



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION 3 SUROESTE DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”**

**TÍTULO:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN TRATAMIENTO CON
TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO
XXI**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
GASTROENTEROLOGIA**

**PRESENTA
DR. JESÚS MANUEL MARÍÑEZ RENTERÍA**

**TUTOR:
DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA**



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA



DOCTORA

ALEIDA BAUTISTA SANTOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA



DOCTOR

ARTURO MAYORAL ZAVALA

ASESOR DE TESIS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI DR. BERNARDO
SEPÚLVEDA



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 22 de junio de 2023**

Doctor (a) Arturo Mayoral Zavala

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**. que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2023-3601-160

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) GUADALUPE VARGAS ORTEGA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y maestros.

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
MARCO TEÓRICO	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	21
MATERIALES Y MÉTODOS	23
DISEÑO DEL ESTUDIO	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
VARIABLES.....	27
ANÁLISIS DE DATOS	35
ASPECTOS ÉTICOS.....	36
RESULTADOS	39
DISCUSIÓN.....	48
CONCLUSIÓN.....	49
REFERENCIAS	50
ANEXOS.....	52

RESUMEN

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal, tanto la colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn, son patologías de curso crónico con períodos de exacerbación que en ocasiones son de difícil control por su actividad persistente y la refractariedad a tratamientos convencionales. El uso de terapia biológica en la mayoría de estos pacientes ha demostrado eficacia y seguridad para lograr las metas de remisión, teniendo como finalidad mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones, por lo que es importante analizar e individualizar cada caso para elegir la terapia adecuada.

Objetivo: Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales y el cumplimiento de metas terapéuticas en un centro de tercer nivel de México.

Materiales y métodos: Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn atendidos en un hospital público de tercer nivel de la Ciudad de México que estén bajo tratamiento con terapia biológica. **Tipo de estudio:** Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo y unicéntrico. **Variables analizadas:** Género, edad, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal y su comportamiento, años desde su diagnóstico, indicación y tipo de fármaco biológico utilizado, años de uso de terapia biológica, biológicos previos, respuesta clínica, bioquímica, endoscópica, histológica y transmural. **Análisis estadístico:** Los resultados fueron analizados con medias de frecuencia relativa y centrales para la obtención de media, promedio y desviación estándar.

Resultados: Se analizaron 71 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento con adalimumab (48%), infliximab (22%), golimumab (20%), ustekinumab (6%) y certolizumab pegol (4%). De éstos, 42% con colitis ulcerativa y 58% con enfermedad de Crohn, con diagnóstico en promedio desde hace 9 ± 7.3 años y uso de biológico desde hace 5 ± 3.6 años. La edad promedio fue 50 ± 15 años. Predominio del género femenino con 56%. De colitis ulcerativa, el 70% tenían afectación pancolónica. De enfermedad de Crohn, 69% tenían comportamiento

estenosante y 47% afectación a nivel íleo-cólico. La principal indicación de terapia biológica fue actividad persistente y corticodependencia en un 50%. De todos los pacientes, 78% estaban bajo remisión clínica y 66% en remisión bioquímica. De los pacientes con enfermedad de Crohn se identificó en el 39% respuesta o remisión transmural por enterorresonancia magnética, y en los pacientes con colitis ulcerativa se encontró respuesta o remisión endoscópica en el 32%. Sólo se identificó remisión histológica en el 5.5% de los pacientes.

Conclusiones: En un hospital de concentración de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de la Ciudad de México se encontró que la mayoría de los pacientes bajo terapia con anticuerpos monoclonales se alcanza la remisión clínica y bioquímica, observada en cerca de 7 de cada 10 pacientes y 6 de cada 10 pacientes, respectivamente, siendo estas metas de tratamiento a corto plazo. Respecto a las metas de plazo intermedio o largo, en los pacientes con colitis ulcerativa se identificó respuesta o mejoría del aspecto endoscópico en casi un tercio de los pacientes, y en los pacientes con enfermedad de Crohn se encontró mejoría transmural en casi un tercio de ellos. Se encontró respuesta histológica en un bajo porcentaje de los pacientes, sin embargo ésta es una meta a largo plazo en la cual no se sugiere formalmente intensificar las medidas terapéutica alcanzarla.

1. DATOS DEL TESISISTA	
Apellido paterno	Maríñez
Apellido materno	Rentería
Nombre	Jesús Manuel
Teléfono	662 139 34 80
Universidad	Universidad Nacional Autónoma De México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera / especialidad	Gastroenterología
No. De cuenta	521240060
Correo electrónico	jesus.marinezr@gmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
Tutor principal:	Dr. Arturo Mayoral Zavala Especialista en Gastroenterología Medico responsable de la clínica de intestino Médico adscrito al servicio de Gastroenterología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Tel. 55 5475 5624 E-mail: arturo.mayoralz@imss.gob.mx
Co-tutor:	Dra. Elda victoria rodríguez negrete Especialista en Gastroenterología Maestra en ciencias médicas, UNAM Médico adscrito al servicio de gastroenterología, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Tel. 55 1701 9736 E-mail: eldarodriguez0801@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
Título	Características clínicas y demográficas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con terapia biológica en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
No. de páginas	50
Año	2024
Número de registro	R-2023-3601-160

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades que afectan principalmente el sistema gastrointestinal, las cuales son de comportamiento crónico y/o recurrente e incurable, de causa desconocida, aunque se sabe que poseen un trasfondo inflamatorio-autoinmune. Comprende principalmente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC).¹ La EC y la CU, difieren en la fisiopatología, las partes afectadas del tracto gastrointestinal (GI), los síntomas, las complicaciones, el curso de la enfermedad y el tratamiento. La CU se limita al colon, con inflamación de la mucosa superficial que se extiende proximalmente de manera contigua y puede provocar ulceraciones, sangrado intenso, megacolon tóxico y colitis fulminante. Por el contrario, la EC puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, a menudo de manera no contigua, y se caracteriza por inflamación transmural, que puede provocar complicaciones como estenosis fibróticas, fístulas y abscesos. En aproximadamente el 10% de los casos, la EII no se puede distinguir entre CU y EC por motivos clínicos, entrando en la categoría de colitis no clasificada. Menos comunes, pero cada vez más reconocidas, son las colitis microscópicas, principalmente la colitis colagenosa y la colitis linfocítica.²

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la EII crece continuamente entre niños y adultos, en todo el mundo, por lo que la carga de la EII está aumentando sustancialmente y se reconoce como un grave problema de salud pública mundial por la carga económica y financiera cada vez mayor, principalmente por la acumulación de un alto número de casos, tasas altas de hospitalización, incapacidad, mortalidad prematura y un incremento en el costo médico directo con la llegada y uso de la terapia biológica. Entre 1990 y 2017, el número de personas con EII aumentó de 3,7 millones a más de 6,8 millones, un aumento del 85,1 % en los casos de EII prevalentes a nivel mundial.³ La EII ha sido considerada como una enfermedad de países altamente desarrollados, pero se ha informado un cambio en el patrón epidemiológico, lo que indica una incidencia estable en países de altos ingresos con una alta carga y prevalencia, y un rápido aumento en países recientemente industrializados en América del Sur, Europa del Este, Asia y África.³ Solamente en Norteamérica y Europa, alrededor de 1.5 y 2 millones de personas, respectivamente, sufren la enfermedad.⁴ La incidencia máxima de la enfermedad de Crohn ocurre entre pacientes de 15 a 25 años, pero todas las edades se ven afectadas. En América del Norte, la incidencia de la enfermedad de Crohn está entre 6,3 y 23,8 por 100 000 años-persona, y la prevalencia está entre 96,3 y 318,5 por 100 000 años-persona.⁵ La CU tiene una distribución etaria bimodal con un pico de incidencia en la segunda o tercera décadas y un segundo pico entre los 50 y los 80 años. La colitis ulcerosa tiene una incidencia de 9 a 20 casos por 100.000 personas por año. Su prevalencia es de 156 a 291 casos por 100.000 personas por año. En comparación con la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa tiene una mayor prevalencia en adultos.⁶ Dado que la EII no es una enfermedad que se reporte obligatoriamente en México, no es posible

establecer una incidencia y prevalencia certera, aunque se estima en base a estudios realizados según la atención en pacientes con EII en tercer nivel, un aumento en el número de casos en cada año.⁴

ETIOPATOGENIA

Las EII son entidades complejas con múltiples factores que pueden contribuir a su etiología y patogenia. Aunque la causa exacta de la EII es desconocida, los individuos genéticamente susceptibles parecen tener una pérdida de la regulación inmune en la mucosa y la microbiota intestinal, lo que resulta en inflamación intestinal.⁷ Los estudios basados en la población han proporcionado pruebas convincentes de que los factores genéticos contribuyen a la patogenia de la EII; se ha demostrado un riesgo de 8 a 10 veces mayor de EII entre familiares de personas con CU y EC y, lo que es más importante, que existe concordancia entre gemelos monocigotos.⁸ Los primeros estudios sugirieron un riesgo hereditario que es mayor para la EC que para la CU y una mayor incidencia de EII en familiares de primer grado de pacientes con EII que en la población general. Hasta la fecha, los estudios de asociación de todo el genoma han identificado más de 240 variantes de riesgo que afectan las vías intracelulares que reconocen productos microbianos (p. ej., NOD2).²

Existe un amplio espectro de factores ambientales propuestos para influir en la etiología y las actividades de la enfermedad de los trastornos inflamatorios crónicos como son las EII. Los estudios basados en la población han propuesto una mayor

incidencia de EII en poblaciones urbanas en comparación con las rurales. La evidencia respalda la asociación inversa entre el riesgo de EII con la exposición temprana a animales de granja, mascotas, tamaño de familia más grande, mayor número de hermanos, modo de parto y lactancia.⁷ La dieta es un contribuyente importante y tiene una influencia tanto a corto como a largo plazo en el microbioma intestinal, lo que puede influir en el riesgo de incidencia de algunas enfermedades. Muchos estudios que examinaron la influencia de la dieta en el curso de la enfermedad sugirieron una fuerte asociación entre los dos.⁷ También existe la hipótesis de que la higiene contribuye sustancialmente al desarrollo de patologías autoinmunes; se ha propuesto que la exposición a patógenos y determinadas infecciones en la infancia ayudan al desarrollo del sistema inmunitario, por lo que un entorno con higiene excesiva en edades tempranas limita la exposición a ciertos antígenos y predispone a desarrollar alteraciones y desbalances en el sistema inmune.

El estudio de la composición de la microbiota intestinal y su función se ha convertido en un área de gran interés en el campo de los trastornos gastrointestinales, incluidas las enfermedades inflamatorias del intestino. Muchos estudios han abordado el posible vínculo entre la microbiota intestinal y una respuesta inmune desadaptativa en individuos genéticamente susceptibles y en riesgo ambiental. La respuesta inmunitaria inapropiada podría traducirse en una falla en la tolerancia de las bacterias comensales o en la respuesta inmunitaria hacia poblaciones microbianas alteradas (la llamada disbiosis).⁸ El tracto gastrointestinal, particularmente el íleon distal y el colon, contiene el mayor número y la mayor diversidad de bacterias. Las

bacterias comensales y sus productos también tienen un papel esencial en el desarrollo y funcionamiento normal del sistema inmunitario. La presencia de bacterias comensales interfiere con la capacidad de los patógenos para colonizar e invadir el intestino, en parte debido a la competencia por el espacio y los nutrientes. Por lo tanto, cuando la integridad de la barrera mucosa se ve comprometida, las bacterias comensales normalmente inocuas pueden volverse patógenas al atravesar el epitelio y provocar una respuesta inmunitaria e inflamación intestinal. Los avances en la secuenciación de próxima generación han dado lugar a una serie de estudios que muestran cambios en la composición de las comunidades microbianas, denominadas disbiosis, en el contexto de múltiples enfermedades humanas, incluida la EII.²

La homeostasis intestinal se basa en un delicado equilibrio mantenido por varios componentes. Al principio de la patogenia de la EII, se observa un defecto de la barrera epitelial. Los estudios sobre la EII han mostrado evidencia de ruptura en la restricción reguladora inmunológica y la modulación inmunológica en las fases activas de las enfermedades. En general, se cree que la EII es impulsada por una mayor población de células T efectoras y una mayor producción de citocinas proinflamatorias (como TNF- α , IL-6, IFN- γ). El equilibrio entre las fuerzas proinflamatorias e inmunosupresoras puede determinar la progresión de la inflamación.⁷ En la EII, la disbiosis microbiana ocurre en asociación con la alteración de la capa de moco, la desregulación de las uniones estrechas epiteliales, defectos en el número y función de las células de Paneth y aumento de la permeabilidad intestinal, lo que resulta en una mayor exposición bacteriana. Los macrófagos

activados fagocitan la microbiota y producen mayores niveles de factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6, IL-23 e IL-12, lo que promueve la inflamación. Los neutrófilos liberan moléculas preformadas almacenadas en una variedad de gránulos intracelulares. Las células dendríticas portadoras de antígenos permanecen en las placas de Peyer o migran a los ganglios linfáticos mesentéricos, donde presentan el antígeno a las células T vírgenes. Los linfocitos T CD4⁺ experimentan proliferación y diferenciación en subconjuntos de linfocitos T efectores, como los linfocitos T auxiliares tipo 1 (Th1) y los linfocitos T auxiliares tipo 17 (Th17).² Las trampas extracelulares de neutrófilos (NET, mallas extracelulares compuestas por cromatina y proteínas granulares de neutrófilos) se han implicado en la inflamación además de su función en la defensa del huésped. Aunque se pensaba que la CU era una enfermedad impulsada por células T colaboradoras (TH2) de tipo 2 y se postuló que la EC era una enfermedad impulsada por TH1, los estudios demuestran que muchas citocinas clave, incluido el TNF, se comparten entre las dos afecciones.⁶ Se ha reportado que la IL-13 aumenta en la lámina propia de los pacientes con CU. El TNF, una citoquina clave que está elevada en la EC y es responsable del desarrollo de granulomas en esta enfermedad, también está elevado en pacientes con CU. Además, se ha demostrado que el TNF induce una disminución sustancial de la resistencia de la barrera intestinal y, por lo tanto, el TNF producido en la lámina propia da como resultado un defecto de barrera característico de la CU.⁶ Varios estudios han informado una activación inmune persistente de células T en la EII. La EC es el resultado de respuestas excesivas de células TH1 y TH17 a citocinas proinflamatorias, como IL-12, IL-18 e IL-23, que son producidas por células presentadoras de antígenos y macrófagos. A su vez, las

células TH1 y TH17 secretan las citocinas proinflamatorias IL-17, IFN γ y TNF, que perpetúan la inflamación al estimular la producción de TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18 por parte de otras células, tales como macrófagos, células endoteliales y monocitos.⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio de la CU suele ser insidioso; los síntomas a menudo están presentes durante semanas o incluso meses antes de buscar atención médica. La presentación con un curso grave ocurre en alrededor del 15%, con síntomas sistémicos que incluyen pérdida de peso, fiebre, taquicardia, náuseas y vómitos. Más del 90% de los pacientes con CU activa reportan sangrado rectal. Los síntomas asociados generalmente reflejan la gravedad de la enfermedad de las mucosas y pueden diferir según la extensión de la enfermedad. Las heces blandas (disminución de la consistencia de las heces) durante más de 6 semanas diferencian la CU extensa de la mayoría de los casos de diarrea infecciosa. Los pacientes con enfermedad activa también se quejan de urgencia rectal, tenesmo, exudado mucopurulento, defecación nocturna y dolor abdominal cólico. Por el contrario, los pacientes con proctitis suelen presentar rectorragia, urgencia, tenesmo y, en ocasiones, estreñimiento intenso. Aunque las fístulas simples pueden ocurrir ocasionalmente en la CU, las fístulas perianales recurrentes o complejas siempre deben hacer sospechar una EC.¹⁰

Los pacientes con EC a menudo tienen síntomas durante varios años antes de que se confirme el diagnóstico correcto. Los síntomas cardinales incluyen fatiga, fiebre, dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso; el sangrado rectal es menos común, pero puede ocurrir cuando está involucrado el colon distal. Los síntomas pueden fluctuar con el tiempo y, a menudo, se diagnostican erróneamente como síndrome del intestino irritable. La mediana de la demora diagnóstica promedio es de 9 a 18 meses desde el inicio de los síntomas, y las demoras más largas se asocian con más obstrucción intestinal y cirugía. La enfermedad aislada del intestino delgado puede presentarse con síntomas constitucionales secundarios a enteropatía perdedora de proteínas. Hasta el 20% de los pacientes pueden presentar inicialmente complicaciones de la enfermedad de Crohn, incluidas estenosis, abscesos o fístulas.⁵ La EC tiene diferentes presentaciones o fenotipos: enfermedad estenosante por fibrosis; enfermedad penetrante debida a fístulas entre el intestino y otras estructuras; enfermedad que carece de estas características, que se denomina enfermedad inflamatoria o no estenosante, no penetrante; y enfermedad estenosante y penetrante. El fenotipo de la enfermedad puede cambiar de una enfermedad inflamatoria a una enfermedad estenosante y penetrante, ya que los ciclos repetidos de inflamación pueden provocar daño intestinal.⁹

La EII no solo afecta el tracto gastrointestinal, sino que también puede afectar a muchos otros órganos. La afectación de órganos fuera del tracto gastrointestinal suele denominarse manifestaciones extraintestinales (MEI) de la EII. Las MEI pueden ocurrir junto con brotes de la EII subyacente y responder al tratamiento de la inflamación intestinal o pueden ser independientes de la actividad de la EII. Tanto

en la EC como en la CU, las MEI afecta con mayor frecuencia al sistema musculoesquelético (p. ej., artritis y entesitis periférica y axial), piel (p. ej., pioderma gangrenoso, eritema nodoso, síndrome de Sweet y estomatitis aftosa), tracto hepatobiliar (colangitis esclerosante primaria [CEP]) y ojos (episcleritis, uveítis anterior e iritis). Sin embargo, casi cualquier órgano puede verse afectado. Estas manifestaciones de órganos pueden no ser clínicamente obvias o fáciles de detectar. Por ejemplo, una pancreatitis aguda o crónica asociada con la EII (y no con la medicación para la EII, como la azatioprina) es rara. Sin embargo, la insuficiencia exocrina asintomática, las anomalías del conducto pancreático y la hiperamilasemia se observan hasta en el 18 % de los pacientes con EII. La EII y los anticuerpos contra el tejido pancreático exocrino (APb) se pueden encontrar hasta en el 29% de los pacientes con EC, pero no con CU. Otras condiciones, como neumonitis o CEP, pueden persistir en pacientes con CU, incluso después de una proctocolectomía.¹¹

TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA

Actualmente no existe curación para la EII, y el objetivo terapéutico es controlar el proceso inflamatorio, por lo que la intervención farmacológica es importante para el tratamiento de la EII. Actualmente hay disponible una variedad de opciones de tratamiento médico para la EII; los medicamentos incluyen principalmente aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalazina), corticosteroides (principalmente hidrocortisona, budesonida y prednisona), inmunomoduladores (metotrexate, tiopurinas como azatioprina o 6-mercaptopurina) además de terapia biológica y

recientemente las denominadas moléculas pequeñas. El tratamiento se basa principalmente en el sitio de afectación de la enfermedad, el grado de actividad y el estado actual del paciente (sintomático o en remisión).¹²

Las terapias biológicas han revolucionado el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales desde finales del siglo pasado. Estas terapias utilizan anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral α (anti-TNF), las integrinas $\alpha 4$ y moléculas de citoquinas, como la subunidad p40 común de IL-12 e IL-23, moléculas que juegan un papel importante en la patogénesis de la EII.¹³

Se han desarrollado y utilizado diferentes anticuerpos anti-TNF para el tratamiento de la EII y otras enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Cuatro de ellos son ampliamente utilizados en el tratamiento de la EII: infliximab, adalimumab, golimumab y certolizumab pegol.¹³

Los anticuerpos anti-TNF bloquean el TNF- α soluble, evitando así la transducción de señales proinflamatorias, lo que conduce a la apoptosis de las células T y disminución en la producción de citoquinas antiinflamatorias. El tratamiento anti-TNF no lo abarca todo a pesar de su papel vital en el tratamiento de la EII. Hasta el 40% de los pacientes no responde a los inhibidores del TNF, y casi el 23-46 % de los pacientes experimentan una pérdida de respuesta secundaria 1 año después del tratamiento con anti-TNF- α . Puede ser posible lograr una remisión a largo plazo aumentando la dosis, intervalos más cortos entre infusiones o terapia combinada. Debido al beneficio terapéutico relacionado con la dosis de los agentes anti-TNF, se recomienda la medición del nivel sérico mínimo y del anticuerpo antifármaco en aquellos pacientes que pierden la respuesta o no logran la remisión. ¹²

Infliximab (IFX), es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 recombinante, se produce mediante cultivo celular a partir de células de ovario de hámster fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado para el tratamiento de pacientes con EII. Se administra vía intravenosa, y se utiliza tanto para CU como para EC. La terapia con IFX se puede aplicar para el tratamiento de pacientes que son intolerantes o no responden bien a esteroides e inmunomoduladores o que son dependientes de esteroides. Se une a las formas soluble y transmembrana de TNF- α y provoca la lisis celular de los macrófagos y las células T.¹⁴

Adalimumab (ADA) es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG1 recombinante completamente humano que se produce, como IFX, a partir de células de ovario de hámster chino cultivadas.¹⁴ Está indicado para el tratamiento tanto de CU como de EC, en enfermedad moderada a severa sin respuesta adecuada a esteroides o inmunomoduladores o en pacientes que tienen contraindicación para otras líneas de tratamiento. Bloquea la unión del TNF- α a sus receptores de forma idéntica a la IgG1 humana natural. Con una vida media más prolongada que el IFX, aproximadamente de 10 a 13 días, requiere una administración menos frecuente, que es subcutánea.¹⁵

Golimumab es anticuerpo monoclonal completamente humanizado y recombinante con mayor afinidad y potencia neutralizante contra la forma soluble de TNF- α en comparación con la forma transmembrana. Posee un buen perfil de eficacia y seguridad.¹⁶ Está aprobado para su uso en pacientes con CU activa moderada a grave, pacientes en los que no se pueden retirar los esteroides o que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a otros medicamentos para la CU.

Certolizumab pegol, un anticuerpo humanizado pegilado, está compuesto por un fragmento Fab de isotipo IgG4 unido químicamente a un fragmento de polietilenglicol, lo que ralentiza la eliminación y, por lo tanto, aumenta la vida media del fármaco. Tiene una alta afinidad por el factor de necrosis tumoral alfa, pero no causa apoptosis de células T o monocitos. Certolizumab es más efectivo si se usa como agente de primera línea. Actualmente está aprobado para el tratamiento de la EC de moderada a grave, en personas que no respondieron suficiente o adecuadamente a la terapia estándar. Los estudios realizados no demostraron efectividad en pacientes con CU.

Se han desarrollado fármacos de segunda línea con diferentes mecanismos para sustituir a los de primera línea que deben suspenderse o cambiarse debido a la pérdida de respuesta o la aparición de efectos secundarios.

Vedolizumab, un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humanizado, es el primer agente biológico selectivo intestinal que se reportó. Inhibe la integrina $\alpha4\beta7$, una glicoproteína de la superficie celular que se expresa de forma variable en los linfocitos B y T circulantes, lo que inhibe el tráfico de linfocitos desde los vasos sanguíneos hasta los intestinos, lo que da como resultado una actividad antiinflamatoria selectiva para el intestino.¹⁵ Está indicado en el tratamiento de UC y EC moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a un anti-TNF o inmunomodulador; o tuvieron una respuesta inadecuada, eran intolerantes o demostraron dependencia a los corticosteroides.¹³

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano que se dirige a la subunidad p40 común de la IL-12 e IL-23. Ha sido aprobado para el tratamiento de adultos con EC y CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.¹⁶ La primera dosis es una infusión intravenosa única basada en el peso corporal, y las siguientes dosis se aplican vía subcutánea cada 8 semanas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad inflamatoria intestinal, tanto colitis ulcerativa como la enfermedad de Crohn, son padecimientos que se reportan con una baja prevalencia en países latinoamericanos, sin embargo, en años recientes se ha encontrado un aumento en la incidencia, incluyendo México.

A pesar de que en las últimas décadas han habido importantes avances en la terapéutica y que en general los nuevos fármacos han presentado una buena eficacia y un aceptable perfil de seguridad, la enfermedad inflamatoria intestinal sigue siendo en una porción importante de los pacientes un padecimiento de difícil control que resulta en una enfermedad limitante, impactando de manera negativa en la cuestión económica de las instituciones de salud, al generar ausentismo laboral y aumento de la inversión de recursos en enfermedades incapacitantes, pero sobre todo en la calidad de vida de los pacientes por los múltiples síntomas y condiciones que genera.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente existen estudios y metaanálisis sobre las características de pacientes de Latinoamérica con enfermedad inflamatoria en general, sin embargo existe poca información sobre la experiencia en el uso de terapia biológica para enfermedad inflamatoria intestinal en países de Latinoamérica y las características de estos pacientes, los cuales tienen características de una enfermedad de mayor gravedad, de difícil control o respuesta inadecuada a tratamientos de primera línea; no hay reportes específicos en población mexicana, por lo que conocer el perfil de

pacientes es importante para conocer su comportamiento e historia natural por ser una enfermedad con un alto impacto socioeconómico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo terapia biológica en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI en el servicio de gastroenterología?

HIPÓTESIS

Las características clínico-epidemiológicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y terapia biológica indican que la mayoría de los pacientes están bajo remisión clínica, bioquímica y endoscópica.

OBJETIVO GENERAL

Identificar y determinar las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y endoscópicas de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento biológico de la clínica de intestino del servicio de gastroenterología del CMN siglo XXI IMSS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características clínicas y bioquímicas actuales de los pacientes bajo terapia biológica
- Evaluar el tipo de enfermedad y el tratamiento inicial de los pacientes, así como tratamientos actuales y/o concomitantes.

- Determinar el grado de actividad actual de los pacientes ya sea por medio de clínica, bioquímica, endoscopia, histología e imagenología.

MATERIALES Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, unicéntrico.

POBLACIÓN, LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO

En este proyecto se seleccionaron pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa, y que estén actualmente bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales, de la clínica de intestino del servicio de gastroenterología del CMN siglo XXI IMSS y que hayan recibido por lo menos 1 dosis de anticuerpo monoclonal en los últimos 3 meses y que cumplan con los criterios de selección.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, apoyado por clínica, bioquímica, estudios endoscópicos, imagenológicos e histopatológicos.
- Pacientes que estén actualmente bajo tratamiento terapia biológica y que hayan recibido por lo menos una dosis del biológico en los últimos 6 meses.
- Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años.
-

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin expediente clínico completo del hospital.
- Pacientes con mal apego a tratamiento biológico o inmunosupresores.

TAMAÑO DE MUESTRA

No fue necesario el cálculo de tamaño de muestra por las características del estudio.

TIPO DE MUESTREO

No aleatorio a partir de casos consecutivos

VARIABLES

Género, edad, tipo de EII, extensión de EII, año de diagnóstico de EII , año de inicio de biológico, recibió cirugía, manifestaciones extraintestinales, indicación de biológico, biológicos previos, uso de inmunosupresor, PRO2 actual, respuesta clínica, PCR actual, respuesta bioquímica, puntaje endoscópico, respuesta endoscópica, respuesta histológica, respuesta transmural.

Variable	Tipo	Escala	Unidad de medición	Fuente
GÉNERO	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Masculino, femenino	Expediente clínico
EDAD	Cuantitativa discreta	Numérica	Años	Expediente clínico
TIPO DE EII	Cualitativa	Nominal	Enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa	Expediente clínico
EXTENSIÓN DE EII	Cualitativa	Nominal	Proctitis, colitis izquierda, pancolitis,	Expediente clínico

			ileal, colónica, ileocolónica, alta.	
AÑO DE DIAGNÓSTICO DE EII	Cuantitativa discreta	Numérica	Año	Expediente clínico
AÑO DE INICIO DE BIOLÓGICO	Cuantitativa discreta	Numérica	Año	Expediente clínico
RECIBIÓ CIRUGÍA	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Sí, no	Expediente clínico
MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES	Cualitativa	Nominal	Cualquier manifestación propia de la enfermedad	Expediente clínico
INDICACIÓN DE BIOLÓGICO	Cualitativa	Nominal	Corticodependencia, refractoriedad a esteroides, cuadro severo, respuesta inadecuada a tratamientos de primera línea, contraindicación de otras líneas	Expediente clínico
BIOLÓGICOS PREVIOS	Cualitativa	Nominal	Nombre de medicamento	Expediente clínico
USO DE INMUNOSUPRESOR	Cualitativa	Nominal	Nombre de medicamento	Expediente clínico

PRO2 ACTUAL	Cuantitativa discreta	Numérica	Puntos	Expediente clínico
RESPUESTA CLÍNICA	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Sí, no	Expediente clínico
PCR ACTUAL	Cuantitativa continua	Numérica	mg/dl	Expediente clínico
RESPUESTA BIOQUÍMICA	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Sí, no	Expediente clínico
PUNTAJE ENDOSCÓPICO	Cuantitativa discreta	Numérica	Puntos	Expediente clínico
RESPUESTA ENDOSCÓPICA	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Sí, no	Expediente clínico
RESPUESTA HISTOLÓGICA	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Sí, no	Expediente clínico
RESPUESTA TRANSMURAL	Cualitativa dicotómica	Nominal dicotómica	Sí, no	Expediente clínico

Género:

- Definición conceptual: categoría a la cual se asigna a un individuo según el sexo al que pertenece.
- Definición operacional: se considera sexo femenino y masculino.

Edad:

- Definición conceptual: número de años cumplidos en un sujeto.

- Definición operacional: Se consideran años cumplidos transcurridos y once meses después del último año cumplido.

Tipo de EII:

- Definición conceptual: Enfermedad inflamatoria crónica con manifestaciones principalmente gastrointestinales, diagnosticada en base a hallazgos clínicos, endoscópicos, bioquímicos, imagenológicos e histopatológicos.
- Definición operacional: Tipo de EII con el que curse el paciente, ya sea enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa

Extensión de EII:

- Definición conceptual: Área de afectación de la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, según los hallazgos endoscópicos e imagenológicos.
- Definición operacional: Afectación identificada por colonoscopia hasta área rectal (proctitis), hasta colon descendente (colitis izquierda) o extensión más allá de colon transverso (pancolitis) y afectación de la enfermedad identificada sólo en íleon, sólo en colon, en íleon y colon, o en tracto gastrointestinal superior

Año de diagnóstico de EII:

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta el diagnóstico de EII

- Definición operacional: Número de años cumplidos al momento de diagnóstico de EII

Año de inicio de biológico:

- Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde que se diagnosticó EII hasta que se indicó uso de terapia biológica
- Definición operacional: Número de años desde diagnóstico de EII hasta que se indicó terapia biológica.

Recibió cirugía:

- Definición conceptual: Procedimiento que implica manipulación de estructuras anatómicas con fin médico.
- Definición operacional: Procedimiento quirúrgico del tracto digestivo con fines terapéuticos requerido por afectación una EII

Manifestaciones extraintestinales:

- Definición conceptual: Forma en que se manifiesta una enfermedad de predominio gastrointestinal fuera del tracto digestivo
- Definición operacional: Descripción de manifestaciones en otros sistemas de la EII

Indicación de biológico:

- Definición conceptual: Motivo por el cual se inició terapia biológica al paciente

- Definición operacional: Corticodependencia: paciente al cual no se le puede retirar o reducir tratamiento con corticosteroides sin recaída de actividad de la enfermedad. Refractariedad a esteroides: Paciente que presenta actividad persistente a pesar de dosis óptima de inducción a remisión con esteroides. Cuadro severo: Paciente que presenta actividad severa como presentación inicial o en un brote de EII. Respuesta inadecuada: Paciente que presenta actividad leve o moderada persistente a pesar de tratamientos de primera línea

Biológicos previos:

- Definición conceptual: Nombre de medicamentos biológicos utilizados previamente al actual
- Definición operacional: Nombre del medicamento o medicamentos.

Uso de inmunosupresor:

- Definición conceptual: Medicamento con actividad inmunosupresora utilizado como coadyuvante al uso de terapia biológica.
- Definición operacional: Fármacos inmunosupresores o coadyuvantes para reducir actividad de la enfermedad o disminuir inmutolerancia a terapia biológica

PRO2 actual:

- Definición conceptual: Índice o puntaje para evaluación clínica o de síntomas de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn.
- Definición conceptual: Cantidad de puntos obtenidos según el puntaje PRO2.

Respuesta clínica:

- Definición conceptual: Mejoría de manifestaciones clínicas de una enfermedad de un paciente con EII luego de inicio de terapia biológica
- Definición operacional: Remisión clínica al tener 0 puntos en CU o <2 en dolor y <4 en evacuaciones para EC.

Proteína C reactiva actual:

- Definición conceptual: proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación.
- Definición operacional: Niveles de concentración de proteína C reactiva plasmáticos recientes.

Respuesta bioquímica:

- Definición conceptual: Disminución de valores bioquímicos relacionados con la actividad de una EII.
- Definición operacional: Normalización dentro de los valores predeterminados por el laboratorio para proteína C reactiva.

Puntaje endoscópico:

- Definición conceptual: Escala numérica que se evalúa al momento de realizar una endoscopia y colonoscopia indicativa del grado de actividad según los hallazgos macroscópicos.
- Definición operacional: Cantidad de puntos según puntaje SES-CD o Mayo endoscópico.

Respuesta endoscópica:

- Definición conceptual: Mejoría de hallazgos endoscópicos de un paciente con EII luego de inicio de terapia biológica.
- Definición operacional: Remisión endoscópica al tener <3 puntos de SES-CD para EC y 0 puntos de Mayo endoscópico para CU

Respuesta histológica

- Definición conceptual: Disminución de hallazgos indicativos de actividad histológica según biopsias endoscópicas de un paciente con EII.
- Definición operacional: Remisión histológica al tener normalización de los hallazgos histopatológicos o hallazgos inflamatorios no sugerentes de enfermedad activa.

Respuesta transmural:

- Definición conceptual: Mejoría o disminución de la severidad de los hallazgos transmurales observados por enterorresonancia magnética.

- Definición operacional: Ausencia de hallazgos anormales por enteroresonancia o mejoría de hallazgos previos como fístulas o estenosis.

MÉTODOS O PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Previa autorización por el comité de ética en investigación, comité local de investigación en salud y directivo de la unidad para la realización del proyecto, se realizó la recolección de datos a partir de los registros en el expediente clínico electrónico o impreso de aquellos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de la clínica de intestino del servicio de gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, incluyendo información clínica actual y pasada, así como resultados bioquímicos, imagenológicos, endoscópicos e histopatológicos históricos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De acuerdo con los objetivos del estudio, se reportaron las características clínicas y demográficas de la población en estudio utilizando estadística descriptiva. Las variables cuantitativas, se expresan en términos de media o mediana con sus correspondientes medidas de dispersión. Las variables cualitativas son expresadas como frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó el software Microsoft Excel de Office 2023 e IBM statistics SPSS versión 26 para la captura de la información y el análisis de la base de datos.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se realizó de acuerdo a lo establecido en:

- Manual de organización del Instituto Mexicano del Seguro Social. Artículo del Consejo de Salubridad General del 23 de diciembre de 1981, publicado en el Diario Oficial de la Federación del 25 de enero de 1982, que crea las comisiones de investigación y ética en los establecimientos donde se efectúa una investigación Biomédica.
- Informe de Belmont sobre los principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación, estableciendo el respeto por las personas (autonomía), beneficencia y justicia
- Plan Nacional de Desarrollo 1983-1988. Poder Ejecutivo Federal Parte II, apartados 7.4 y 8.12 parte III, apartado 10.2.
- De acuerdo al artículo 17 del Título de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México se garantiza que en esta investigación prevalecerá el criterio del respeto a la dignidad en la que el ser humano sea sujeto de estudio, con la protección de sus derechos y bienestar.
- Principios de la “Declaración de Helsinki”, donde se garantiza actuar en el mejor interés del paciente cuando brinde la atención médica” y promover y salvaguardar la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluyendo aquellos que se incluyen en la investigación médica.
- 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964.
- 29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975.
- 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983.
- 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989.

- 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Esta investigación se clasifica en la siguiente categoría: Investigación sin riesgo, puesto que no se realizó alguna intervención o modificación intencionada en las variables psicológicas y sociales de los participantes del estudio, al tratarse de un estudio observacional y retrospectivo, en el cual se recolectará la información mediante la revisión de expedientes clínicos. Se garantizó la confidencialidad mediante la preservación de los datos personales del paciente en la historia clínica, teniendo acceso esta información únicamente los investigadores que participen en el estudio. Se estableció que existe mayor beneficio que riesgo al no existir un daño físico, moral, psicológico, social, jurídico y financiero para los participantes del estudio, estableciendo como beneficio final la adquisición de conocimiento científico y beneficio social. Este protocolo y cualquier material que lo acompañe fue sometido por el investigador a un Comité de Ética e Investigación. La aprobación se obtuvo antes de iniciar el estudio y se documentó en una carta al investigador en la que se especificó la fecha en que se obtuvo dicha aprobación.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

RECURSOS HUMANOS: Participaron en el estudio médicos del servicio de gastroenterología.

RECURSOS FINANCIEROS: No se destinaron recursos financieros especiales para el estudio, ni se contó con empresa patrocinadora.

RECURSOS MATERIALES: Material bibliográfico recopilado, papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico, expedientes clínicos del IMSS.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 71 pacientes con diagnóstico de EII realizado por hallazgos clínicos, bioquímicos, endoscópicos, histológicos e imagenológicos, en seguimiento por la Clínica de Intestino del Departamento de Gastroenterología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que se encontraban bajo tratamiento con terapia biológica a base de anticuerpos monoclonales (**tabla 1**). De los 71 pacientes, 40 eran del sexo femenino (56%) y 31 de sexo masculino (44%), es decir una predominancia del sexo femenino frente al masculino a razón de 1:0.7 (**figura 1**). La edad de los pacientes fue de 21 a 84 años, con una media de 50 ± 15.4 años, estando el 60% de los pacientes entre 30-59 años (**figura 2**).

Tabla 1. Pacientes con EII bajo tratamiento biológico.

Característica	n (%)
Género	
Femenino	40 (56%)
Masculino	31 (44%)
Edad (años)	50 ± 15.4
Tipo de EII	
EC	41 (58%)
CU	30 (42%)
Biológico actual	
Adalimumab	34 (48%)

Infliximab	16 (22)
Golimumab	14 (20%)
Ustekinumab	4 (6%)
Certolizumab Pegol	3 (4%)

Figura 1. Distribución de la muestra según género.

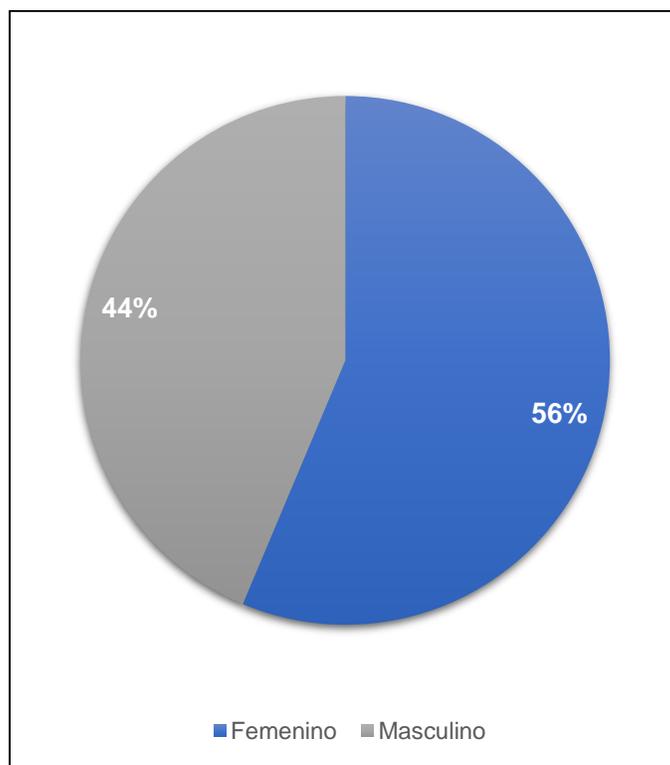
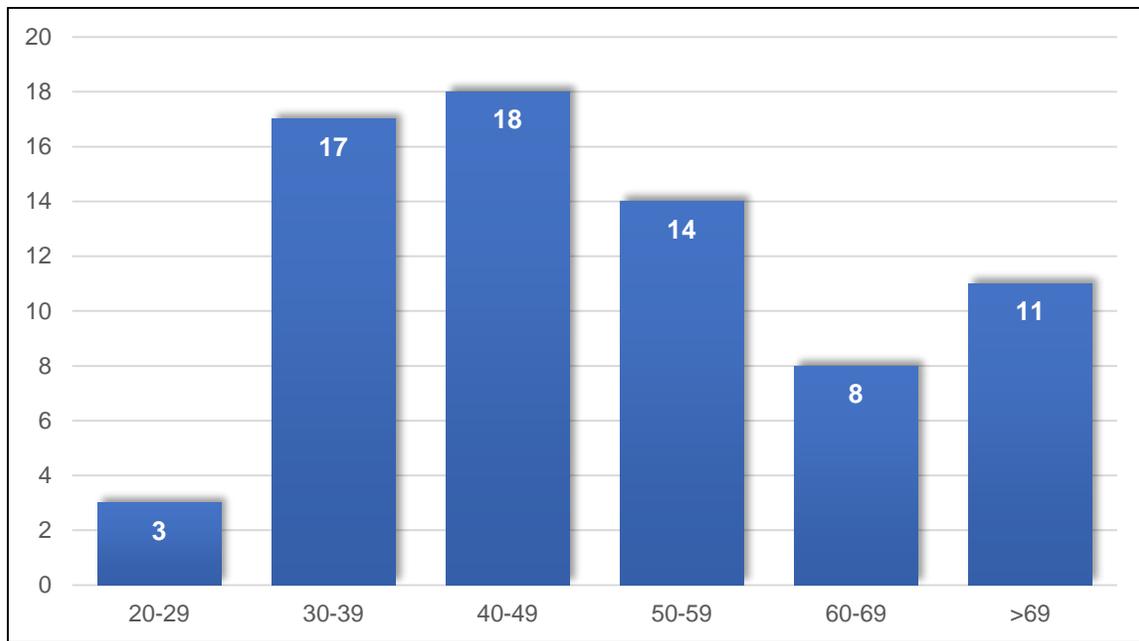


Figura 2. Distribución de la muestra según grupo etario.



Fue más frecuente la enfermedad de Crohn (57%) que la colitis ulcerosa (42%). De estos pacientes, 34 estaban bajo tratamiento con adalimumab, 16 con infliximab, 14 con golimumab, 4 con ustekinumab y 3 con certolizumab pegol (**figura 3**). De los pacientes con colitis ulcerativa, la extensión de la enfermedad fue proctitis en un 6%, colitis izquierda en un 23% y colitis extensa en un 70%. De los pacientes con enfermedad de Crohn, 7% tenían fenotipo inflamatorio, 21% fistulizante y 70% estenosante, con afectación gástrica en un 5%, yeyuno e íleon en un 12%, aislada en íleon en un 19%, íleo-cólica en un 49% y aislada en colon en un 15% (**tabla 2**).

Figura 3. Cantidad de pacientes según biológico indicado.

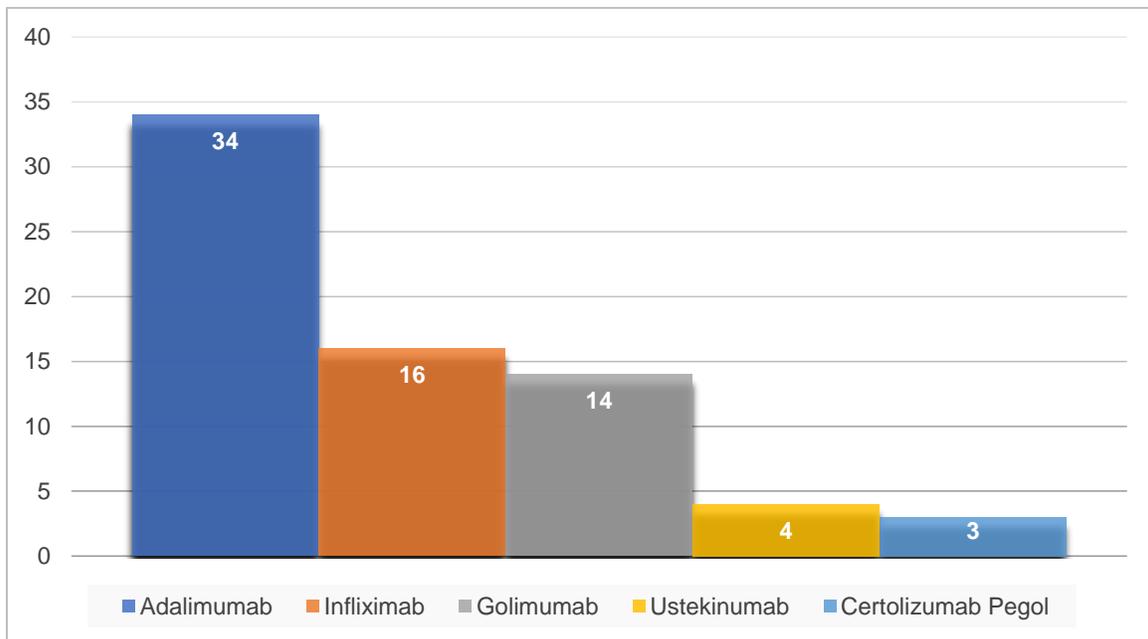


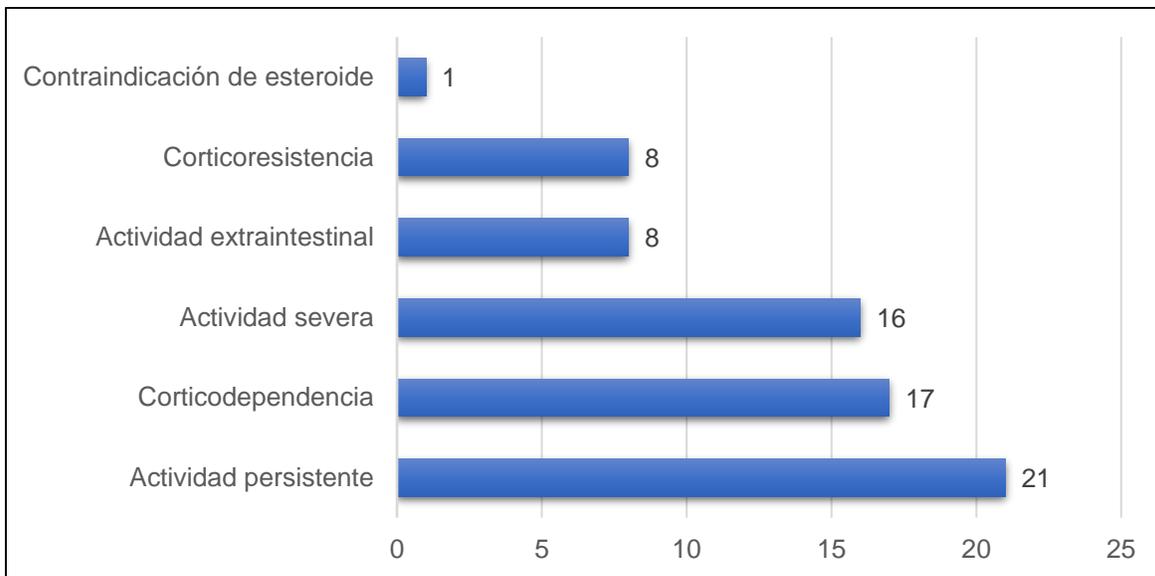
Tabla 2. Comportamiento y patrones de afectación de EII

Característica	n	%
Extensión de CU		
Proctitis	2	7
Colitis izquierda	7	23
Colitis extensa	21	70
Fenotipo EC		
Inflamatorio	3	3
Fistulizante	9	9
Estenosante	29	29
Afectación de EC		
Gástrica	2	2

Yeyuno e íleon	5	5
Íleon	8	19
Ileocólica	20	20
Colónica	6	6

En promedio, el año de diagnóstico de la EII en los pacientes fue en el 2013, y se inició terapia biológica en 2018, es decir que en promedio transcurrieron 4.8 ± 6.3 años hasta que los pacientes recibieron su primer medicamento biológico. De todos los pacientes con EC, el 56% requirieron algún tipo de cirugía intestinal por la enfermedad previo a su inicio de terapia biológica siendo en su mayoría por enfermedad estenosante, y sólo 1 paciente con colitis ulcerativa tuvo antecedente de colectomía total, con indicación de terapia biológica por presentar pouchitis y pioderma gangrenoso. Respecto a la indicación de uso de terapia biológica, la indicación más frecuente fue descrita como presencia de actividad persistente (30%), seguido de corticodependencia (24%), actividad severa (23%), actividad extraintestinal (11%), corticoresistencia (11%) y contraindicación para uso de esteroide (1%) (**figura 4**).

Figura 4. Indicación para el uso de terapia biológica.



En total, 25 pacientes (35%) tuvieron exposición previa a otro medicamento biológico, y 11 de ellos tuvieron antecedente de uso de más de 1 biológico, siendo la mayoría de estos exposición previa a infliximab y/o adalimumab (**figura 5**). El 51% de los pacientes tenía manejo con inosupresor, siendo el más frecuentemente utilizado la azatioprina (69%), seguido de metotrexate (28%) y 1 paciente con tacrolimus (**figura 6**). Se reportaron efectos adversos al uso de inmunosupresores en el 14% del total de los pacientes, siendo el más frecuente la mielotoxicidad por azatioprina.

Figura 5. Medicamento biológico usado previamente.

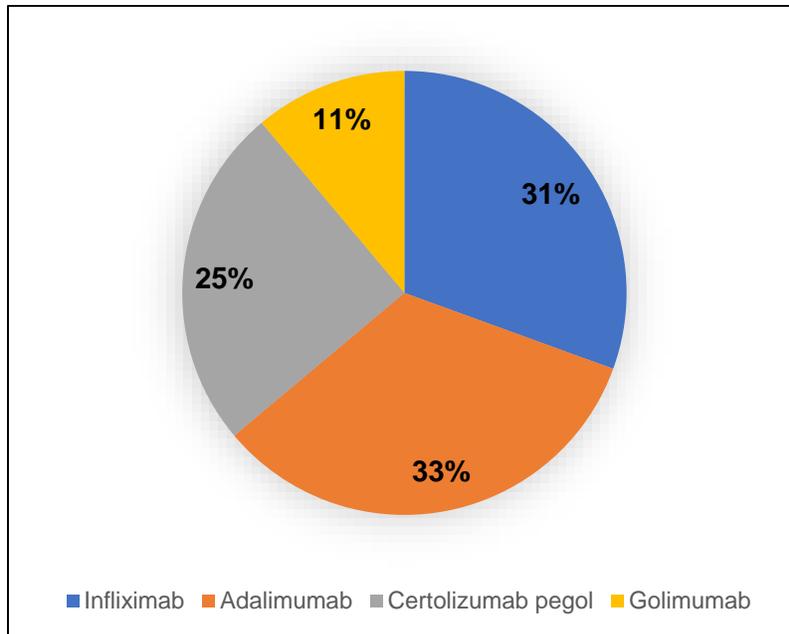
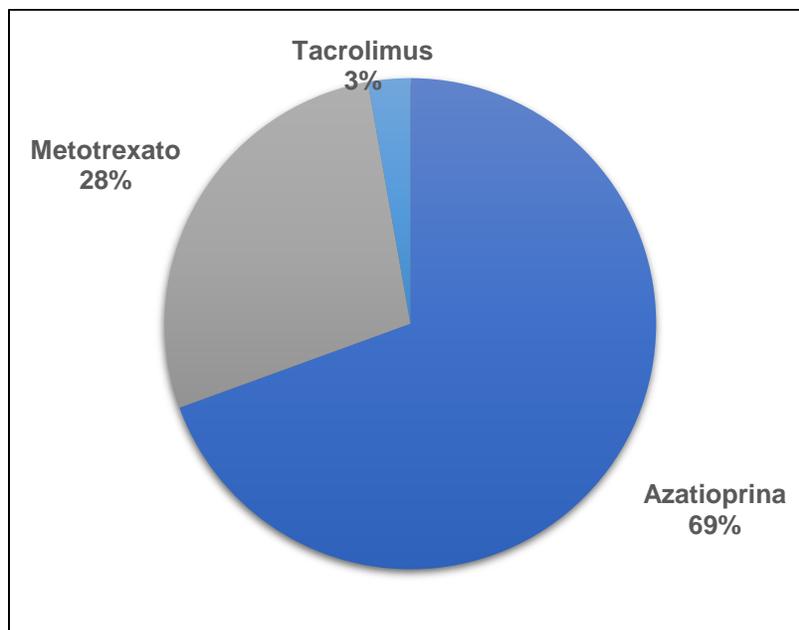


Figura 6. Uso concomitante de inmunosupresores.



Seguendo los criterios de guías internacionales para valorar estado de remisión o actividad de EII, se evaluó la respuesta clínica según PRO2, respuesta bioquímica

según proteína C reactiva o calprotectina, respuesta endoscópica según SES-CD para EC y Mayo endoscópico para CU, respuesta histológica según puntaje de Geboes, y respuesta transmural según los hallazgos por enterorresonancia o cápsula endoscópica. De todos los pacientes, 79% estaban bajo remisión clínica (El 76% tuvieron PRO2 de 0 puntos) en el y 65% en remisión bioquímica (proteína C reactiva en promedio de 0.6 ng/dL). De todos los pacientes con enfermedad de Crohn se identificó en el 39% respuesta o remisión transmural. En los pacientes con colitis ulcerativa se encontró respuesta o remisión endoscópica en el 32%. Sólo se identificó remisión histológica en el 12% de los pacientes que tenían resultado histopatológico reciente **(tabla 3)**.

Tabla 3. Respuesta a tratamiento biológico.

	n	%
Remisión clínica		
Sí	56	79
No	15	21
Remisión bioquímica		
Sí	46	65
No	25	35
Remisión o respuesta endoscópica		
Sí	11	20
No	45	80
Remisión o respuesta histológica		

Sí	4	12
No	29	88
Remisión o respuesta transmural		
Sí	15	39
No	23	61

DISCUSIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad con múltiples manifestaciones de predominio gastrointestinal que requiere un manejo individualizado para mejorar la respuesta global de un paciente.

En cuanto a los cambios recientes en la epidemiología de la EII, se ha observado un aumento en la incidencia y prevalencia en regiones que previamente tenían tasas bajas de la enfermedad, lo que sugiere la influencia de factores ambientales, genéticos y de estilo de vida en su desarrollo. Esto ha llevado a un mayor interés en la investigación de los mecanismos subyacentes y tratamientos emergentes.

Los anticuerpos monoclonales han emergido como un enfoque terapéutico prometedor para el tratamiento de la EII. Estos medicamentos están diseñados para atacar específicamente moléculas inflamatorias en el cuerpo, reduciendo la respuesta inmunológica que conduce a la inflamación intestinal. Los anticuerpos monoclonales han demostrado eficacia en el control de los síntomas, la inducción y mantenimiento de la remisión, así como en la reducción de la necesidad de cirugía en pacientes con EII.

El uso de anticuerpos monoclonales representa un avance significativo en la búsqueda de la meta terapéutica en la EII, ya que permiten un enfoque más específico y efectivo en el control de la inflamación y la mejora de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, es importante destacar que la elección del tratamiento debe basarse en la evaluación individualizada de cada paciente,

considerando factores como la gravedad de la enfermedad, las preferencias del paciente y posibles efectos secundarios.

CONCLUSIÓN

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo seguimiento en la Clínica de Intestino de un centro de tercer nivel y con tratamiento biológico se observó que se han cumplido las metas a corto y mediano plazo según las guías internacionales, principalmente remisión clínica y bioquímica, por lo que es necesario continuar su seguimiento para mejorar su calidad de vida y evitar complicaciones a largo plazo.

REFERENCIAS

- 1- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J 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.
- 2- Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2652-2664.
- 3- GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(1): 17-30.
- 4- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol Mex.* 2020; 85(3): 246-256.
- 5- Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA.* 2021; 325(1): 69-80.
- 6- T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 74.
- 7- Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D, et al A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration. *Public Health Rev.* 2021; 42:1603990.
- 8- Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol.* 2015; 6:551.

- 9- Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 22.
- 10- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al; European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(6): 649-670.
- 11- Rogler G, Singh A, Kavanaugh A et al. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021; 161(4): 1118-1132.
- 12- Cai Z, Wang S, Li J. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review. *Front Med*. 2021; 8:765474.
- 13- Moreno LO, Fernández-Tomé S, Abalo R. Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Complex Mix of Mechanisms and Actions. *Biologics*. 2021. 1(2), 189–210.
- 14- Cheifetz AS, Feuerstein JD. *Treatment of Inflammatory Bowel Disease with Biologics*. Springer International Publishing. 2018.
- 15- Rehman M, Cancarevic I, Iskander B et al. Biologics Targeting in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: A Conundrum. *Cureus*. 2020; 12(9): e10621.
- 16- Ordás I, Mould DR, Feagan BG, et al. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91(4): 635-46.

ANEXOS



Fecha: 09/JUNIO/2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) NOMBRE
- b) NÚMERO DE SEGURIDAD SOCIAL
- c) EDAD
- d) GÉNERO
- e) TIPO DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
- f) FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD
- g) EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD
- h) AÑO DE DIAGNÓSTICO
- i) TIEMPO DE TRATAMIENTO
- j) TRATAMIENTO BIOLÓGICO PREVIO
- k) TRATAMIENTO BIOLÓGICO ACTUAL
- l) TRATAMIENTO CONCOMITANTE
- m) ENFERMEDADES CONCOMITANTES
- n) GRADO CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y ENDOSCÓPICO DE ACTIVIDAD

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.





GOBIERNO DE
MÉXICO



La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI** cuyo propósito es la realización de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA

Categoría contractual: MÉDICO DE BASE DE GASTROENTEROLOGÍA

Investigador(a) Responsable: DR. ARTURO MAYORAL ZAVALA



Hoja de recolección de datos



CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN TRATAMIENTO CON TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

Nombre: _____ NSS: _____

Edad: _____ Género: _____

Tipo de EII: CU _____ EC _____

Extensión CU: _____

Fenotipo EC: _____ Extensión EC: _____

Año de diagnóstico: _____

Tiempo hasta inicio de biológico: _____

Recibió cirugía previamente: _____

Manifestaciones extraintestinales: _____

Biológicos previos: _____

Uso de inmunosupresores: _____

Síntomas actuales: (Dolor, frecuencia de evacuaciones, presencia de sangre): _____

PCR o calprotectina actual: _____ Respuesta bioquímica? _____

Puntaje endoscopia: _____ Respuesta endoscópica?: _____

Aspecto histológico: _____ Respuesta histológica?: _____

Respuesta transmural: _____