la remisión y que dicha respuesta fuera sostenida. Únicamente hubo dos recaídas, ambas remitieron tras dos semanas de certolizumab y no se registraron más brotes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652–64.
2. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2015;21(1):21–46.
3. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2013;7(4):322–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.01.010>
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Saez A, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol México*. 2020;85(3):246–56.
5. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 2019;2019.
6. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(10):573–84.
7. Höie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: Patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1692–701.
8. Romberg-Camps MJL, Dagnelie PC, Kester ADM, Hesselink-Van De Kruijs MAM, Cilissen M, Engels LGJB, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):371–83.
9. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019;68:s1–106.
10. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46–84.
11. Ricanek P, Brackmann S, Perminow G, Lyckander LG, Sponheim J, Holme Ø, et al. Evaluation of disease activity in IBD at the time of diagnosis by the use of clinical, biochemical, and fecal markers. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1081–91.
12. Yamamoto-Furusho JK, Barahona-Garrido J, Cabiedes J. P012 - Atypical perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (x-ANCA) are associated with disease extent and arthralgia in patients with ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2009;3(1):S16. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9946\(09\)60039-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1873-9946(09)60039-8)
13. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S. Manejo de la Enfermedad Infamatoria Intestinal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2019;49.

14. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2010;4(1):28–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2009.12.002>
15. Bouguen G, Chevaux JB, Peyrin-Biroulet L. Recent advances in cytokines: Therapeutic implications for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(5):547–56.
16. Podolsky DK. Beyond tumor necrosis factor: Next-generation biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2009;27(3):366–9.
17. Na SY, Moon W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease. *Gut Liver*. 2019;13(6):604–16.
18. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(12):1896–905.
19. Sands BE, Blank MA, Patel K, Van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: Response to infliximab in the ACCENT II study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(10):912–20.
20. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010;59(10):1363–8.
21. Louis E, Mary JY, Verniermassouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;142(1):63-70.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.09.034>
22. Schreiber S. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2011;4(6):375–89.
23. Bigard MA. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease: Commentary. Vol. 1, Colon and Rectum. 2007. p. 287.