

Consenso mexicano sobre el uso de agentes anti-TNF- α en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Yamamoto-Furusho JK,¹ Bosques-Padilla F.²

A nombre del grupo mexicano de Consenso del uso de agentes anti-TNF- α en EII

1 Clínica de Enfermedad inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F.

2 Hospital Universitario Dr. José E. González, Facultad de Medicina. UANL. Monterrey N.L.

Correspondencia: Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Tlalpan, C.P. 14000. México, D.F. Teléfono: 55 5573-3418 Fax: 55 5655-0942. *Correo electrónico:* kazuofurusho@hotmail.com

Resumen

Antecedentes: La enfermedad inflamatoria intestinal es un proceso crónico que actualmente no tiene un tratamiento curativo. Los diferentes manejos están enfocados a obtener la remisión clínica en el brote agudo, a mantener dicha remisión y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Recientemente han aparecido nuevos fármacos como los anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral alfa, los cuales bloquean la acción de dicha citocina proinflamatoria.

Objetivo: Establecer el primer consenso mexicano sobre el uso de agentes anti factor de necrosis tumoral alfa en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Material y métodos: Se invitaron a participar en el evento a especialistas en Gastroenterología y Coloproctología de la República Mexicana. El consenso se dividió en 7 módulos, con 53 enunciados. Se aplicó el método de panel Delphi, para ello se enviaron las preguntas previo a la reunión a todos los participantes para que fueran revisadas y validadas. Durante la reunión se analizaron ensayos clínicos para determinar el nivel de evidencia clínica. Posterior a ello se discutieron todas las variables y se llegó al consenso de los enunciados.

Abstract

Background: *Inflammatory bowel disease is a chronic and relapsing disorder without any curative medical treatment. Different drugs have been focused to get clinical remission during the flare, maintenance of remission and improving the quality of life of inflammatory bowel disease patients. Recently, new therapeutic agents blocking the tumoral necrosis factor alfa, a pro-inflammatory cytokine have been approved for the use in these kind of patients.*

Objective: *To establish the first Mexican Consensus for the use of anti tumoral necrosis factor alfa agents in the treatment of patients with inflammatory bowel disease.*

Material and methods: *A group of gastroenterologist and colorectal surgeons from different regions of the country were invited to attend to this meeting. The consensus was divided in 7 sections and a total of 53 items were evaluated for all participants. The Delphi system was used in this consensus and several clinical trials were considered in order to provide recommendations according to evidence based medicine. Finally, conclusions were obtained after discussing all items.*

Results: *This is the first mexican Consensus that provides the recommendations about the use of*

Resultados: Es el primer consenso mexicano en donde se establecen las recomendaciones para el uso de agentes anti factor de necrosis tumoral alfa en el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Conclusiones: Es importante conocer a profundidad las indicaciones y contraindicaciones de los agentes anti factor de necrosis tumoral alfa, los parámetros de eficacia clínica e identificar a los que tienen una mejor respuesta terapéutica, las medidas para prevenir y tratar la inmunogenicidad por estos agentes biológicos, la eficacia de los diferentes tratamientos anti factor de necrosis tumoral alfa, su toxicidad y los requisitos para considerarlos como de primera línea (protocolo descendente).

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, factor de necrosis tumoral alfa, consenso, México.

anti tumoral necrosis factor alfa agents in infl ammatory bowel disease patients

Conclusions: *It is important to have a deep knowledge about the anti tumoral necrosis factor alfa in the following conditions: indications and contraindications; parameters of clinical efficacy; predicting factors of medical treatment response; strategies for preventing and treating immunogenicity; efficacy and safety as well as the clinical factors for using these agents as first line of therapy (top-down).*

Key words: *infl ammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, tumoral necrosis factor alfa, consensus, Mexico.*

Introducción

En 2008, la Asociación Mexicana de Gastroenterología convocó a un grupo de gastroenterólogos y coloproctólogos mexicanos a participar en el primer Consenso mexicano sobre el uso de agentes anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) para el tratamiento de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Esta reunión representa el primer consenso acerca de la terapia biológica en México, su importancia radica en la relevancia y el impacto que tienen en la actualidad este tipo de fármacos en varias enfermedades de los seres humanos, debido a su alta especificidad, en particular en la EII, donde los avances habían sido escasos y el impacto en la morbi-mortalidad es elevado. Los firmantes de este consenso de terapia biológica consideramos que este tipo de fármacos deben estar en manos de los especialistas y subespecialistas mexicanos, en este caso, de los gastroenterólogos y coloproctólogos, con el aval y el auspicio de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, refrendando su papel como promotor del desarrollo académico en nuestro país.

Esta reunión tuvo como objetivo principal, desarrollar y publicar las bases y lineamientos

dirigidos al uso correcto de los agentes anti-TNF- α disponibles en nuestro medio para el tratamiento de la EII. El objetivo secundario, sin restar importancia, fue el integrar un grupo multidisciplinario de expertos en el estudio y uso racional de estos agentes en el tratamiento de la EII, lo cual redundará en la difusión y publicación de los resultados, a manera de guías basadas en evidencias clínicas. El último objetivo, consistió en la difusión y publicación de este consenso.

La enfermedad inflamatoria intestinal y su tratamiento con agentes anti-TNF- α

La EII es un proceso crónico que puede afectar al colon (colitis ulcerosa crónica idiopática -CUCI-) o a cualquier parte del aparato gastrointestinal (enfermedad de Crohn) que en la actualidad no tiene un tratamiento curativo. En su evolución natural se presentan episodios de reactivación sintomática con periodos de inactividad. Su curso crónico y recidivante se explica por la pérdida de la tolerancia, a un deficiente funcionamiento inmune o a una alteración en la permeabilidad de la barrera mucosa. Los diferentes tratamientos están

enfocados a obtener la remisión clínica en el brote agudo, a mantener dicha remisión en el máximo tiempo posible con los menores efectos secundarios, conservar un estado nutricional adecuado y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La mayoría de las veces, sobre todo en la enfermedad de Crohn (EC), no hay remisión histológica y en general no se logra prevenir la necesidad de una cirugía a largo plazo ni tampoco reducir el riesgo de una degeneración maligna. El mejor conocimiento de los mecanismos por los que se produce la inflamación crónica y la elevada frecuencia de los efectos secundarios asociados al uso de corticoesteroides por largo tiempo, los que además no han demostrado ser útiles en mantener la remisión del cuadro, han llevado a la búsqueda de nuevos tratamientos que se puedan aplicar a grupos específicos de pacientes con enfermedad agresiva. En el manejo farmacológico de la EII, algunas de las aportaciones más importantes han sido las modificaciones en la estructura química de las drogas, que aumentan la efectividad y disminuyen los efectos secundarios (la evolución desde la hidrocortisona a la budesonida y de la sulfazalazina a los diferentes derivados del ácido 5-aminosalicílico) y a una mejor comprensión de los parámetros farmacocinéticos (como ocurre con la azatioprina y la 6-mercaptopurina). A pesar de estos avances, una de las principales razones para continuar en el desarrollo de nuevos tratamientos, estriba en que los fármacos actuales necesitan de tiempos prolongados para alcanzar su máxima efectividad y cuando la consiguen, esta es sólo parcial.

Los factores anteriores y la mejor comprensión de los mecanismos inmunológicos que regulan la inflamación, han hecho que se desarrollen agentes terapéuticos que por su mecanismo de acción son denominados biológicos. Estos nuevos fármacos tratan de bloquear de forma selectiva la respuesta inmune excesiva que resulta dañina para la mucosa, usando anticuerpos monoclonales anti-TNF- α o nuevos tratamientos que inhiben la respuesta de los linfocitos Th1. Estos nuevos agentes terapéuticos representan un avance muy importante en el manejo de la EC, inicialmente se utilizaron de manera eficaz en las formas fistulizantes y actualmente son usadas en otras formas complicadas de la enfermedad, como la cortico-dependencia y la cortico-resistencia. Así mismo, se ha publicado su valor en pacientes con CUCI de intensidad moderada y grave. No obstante, es indispensable precisar

que el uso de estos tratamientos biológicos resulta costoso y, al igual que los tratamientos tradicionales, tampoco son curativos.

Por todo lo anterior, es necesario establecer las bases y reforzar los conocimientos para la indicación apropiada de agentes biológicos (anti-TNF- α) dirigidos de manera específica a pacientes con CUCI y EC en nuestro país. Se han observado cambios importantes en la epidemiología y el curso clínico de la enfermedad en los últimos años, sobre todo en pacientes que cursan con un cuadro clínico severo, caracterizado primordialmente por la refractariedad al tratamiento convencional, dependencia a esteroides e intolerancia a los fármacos convencionales. Por lo tanto, es importante poder identificar aquellos pacientes que requieren de manera temprana este tipo de tratamiento con el fin de modificar el curso de la enfermedad y las complicaciones de la misma. Además, es necesario estar conscientes de los cuidados que se deben proporcionar a los pacientes que reciben tratamiento con agentes anti-TNF- α , como la detección temprana de procesos infecciosos oportunistas, primordialmente la tuberculosis, que tiene una alta prevalencia en nuestro país comparado con los países desarrollados.

Metodología de trabajo desarrollada

Los panelistas fueron invitados de acuerdo a su trayectoria y experiencia en el manejo de este tipo de pacientes, se convocó a especialistas de toda la República Mexicana de las áreas de Gastroenterología y Coloproctología.

El consenso fue dividido en siete módulos, divididos en 53 enunciados, con 22 participantes, incluyendo a los ponentes de cada uno de los módulos:

Módulo I. Indicaciones y contraindicaciones del uso de terapia anti-TNF- α en pacientes con EII.

Módulo II. Parámetros de eficacia considerados apropiados al evaluar la respuesta al tratamiento biológico de los pacientes con EII (CUCI y enfermedad de Crohn).

Módulo III. Parámetros que predicen una mejor respuesta al tratamiento con agentes biológicos.

Tabla 1.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

Ia	La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio
A	Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib
B	Recoge los niveles de evidencia científica IIa, IIb y III
C	Recoge el nivel de evidencia IV

Fuente: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.

Módulo IV. Medidas para prevenir y tratar la inmunogenicidad inducida por agentes biológicos.

Módulo V. Eficacias comparativas de los agentes anti-TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn.

Módulo VI. Grado de toxicidad o riesgo de los agentes biológicos empleados actualmente en la EII.

Módulo VII. Criterios para considerar a los agentes biológicos como fármacos de primera línea o de uso temprano en el tratamiento (*top-down*).

La dinámica de trabajo consistió en la aplicación del sistema o panel Delphi, para ello se realizó la elaboración de un grupo de preguntas, enviadas con anticipación a los participantes, las respuestas se basaron en la experiencia clínica de los especialistas y los artículos relacionados con evidencia científica en el tema. Durante la reunión, se proporcionaron los estudios clínicos, dando énfasis al nivel de evidencia clínica de los resultados del estudio (**Tabla 1**), relacionados con cada una de las preguntas y luego se llevó a cabo la discusión.

El nivel o grado de evidencia clínica es un sistema jerarquizado, basado en la metodología y el análisis de los resultados de los estudios de investigación, que ayuda a los profesionales de la sa-

lud a valorar la fortaleza o solidez de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una estrategia terapéutica. En función del rigor científico del diseño de los estudios, pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales se establecen recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento o intervención sanitaria. Aunque existen diferentes escalas de graduación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

Para aceptar o rechazar una recomendación, se tomó en cuenta que al menos un 60% de los asistentes coincidieran en la propuesta para considerar que había consenso, sin embargo, la mayoría de los puntos tuvieron una aprobación cercana al 100%.

Después de la reunión, se elaboró un borrador con todas las recomendaciones que los coordinadores propusieron. El resultado de las conclusiones del grupo se presenta como el “Consenso mexicano sobre el uso de agentes anti-TNF- α en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal”, donde se precisan las bases del tratamiento con agentes biológicos para el tratamiento de EII.

Asimismo, el grupo de consenso recomendó que la prescripción y uso de estos medicamentos sea responsabilidad de los médicos especialistas en el campo, con conocimiento amplio en la EII y

farmacodinamia de los medicamentos anti-TNF- α , dados los inherentes riesgos que conlleva su administración.

Módulo I. Indicaciones y contraindicaciones del uso de terapia anti-TNF- α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Coordinador: Dr. Jesús K. Yamamoto-Furusho

Infliximab es un anticuerpo quimérico compuesto de origen humano en 75% y murino en 25%. Está indicado en pacientes con ambas enfermedades, EC y CUCI moderadas a graves que no responden al tratamiento convencional demostrado en los estudios ACT1, ACT2 en CUCI así como CLASSIC I y 2 en EC, los cuales son ensayos clínicos controlados con nivel de evidencia A.¹⁻³ Este medicamento está indicado en pacientes con cicatrización de la mucosa (nivel de evidencia B), así como en el mantenimiento de la respuesta clínica (evidencia A). La respuesta inicial se presenta en las dos terceras partes de los pacientes. El infliximab también disminuye el número de hospitalizaciones (evidencia C) y permite el cierre de fístulas (Nivel de evidencia A), signos que indican un curso más agresivo. Este tipo de fármacos se ha indicado en el manejo de fístulas enterocutáneas o rectovaginales (Evidencia C). Todos los ensayos controlados sugieren que se eviten los esteroides (Nivel de evidencia B). A los 5 años, el 100% de los pacientes esteroide-dependientes pueden llegar a suspender el uso de esteroides y continuar con infliximab (Nivel de evidencia B). Con respecto a las manifestaciones extra intestinales se ha demostrado utilidad del infliximab en: espondiloartropatía (Nivel de evidencia A), pioderma gangrenoso (Nivel de evidencia B), artritis (Nivel de evidencia C), y uveítis (Nivel de evidencia C).

El adalimumab es otra variante de anticuerpo monoclonal humano de origen biológico, está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn, ha demostrado ser efectivo en pacientes con actividad de moderada a grave, falla del tratamiento convencional (mesalazina, esteroides y azatioprina o 6-mercaptopurina) y ayuda en el mantenimiento de la remisión del cuadro clínico

(nivel de evidencia A) tal como se ha mostrado en el estudio CHARM.⁴ Está indicado también en pacientes con intolerancia o pérdida de la respuesta al infliximab (Estudio GAIN), ubicándolo como un agente anti-TNF- α de segunda línea.⁴ Está indicado también en fístulas perianales con falla al tratamiento convencional (Nivel de evidencia C). En un subgrupo de pacientes, se observó que no requiere de esteroides en grandes cantidades (Nivel de evidencia B), en pacientes con espondiloartropatía también ha demostrado ser útil (Nivel de evidencia A).

El certulizumab pegol, es otro anticuerpo monoclonal anti-TNF- α , con componentes de origen humano en 95% y murino en 5%, unido a una molécula de polietilenglicol. Fue aprobado por la *Food & Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en aquellos pacientes con actividad de moderada a grave con falla al tratamiento convencional (Nivel de Evidencia A). El estudio PRECISE II demostró mantenimiento de la respuesta clínica (nivel de evidencia A). También está recomendado en pacientes con pérdida a la respuesta al infliximab (Nivel de evidencia B). A la fecha, se desconoce si es de utilidad en pacientes que no han fallado a dos agentes anti-TNF- α .

Las contraindicaciones involucran pacientes con hipersensibilidad, infección por tuberculosis (TB) activa no tratada, trastorno desmielinizante, insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) moderada o grave, diagnóstico reciente de cáncer y antecedentes de reacciones post-infusión graves. Se comenta que los pacientes con PPD positiva requieren tratamiento con isoniacida a dosis de 300 mg al día por lo menos durante 6 meses.⁵

Conclusiones

1. Los anti-TNF- α son de gran utilidad en pacientes con EC fistulizante
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
2. Los anti-TNF- α están indicados en EC moderada a grave que no responde al tratamiento convencional
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
3. Los anti-TNF- α están indicados en pacientes con EC que son intolerantes al tratamiento convencional y dependientes de esteroides
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
4. Infliximab es el único anti-TNF- α indicado en CUCI con actividad moderada a grave

que son refractarios o intolerantes al tratamiento convencional

Nivel de evidencia 1, recomendación grado A

5. Infliximab es uno de los fármacos de segunda línea para brotes agudos graves por CUCI, refractarios a esteroides intravenosos
Nivel de evidencia 2, recomendación grado B
6. Infliximab permite la reducción y/o suspensión de esteroides en pacientes con EII
Nivel de evidencia 2, recomendación grado B
7. Los anti-TNF- α han demostrado ser de utilidad en algunas manifestaciones extra-intestinales como son la espondilitis anquilosante (**Nivel de evidencia 1, recomendación grado A**), pioderma gangrenoso (**Nivel de evidencia 2, recomendación grado B**), uveítis (**Nivel de evidencia 3, recomendación grado C**), artropatía (**Nivel de evidencia 3, recomendación grado C**)
8. Los anti-TNF- α están contraindicados en las siguientes condiciones: infecciones activas, tuberculosis latente no tratada, enfermedad desmielinizante, insuficiencia cardíaca avanzada, historia o diagnóstico de cáncer
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
9. Las reacciones leves no son una contraindicación para el uso de agentes anti-TNF- α
Nivel de evidencia 2, recomendación grado B

Módulo II. Parámetros de eficacia considerados apropiados al evaluar la respuesta al tratamiento biológico de los pacientes con EII (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)

Coordinador: Dr. Francisco Bosques-Padilla

El índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI), se desarrolló como una herramienta de investigación. Esta escala permite cuantificar los síntomas de los pacientes; fue desarrollada por Best W.R. y sus colegas de Illinois (Chicago, EU) en el año de 1976 y es una escala ampliamente usada en estudios farmacológicos. Está compuesta de ocho factores tanto clínicos como de laboratorio a los que se les asigna un peso específico. A estos componentes se les agrega un punto para la presencia de alguna complicación. La remisión de

la enfermedad de Crohn se define si el CAI es menor de 150 puntos. En otros estudios se considera que se presenta una respuesta satisfactoria cuando se observa una reducción de 70 puntos con respecto al valor basal. Este es un índice muy utilizado y considerado muchas veces como el estándar de oro. Se han señalado como debilidades de esta prueba el hecho de que no incorpora la evaluación de la calidad de vida, la presencia de lesiones endoscópicas o de signos sistémicos, no obstante, se observa que correlaciona bien con la pérdida de proteínas en el intestino.^{6,7}

Recientemente se ha incorporado en el estudio de la actividad de la EII la medición de los niveles de proteína C reactiva en suero, la que muestra una correlación muy satisfactoria con el CAI. Algunos investigadores han observado que los niveles de la proteína C reactiva tienen utilidad diagnóstica cuando se le compara con índices complejos como el índice van Hees, registrando un valor predictivo positivo de 78% y una especificidad del 88%.⁸

Un aspecto que ha cobrado relevancia con respecto a la evolución clínica y a la ocurrencia de complicaciones en un paciente, es el relacionado con la presencia de lesiones en la mucosa, lo que ha llevado a considerar la evaluación endoscópica, orientada a demostrar la cicatrización de la mucosa. Se han propuesto para ello diferentes escalas como el CDEIS (SES-CD), de las siglas en inglés *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*, que a pesar de ser confiable y reproducible, consume tiempo y la aplicación de este índice requiere transformarlo a una escala análoga, por lo que resulta complejo. El SES-CD es una medición reproducible y más rápida de calcular. Esta escala considera la presencia de úlceras, la magnitud de la superficie afectada, la presencia de estenosis y el número de segmentos afectados. Finalmente la escala de Rutgeerts, considerada como el estándar de referencia para evaluar la recurrencia después de la cirugía y útil para definir la presencia de enfermedad ileal, se basa en el número de aftas localizadas en el segmento intestinal adyacente a la resección intestinal.

El uso de índices endoscópicos para evaluar la condición de la mucosa en la EC posee algunos problemas adicionales:

- La endoscopia es un procedimiento invasivo
- Consume tiempo
- Es costosa

- Es inadecuada para su uso frecuente en la práctica diaria, así como en los ensayos clínicos

Además, no se han definido los valores de cortes útiles y válidos que permitan evaluar la respuesta o la remisión al tratamiento médico.⁹

Con respecto a la colitis ulcerativa, se han desarrollado múltiples escalas para estimar la gravedad del padecimiento, sin embargo, no existe un consenso acerca de cuál es la más adecuada.¹⁰ A la fecha se han desarrollado 13 sistemas de evaluación, de los cuales ninguno es considerado completamente satisfactorio. La escala más popular es la propuesta por la Clínica Mayo. Este instrumento tiene ventajas y desventajas, como se ilustra en el estudio clínico denominado ACCENT, ya que con la misma escala pero usando tres diferentes definiciones de remisión, tenemos que la tasa de respuesta observada varía más del doble. En el escenario de un paciente con CUCI grave, se ha propuesto una escala para definir una mala respuesta a la terapia esteroide, evitando de esa forma posponer la decisión de una colectomía, pudiendo indicarla en forma más temprana. Este índice, denominado de Oxford, incorpora el número de evacuaciones (> 8 por día) y el nivel de proteína C reactiva (> 45 mg/l), evaluados después de tres días de manejo intensivo.¹¹

En el paciente con CUCI nos atrevemos a comentar que en la actualidad no existe un índice que evalúe que la gravedad de la enfermedad sea confiable, fácil, rápida y que se pueda utilizar a gran escala.

Conclusiones

1. El sistema de puntuación de la Clínica Mayo evalúa para CUCI: frecuencia de evacuaciones, sangrado rectal, hallazgos endoscópicos y evaluación global del médico. El grupo del Consenso recomienda su uso para evaluar la respuesta al tratamiento
Nivel de evidencia 1 y recomendación grado A
2. El índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI) consiste en 8 criterios: número de evacuaciones líquidas por día, dolor abdominal, sensación de bienestar, manifestaciones extraintestinales, uso de anti-diarreicos, masa abdominal, hematócrito y peso corporal. Es muy complejo para calcular en la práctica diaria por lo que su

uso está más orientado a la investigación

Nivel de evidencia 1 y recomendación grado A

3. La remisión del cuadro clínico se determina cuando el valor del CDAI es < 150 puntos; una respuesta total se define por una reducción de ≥ 100 puntos y una respuesta parcial si se reduce al menos 70 puntos. El objetivo final es que la remisión sea lo más prolongada posible
Nivel de evidencia B y recomendación grado 2

4. La proteína C reactiva (PCR) cuantitativa es un factor pronóstico independiente de respuesta al tratamiento
Nivel de evidencia 1 y recomendación grado A

5. Otros índices como el *Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*, *Simplified Endoscopic Index* y la escala de Rutgeerts, son difíciles de reproducir y aplicar en la práctica clínica, además de que existe una variabilidad significativa en la interpretación de los hallazgos endoscópicos
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B

Parámetros de eficacia en colitis ulcerosa crónica idiopática

1. En la evaluación de un paciente con CUCI grave los parámetros de eficacia del tratamiento son: la frecuencia de colectomía, hallazgos endoscópicos y los índices de actividad de la enfermedad
Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B

2. Para decidir la falla temprana a esteroides en un brote agudo grave se utiliza el Índice de Oxford cuyos parámetros son: un valor de la PCR >45 mg/L y/o más de 8 evacuaciones con sangre por día. Estos hallazgos al tercer día predicen la presencia de una mayor tasa de colectomía
Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B

Módulo III. Parámetros que predicen una mejor respuesta al tratamiento con agentes biológicos

Coordinador: Dr. Mauricio de Ariño

A pesar de que la terapia biológica representa un gran avance en el cuidado de los pacientes con EII,

se observa que hasta un 30 % de los casos manejados con este tipo de fármacos son refractarios al tratamiento. La ocurrencia de efectos adversos, el costo y el número creciente de surgimiento de estos fármacos, nos lleva a tratar de identificar factores de predicción de respuesta que permitan a los clínicos aplicar estos agentes biológicos a los pacientes indicados, con más probabilidades de beneficio. Los investigadores han explorado la relación entre características epidemiológicas, clínicas y fisiopatológicas y la respuesta a la terapia biológica. Por el hecho de que el infliximab fue el primer agente biológico aprobado para utilizarlo en la EII y su indicación inicial fue en la EC, la mayoría de la información disponible proviene de este tipo de pacientes. La información disponible en la CU es aún prematura y es un área de investigación intensa. Los predictores de respuesta son: clínicos, genéticos, bioquímicos, serológicos e inmunológicos. Entre los predictores clínicos, una serie de estudios han mostrado que los pacientes con enfermedad de corta duración tienen una mejor tasa de respuesta.¹²⁻¹⁴ En los pacientes con EC, la conducta clínica también correlaciona con la tasa de respuesta. Aquellos pacientes con enfermedad colónica, enfermedad no estenosante o enfermedad menos agresiva, son los que mejor responden al infliximab.^{15,16} Las diferencias en la tasa de respuesta pueden ser sustanciales. El uso de medicamentos previos o concurrentes puede afectar la respuesta. Por ejemplo, se ha demostrado que el beneficio del infliximab puede mejorar con el uso concurrente con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide.¹⁷ De manera similar, en otros estudios de cohorte se ha mostrado que la coadministración de inmunosupresores mejora el efecto de los fármacos biológicos.¹⁸⁻²⁰ El mecanismo de este efecto, sin embargo, es poco claro. Se considera que la acción sinérgica de estos medicamentos en la enfermedad subyacente puede afectar su eficacia. Además, la inmunosupresión puede controlar el desarrollo de inmunogenicidad, lo que aumenta el efecto de los medicamentos biológicos. Recientemente se presentaron los resultados del estudio SONIC, el que reveló que la combinación de infliximab con azatioprina mejora la tasa de cicatrización de la mucosa y la respuesta, permitiendo incluso suspender la necesidad de usar esteroides.²¹ De igual importancia, a la fecha, no existe evidencia que muestre que esta combinación aumente la frecuencia de infecciones oportunistas o neoplasias. La exposición previa a medicamentos

anti-TNF disminuye la respuesta absoluta pero no “descarta” la respuesta a otro medicamento de la misma clase. No parece haber un efecto inmunogénico “cruzado” entre infliximab, adalimumab y certulizumab pegol en estudios de tipo abierto o en los ensayos PRECISE, CHARM, o GAIN; sin embargo, la tasa de respuesta observada en estos estudios fue menor en los pacientes previamente expuestos a un fármaco biológico vs el grupo virgen. Una serie de factores genéticos se han asociado con conductas fenotípicas distintas en pacientes con EC, y se han hecho intentos para asociar estos factores con la respuesta terapéutica, sin embargo, no han surgido asociaciones definitivas. Entre los marcadores inflamatorios, sólo la proteína C reactiva elevada ha sido consistentemente relacionada con la tasa de respuesta.²²⁻²⁴

Conclusiones

1. Los factores que predicen mejor respuesta clínica con los agentes anti-TNF- α en los pacientes con EC incluyen: una enfermedad de corta evolución, localización colónica y patrón clínico no estenosante (inflamatorio)
Nivel de evidencia 3, recomendación grado B
2. El uso concomitante de infliximab con inmunomoduladores (azatioprina y 6-MP) tiene un efecto sinérgico positivo en pacientes vírgenes a tratamiento con este tipo de fármacos
Nivel de evidencia 2, recomendación grado B
3. Mejora el control del padecimiento y disminuye el desarrollo de inmunogenicidad al medicamento, mejorando su efecto
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
4. Se deberá evaluar el riesgo-beneficio de esta combinación en pacientes varones menores de 20 años por el desarrollo de linfoma hepato-esplénico
Nivel de Evidencia 4, recomendación grado C
5. La exposición previa a un tratamiento con anti-TNF- α disminuye la tasa de respuesta absoluta pero no excluye la respuesta a otro fármaco anti-TNF- α . Tampoco parece haber un efecto cruzado inmunogénico entre infliximab, adalimumab y certulizumab pegol
Nivel de evidencia 2, recomendación grado B
6. La proteína C reactiva elevada es el marcador bioquímico que mejor predice la respuesta a tratamiento anti-TNF- α
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A

Módulo IV. Medidas para prevenir y tratar la inmunogenicidad inducida por agentes biológicos

Coordinador: Dr. José Luis Rocha

Los agentes anti-TNF- α tales como el infliximab, adalimumab y certalizumab son anticuerpos que pueden inducir inmunogenicidad (producción de anticuerpos contra los agentes anti-TNF) lo cual puede impactar en la eficacia y seguridad de las terapias biológicas. Variables como factores intrínsecos del individuo (patrón de la enfermedad, estado inmunológico, polimorfismos genéticos), características y vía administración del fármaco (dosis, interacciones, número de exposiciones) influyen en la presencia de inmunogenicidad.²⁵ Las reacciones alérgicas pueden ocurrir por la naturaleza xenogénica del anticuerpo monoclonal, por activación de células antiinflamatorias, por supresión de funciones inflamatorias.

Las reacciones a agentes biológicos no deben ser confundidas con las reacciones adversas de los medicamentos. Las reacciones inmunológicas no son reacciones adversas de medicamentos. Las reacciones por infusión de un agente biológico pueden ser agudas o tardías. Las reacciones asociadas a la infusión ocurren dentro de las primeras 24 horas de haberse administrado el agente biológico. Las reacciones tardías ocurren hasta 14 días después de la infusión inicial. Las reacciones tardías por la infusión usualmente son reacciones de hipersensibilidad mediadas por complejos inmunes. Otras reacciones como lupus también pueden ocurrir como reacciones tardías.

La formación de anticuerpos a los agentes biológicos como el infliximab, disminuyen la respuesta clínica, reducen la duración y están involucradas en la presencia de eventos adversos.²⁵

Estudios como el ACCENT I, analizó los resultados de la terapia de mantenimiento relacionados con reacciones adversas. De un total de 573 pacientes, un grupo que recibió 5 mg de infliximab presentó 6% de reacciones agudas, mientras que otro grupo que recibió 10 mg, mostró 19% de reacciones agudas. La Clínica Mayo registró 3.2% de reacciones agudas secundarias a infusión.²

En el estudio ACCENT, 14% de los pacientes desarrollaron anticuerpos contra infliximab y 38%

de éstos tuvo reacciones de infusión, lo que sugiere que son más frecuentes las reacciones de infusión cuando se tienen anticuerpos positivos.²

Con respecto a la prevención de la inmunogenicidad (nivel de evidencia A) existen datos que sugieren que la inmunosupresión concomitante con azatioprina disminuye la formación de anticuerpos contra infliximab. La terapia debe ser regular y secuencial en lugar de episódica. Este último tipo de terapias llegó a generar inmunogenicidad contra infliximab en 30% de los pacientes. Múltiples estudios avalan la existencia de generación de anticuerpos contra infliximab y sin inmunomoduladores hasta en 38% de los pacientes.

Se recomienda, que en caso de presentar reacciones agudas asociadas a la infusión con infliximab, el primer paso es disminuir o detener la velocidad de infusión del infliximab. Si no se resuelve, se deben usar antihistamínicos o hidrocortisona y reiniciar la infusión. Si no hay reacción, se debe completar el esquema de tratamiento. Si no responde adecuadamente, será necesario detener la infusión. En casos conocidos de reacciones previas a infliximab, es necesario pre-medicar con hidrocortisona.²⁵ La terapia con esteroides previene las reacciones retardadas, incluyendo hasta dosis elevadas de esteroides por 4 a 7 días. La premedicación con hidrocortisona a dosis de 100 mg intra venoso ha demostrado que reduce los niveles de formación de anticuerpos en contra de infliximab.²⁶

La formación de auto anticuerpos tales como los anticuerpos antinucleares (ANA) y anti-DNA ocurre en el 5% de los pacientes tratados con agentes anti-TNF, y aproximadamente el 2% llega a desarrollar síntomas semejantes a lupus eritematoso sistémico (LES).⁵ La terapia inmunosupresiva previene la aparición de LES. Se recomienda que a los individuos sintomáticos, se les indague la presencia de anticuerpos anti-DNA y si son positivos, suspender la administración de los agentes anti-TNF.²⁷

Conclusiones

1. La inmunogenicidad influye en la eficacia y duración de la respuesta de los agentes anti-TNF- α
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
2. Todos los agentes anti-TNF- α son capaces de inducir inmunogenicidad
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A

3. En estudios de investigación se ha evaluado el desarrollo de inmunogenicidad después de la administración de anti-TNF- α mediante la medición de los niveles séricos y anticuerpos contra los agentes anti-TNF- α , sin embargo, no se ha demostrado su utilidad en la práctica clínica
Nivel de evidencia 3, recomendación grado C
4. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores (azatioprina o 6-MP) reduce la inmunogenicidad contra infliximab en pacientes con EII
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
5. La administración de esteroides intravenosos (hidrocortisona) previa a la infusión de infliximab ha demostrado disminuir las reacciones alérgicas agudas y de hipersensibilidad tardías (post-infusión)
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A

Módulo V. Eficacias comparativas de los agentes anti-TNF- α en pacientes con enfermedad de Crohn

Coordinador: Dr. Tomás Cortés

Existen tres anti-TNF recomendados: infliximab, certulizumab y adalimumab, cuyas características se describen a continuación:

La eficacia de estos agentes biológicos varía dependiendo del estudio, especialmente existen variaciones en los estudios de agentes biológicos en EC. Diferentes estudios, sugieren no realizar la comparación directa entre fármacos, pues existen definiciones técnicas de respuesta para agentes biológicos, las cuales difieren entre ensayos controlados en comparación con placebo. Las diferencias en las metodologías también dificultan su comparación.

Otro problema es que estructuralmente, estas moléculas son diferentes, así como sus mecanismos de acción. Es el caso del certulizumab, que a diferencia del infliximab y del adalimumab, no induce apoptosis y aún así sigue siendo eficaz.

Targan y colaboradores, demostraron una respuesta a la semana 4 de 81.1% de los pacientes tratados, con diferencias significativas contra el placebo. Adalimumab indujo una excelente respuesta

y remisión hacia la cuarta semana con dosis de 160 mg por vía subcutánea. Certulizumab, administrado por vía subcutánea, también ha demostrado mejoría de la respuesta clínica a la cuarta semana. La remisión es prácticamente la misma cuando se compara con placebo.

En cuanto al mantenimiento de la remisión, el infliximab mantiene la remisión hacia la semana 54 vs placebo.

En el estudio CHARM, el adalimumab cada una o dos semanas, en comparación con placebo, mantuvo la remisión de los síntomas. Este estudio registró efectos terapéuticos importantes a las 4 semanas de administración del fármaco.²⁷

En el estudio PRECISE II se encontró que los pacientes tratados muestran una excelente respuesta en el mantenimiento libre de enfermedad. En el estudio GAIN, el adalimumab tuvo excelentes tasas de remisión y mantenimiento libre de enfermedad. Estudios, como el ACCENT 1 y el CHARM han referido no requerir de esteroides, al utilizar infliximab como adalimumab, lo cual es favorable. Peyrim-Biroulet, 2008, realizó un meta-análisis y encontró que todos los agentes anti-TNF- α inducen respuesta terapéutica en la EC.²⁸ Con respecto al cierre de fístulas, varios estudios (ACCENT II, PRECISE II, CHARM) han demostrado la efectividad de los agentes biológicos en este tipo de complicación.

Conclusiones

1. Infliximab, adalimumab y certolizumab pegol son capaces de inducir y mantener la respuesta terapéutica en pacientes con EC
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
2. Infliximab y adalimumab han demostrado efectos en la cicatrización de la mucosa intestinal
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
3. Infliximab y adalimumab son útiles en el tratamiento de fístulas en pacientes con EC
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
4. Infliximab es el único agente anti-TNF que induce y mantiene la remisión en pacientes con CUCI de moderada a grave intensidad
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
5. Infliximab permite reducir o suspender el uso de esteroides en pacientes con EC
Nivel de evidencia 2, recomendación grado B

Módulo VI. Grado de toxicidad o riesgo de los agentes biológicos empleados actualmente en la EII

Coordinador: Dr. Francisco Bosques-Padilla

Se debe señalar que establecer una relación causal entre el tratamiento y los efectos adversos es difícil en la EII por varias razones. La EII involucra de manera sistémica diferentes órganos, los pacientes usan múltiples medicamentos o pueden llegar a presentar eventos considerados raros, lo que hace difícil definir si la reacción se debe al medicamento o forma parte de la enfermedad de base. Para poder estudiar estos aspectos se necesitan grupos bien definidos, semejantes en sus características clínicas y que sean evaluados de la misma manera, tratando siempre o en la medida de lo posible, por medio de un ensayo clínico controlado y con un tamaño de muestra adecuado.

Con respecto al importante papel del TNF- α en el control de las infecciones, debemos recordar que este modula la producción de otras citocinas, como la IL-1 y la IL-6, permite la maduración de células inflamatorias, promueve la expresión de moléculas de adhesión, la liberación de enzimas proteolíticas e induce apoptosis, todo lo cual es esencial para la formación de un granuloma, además, elimina a ciertas bacterias intracelulares como la *Listeria* y *Salmonella*.

¿Qué se recomienda para estimar el riesgo-beneficio del uso de drogas anti-TNF- α ? Primero tener en cuenta el riesgo basal de la enfermedad para poder estimar de manera correcta el impacto de una maniobra terapéutica.

Con respecto a la mortalidad, sabemos que la EC presenta una mortalidad que oscila entre el 1 y 1.5% *per se*. Los análisis de regresión logística (multivariada) con infliximab no han mostrado que su uso aumente dicha mortalidad de manera significativa, con una razón de momios (OR) de 1 (IC 95%: 0.531-1.942).²⁹ Por otro lado, algo de lo que no estamos muy conscientes es que el uso de corticoides si aumentan la mortalidad, con OR de 2.1 (IC 95%: 1.15-3.83). De la misma manera, el uso de narcóticos incrementa la mortalidad con OR de 2 (IC 95%: 1.33-2.01), lo que podemos interpretar como un indicador de enfermedad más agresiva y mayor tasa de decesos.

La tasa de muertes que se presenta durante el tratamiento continuo con agentes anti-TNF- α ha permitido conocer que estos fármacos no afectan la mortalidad. En la experiencia de la Clínica Mayo se observó una mortalidad del 1%.³⁰ En estudios en población abierta se ha registrado 2.8% de mortalidad, asociada con la gravedad de la enfermedad y la edad del paciente.²⁷

Se estima que si se consideran todas las prescripciones del infliximab, han sido tratados miles de pacientes en el mundo, con una experiencia recopilada de 13 años de seguridad, que incluyen tanto ensayos clínicos, como vigilancia post-marketing y estudios poblacionales.

Sin embargo, siempre que se usen los agentes anti-TNF- α , existen preocupaciones, como son la ocurrencia de infecciones, linfomas, el desarrollo de inmunogenicidad, la aparición de otras neoplasias, el desarrollo de lupus, enfermedades desmielinizantes y desarrollo de disfunción cardíaca.

Al analizar los resultados de varios ensayos clínicos, el TREAT Registry Data se concluyó que la exposición continua o intermitente al Infliximab no se asocia con un incremento significativo en la mortalidad de estos pacientes.³¹

La ocurrencia de infecciones es considerada el evento adverso más común, aunque los análisis ajustados no muestran diferencias significativas. Así tenemos que esto ocurre en el 36% de los pacientes tratados en comparación con el 25% en el grupo placebo. La mayoría de estas infecciones fueron respiratorias no consideradas serias. La tuberculosis (TB) es la infección más comúnmente reportada. También existen informes de infecciones oportunistas que incluyen a la coccidiodiomicosis e histoplasmosis. Se ha documentado la presencia de otras infecciones serias hasta en 3.9% de los pacientes tratados.

Pero, ¿hasta qué punto los anti-TNF- α son los agentes causales de estas infecciones? En el estudio de la Clínica Mayo de casos *vs* controles con infliximab orientado a la detección de infecciones oportunistas, se encontró que el uso de corticoides se asoció con OR de 3.4, con el uso de azatioprina el OR fue de 3.1, con infliximab fue de 4.4. Al usar cualquiera de estos medicamentos *vs*. no-droga, el OR fue de 2.6, y cuando se usaron 2 o más drogas, el OR fue de 12.9. Estos resultados muestran que tanto los corticoides, como los inmunosupresores y el infliximab aumentan el riesgo de infecciones (**Tabla 2**).³¹

Tabla 2.
Infecciones serias: Análisis de regresión logística multivariada

	OR Ratio	IC 95 %
Uso actual de infliximab	0.979	0.619- 1.547
Uso actual de 6MP/AZA/MTX	0.780	0.507- 1.198
Uso actual de corticosteroides	2.04	1.42- 2.93*
Uso actual de analgésicos narcóticos	2.17	1.51- 3.14*

* $p < 0.001$

OR: odds ratio

6MP, 6-mercapto-purina; AZA, azatioprina; MTX, metotrexate.

Modificado de: Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 May;4(5):621-30.³¹

Respecto a la TB, ésta suele presentarse en el mismo rango de edad que la EC y se sabe que su frecuencia se ha incrementando en los últimos años en regiones como Europa Oriental, mientras que las estadísticas epidemiológicas en México sugieren que la TB no ha aumentado recientemente. Las infecciones serias por TB han sido observadas en varios estudios post-infliximab. Todos los agentes biológicos anti-TNF- α han informado de la presencia de TB en sitios poco habituales y suele ser grave. Los individuos son diagnosticados generalmente entre 2 y 4 meses posteriores al inicio del medicamento anti-TNF. Un estudio de cohorte en pacientes españoles con artritis reumatoide reveló que por medio de la implementación de un programa de tamizaje de pacientes candidatos a tratamiento con drogas anti-TNF- α , es posible reducir significativamente el riesgo de TB.³¹⁻³⁵

Recientemente ha salido al mercado un producto (Quanti-FERON-TB Gold –Scientific Basis) que permite el diagnóstico de la tuberculosis sub-clínica y se basa en el uso de péptidos sintéticos que simulan a las proteínas de las micobacterias (ESAT-6, CFP-10), estas estimulan una respuesta inmune mediada por interferón gama en el suero del paciente que es detectado por la prueba. La sensibilidad de la prueba es de 85% a 90% y la especificidad de hasta 99%, lo que pudiera llegar a ser muy útil en los pacientes candidatos a terapias biológicas como infliximab.

Las infecciones oportunistas también han sido informadas, incluyen padecimientos virales como varicela, herpes zoster y citomegalovirus (CMV) y en algunos casos llegan a ser diseminadas.³⁶⁻³⁷

Esta conducta no es exclusiva del infliximab, pues en estudios de meta-análisis realizados acerca del riesgo por el uso de adalimumab mostraron, en 10 050 pacientes, un riesgo de infección grave de 5 casos por cada 100 pacientes año tratados.⁴

El linfoma hepatoesplénico, descrito por Farcet y colaboradores en la década de 1990, es un linfoma de células T gamma delta que afecta al hígado y al bazo.⁴⁴ A la fecha se han informado cerca de 150 casos, de los cuales 9 han ocurrido en niños y adultos jóvenes que recibieron infliximab y tuvieron una evolución fatal en forma rápida. Afecta principalmente a varones, entre los 15 y 35 años, se caracteriza por la presencia de hepatomegalia (75% de los casos), esplenomegalia (100%), presencia de síntomas tipo B y en un tercio de los casos se observaron datos de inmunodeficiencia o inmunosupresión. Se presenta con trombocitopenia, pancitopenia y deshidrogenasa láctica elevada (DHL). Este trastorno aparece muchos años después del tratamiento por lo que es difícil atribuir la causalidad a los agentes anti-TNF- α , sin embargo, en la mayoría de los casos se observó que se asocia al uso concomitante de inmunosupresores como azatioprina o 6-mercaptopurina.

Con respecto a las complicaciones neurológicas, específicamente la desmielinización, se debe decir que el uso de todos los anti-TNF- α se ha asociado a la presencia de enfermedades desmielinizantes, las cuales usualmente se resuelven o mejoran con la suspensión del tratamiento. El primero de ellos fue el lenercept, los síntomas asociados son principalmente parestesia, disestesia, disfunción

cognitiva, síntomas oculares, debilidad de las extremidades e incontinencia.³⁸⁻³⁹

En cuanto a las complicaciones cardiopulmonares, se ha informado que los agentes anti-TNF- α empeoran la insuficiencia cardiaca congestiva y aumenta la mortalidad en pacientes cardiopatas conocidos. Algunos reportes sugieren que la suspensión del medicamento logra la resolución o la mejoría en la mayoría de los pacientes.⁴⁰⁻⁴²

Finalmente, debemos señalar que la infusión de los agentes biológicos se puede asociar con la presencia de reacciones por infusión hasta en 4.6 %, las cuales llegan a ser serias en el 0.12 %, ocurren de manera inmediata durante la infusión o en forma tardía después de 48 horas y se pueden minimizar si se usa pre-medicación con hidrocortisona.

Conclusiones

1. Todas las terapias anti-TNF- α tienen efectos adversos similares. Se han registrado casos de infecciones graves como la tuberculosis (TB), fenómenos autoinmunes, reacciones por la administración, desórdenes neurológicos, insuficiencia cardiaca congestiva y cáncer
Nivel de evidencia 1 y recomendación grado A
2. En todos los pacientes en quien se esté considerando un tratamiento anti-TNF- α se debe obtener una historia clínica detallada con particular atención a la exposición o tratamiento para TB
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B
3. En todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con agentes anti-TNF- α , se debe realizar al menos la prueba de tuberculina de PPD (purified protein derivative) y una radiografía de tórax
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B
4. Los pacientes con una prueba de PPD positiva (mayor de 10mm) y una placa de tórax normal se consideran portadores de TB latente y deben recibir tratamiento con isoniazida bajo la supervisión de un médico infectólogo o neumólogo
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B
5. Los pacientes con TB activa definida por PPD positivo y placa de tórax anormal, necesitan tratamiento antifímico antes de administrar el tratamiento anti-TNF- α , bajo la supervisión de un médico infectólogo o neumólogo
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B

6. En los pacientes con antecedentes de TB y PPD negativo, se debe considerar realizar una prueba con Quantiferon (Cellectis International, Melbourne, Australia), la cual es más específica y sensible para el diagnóstico de TB. Sin embargo, en nuestro país su acceso es aún limitado.
Nivel de evidencia 1 y recomendación grado A

Infecciones oportunistas

7. La frecuencia de infecciones oportunistas es similar en los diferentes agentes anti-TNF- α
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B

Enfermedades linfoproliferativas y neoplasias

8. El registro TREAT (*Therapy, Resource, Evaluation and Assessment Tool*), el cual evalúa el uso de Infliximab en diferentes enfermedades autoinmunes, incluyendo EC, no demostró incremento significativo en la frecuencia de cáncer en los pacientes tratados con infliximab en comparación con aquellos que no lo recibieron
Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B
9. Se han publicado casos de una forma rara de linfoma no-Hodgkin denominado linfoma de células T hepato-esplénico en pacientes jóvenes varones con EC que recibieron Infliximab concomitantemente con azatioprina o 6-mercaptopurina
Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B

Padecimientos neurológicos

10. Los agentes anti-TNF- α pueden producir neuritis óptica, convulsiones y el inicio o exacerbación de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple
Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B
11. Se recomienda que en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de inicio reciente, se discuta y considere el beneficio vs riesgo de la terapia anti-TNF- α
Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B

Insuficiencia cardiaca congestiva

12. Los agentes anti-TNF- α están contraindicados en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca congestiva clase funcional III-IV,

debido a la posibilidad de un aumento en el riesgo de muerte

Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B

Autoinmunidad

13. Los agentes anti-TNF- α se han asociado con el desarrollo de auto-anticuerpos (anticuerpos antinucleares y anti-DNA). La relevancia clínica de estos anticuerpos es poco clara, por lo que no es necesario determinarlos en pacientes asintomáticos

Nivel de evidencia 3 y recomendación grado B

Reacciones adversas por la administración

14. La frecuencia de reacciones por infusión con el infliximab oscila entre 7.1% al 17.0%, sin embargo, las reacciones adversas serias son raras (0.3%-1.0%). La administración de adalimumab y certolizumab pegol se asocia con reacciones en el sitio de aplicación

Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B

Respuesta inmune

15. La administración de agentes anti-TNF- α se asocia con el desarrollo de anticuerpos contra el agente biológico empleado. La frecuencia, con infliximab, es de un 9%-17%; para adalimumab: 0.7%-2.6% y con certolizumab pegol de un 8-12%.

Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B

16. El uso concomitante de inmunomoduladores (azatioprina o 6-MP) y el tratamiento secuencial con Infliximab, disminuye el desarrollo de anticuerpos contra el mismo

Nivel de evidencia 2 y recomendación grado B

Módulo VII. Criterios para considerar a los agentes biológicos como fármacos de primera línea o uso temprano en el tratamiento (top-down)

Coordinador: Dr. Jesús K. Yamamoto-Furusho

Existen factores que predicen el curso clínico agresivo de EC como: edad menor a 40 años al momento del diagnóstico, enfermedad perianal o fistulizante, enfermedad extensa, historia de resección intestinal, esteroide-dependencia, hospitalizaciones frecuentes, entre otros. Dentro de los factores predictores de complicaciones están la afeción del

íleon, la enfermedad extensa de intestino delgado, la afectación del tubo digestivo superior, tabaquismo, enfermedad rectal, úlceras profundas y mutación del gen NOD2 (Nivel de Evidencia C).

En un ensayo clínico abierto aleatorizado de 2 años de duración, realizado en 133 pacientes con EC divididos en dos grupos: 1) Los que recibieron tratamiento temprano con infliximab e inmunosupresión ($n = 67$) y; 2) Aquellos que recibieron el protocolo convencional ($n = 66$). Las características demográficas y clínicas fueron similares. Los resultados refieren que los pacientes tratados tempranamente con infliximab tuvieron mayor tasa de remisión durante el primer año de seguimiento y las recaídas también fueron menores en el grupo 1 comparado con el grupo 2, observando diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes tratados con el protocolo convencional mostraron mayor dependencia a los corticoides a diferencia del grupo tratado con agentes biológicos, que inicialmente mostraron menor demanda de utilización de corticoides. Los pacientes con EC tratados de manera convencional también presentaron una demanda progresiva y elevada de inmunosupresores. En la semana 20, del tratamiento se observó menor necesidad de utilización de Infliximab en los pacientes tratados de manera temprana, en comparación con el grupo tratado de manera convencional, que requirió la utilización de Infliximab de manera tardía. La cicatrización de la mucosa también fue mejor en los pacientes tratados de manera temprana.⁴³ En cuanto a CUCI no hay evidencias para recomendar su uso temprano.

Conclusiones

1. El protocolo descendente (*top-down*) con infliximab es útil en pacientes con EC, incluyendo aquellos refractarios a esteroides
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
2. Existe evidencia acerca del uso temprano de infliximab en EC con actividad de moderada a grave, ya que modifica favorablemente el curso clínico de la enfermedad al disminuir el uso de esteroides, de cirugías, hospitalizaciones, e induce y mantiene la cicatrización de la mucosa
Nivel de evidencia 1, recomendación grado A
3. El protocolo descendente (*Top-down*) puede ser usado en caso de existir manifestaciones extra-intestinales concomitantes como la espondilitis anquilosante (**Nivel**

de evidencia 1, recomendación grado A) y pioderma gangrenoso (**Nivel de evidencia 2, recomendación grado B).**

4. El protocolo descendente (*Top-down*) no cuenta con evidencia para su uso en pacientes con CUCI

Nivel de evidencia 4, recomendación grado C

5. A pesar de que el protocolo descendente (*Top-down*) ha demostrado su utilidad en EC de moderada a grave, se necesitan más evidencias para recomendarlo como estrategia terapéutica de primera línea

Nivel de evidencia 1, recomendación grado A

Los firmantes del presente documento forman parte del Grupo Mexicano de Consenso Sobre el Uso de Agentes anti-TNF- α en el Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, a los cuales se agradece su participación por colaborar de manera desinteresada aportando su conocimiento, interés y tiempo para la realización del presente trabajo. El propósito de estas guías es usar, con base en evidencias científicas, los agentes anti-TNF en la EII en nuestro país:

Manuela Alberro - México, D.F.

Rolando Armienta - ISSSTE, México, D.F.

Raúl Bernal - IMSS, Pachuca, Hidalgo

María Victoria Bielsa - Hospital Atención Médica, UAG, Guadalajara, Jalisco

Miguel Blas - IMSS, México, D.F.

Francisco Bosques - Hospital Universitario, UANL, Monterrey.

Luis Charúa - Hospital General SSA, México D.F.

Tomás Cortés - C.M.N. 20 de Noviembre, México, D.F.

Mauricio de Ariño - Hospital Español, México, D.F.

Marco Antonio Lira - Hospital Ángeles, Tijuana, B.C.

René Malé - Hospital del Carmen, Guadalajara, Jalisco

Antonio Orozco - Hospital San Javier, Guadalajara, Jalisco

Jorge Pérez Manauta - Hospital Español, México, D.F.

Alejandra Noble - Hospital Español, México, D.F.

Mayra Ramos - C.M.N. 20 de Noviembre, México, D.F.

Ricardo Raña - Hospital Español, México, D.F.

Juan Francisco Rivera - Hospital Español, México, D.F.

José Luis Rocha - C.M.N. Siglo XXI IMSS, México, D.F.

Moisés Rojas - C.M.N. Siglo XXI IMSS, México, D.F.

José Luis Tamayo - Hospital General SSA, Culiacán, Sinaloa

Oscar Teramoto - México, D.F.

Luis Federico Uscanga - Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.

Elsa Vázquez - IMSS, Monterrey, N.L.

Kazuo Yamamoto Furusho - Clínica de EII, Departamento de Gastroenterología, INCMNSZ, México, D.F.

Alma Rosa Zárate - IMSS, León, Guanajuato

Referencias

- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. ACCENT I Study Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9
- Present DH, Ruggerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65.
- Clark M, Colombel JF, Feagan BC, et al. American Gastroenterological Association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease, June 21-23, 2006. *Gastroenterology* 2007; 133: 312-39.
- Best WR, Becktel JM, Singleton JW, et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
- Yoshida EM. The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 65-73.
- Chamouard P, Richert Z, Meyer N, et al. Diagnostic value of C-reactive protein for predicting activity level of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 882-7.
- Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-963.
- Cooney RM, Warren BF, Altman DG, et al. Outcome measurement in clinical trials for Ulcerative Colitis: towards standardization. *Trials* 2007; 8:17.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10
- Hyams JS, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132: 863-873.
- Lionetti P, Bronzini F, Salvestrini C, et al. Response to infliximab is related to disease duration in pediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:425-431.
- Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, et al. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3189-3194.
- Lichtenstein GR. Treatment of fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119: 1132-1147.
- Laharie D, Salzmann M, Boubekour H, et al. Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 145-149.
- Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1552-1563.
- Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1451-1457.
- Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707-713.
- Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Belgian Group of Infliximab Expanded Access Program in Crohn's Disease. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357-2363.
- Sandborn J, Rutgeerts PJ, Reinisch W, et al. SONIC: A randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab and azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naïve to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl 1) A-116.
- Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's (ENACT-1) Trial Group; Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353:1912-1925.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certulizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's

- disease: results from a 26-week, placebo controlled phase II study (PRECISE I) (abstr). *Gastroenterology* 2006; 130(Suppl 2): A-107.
24. Sandborn WJ, Hanauer S, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1984-1989.
 25. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
 26. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, et al. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 917-24.
 27. Colombel JF, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
 28. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 644-53.
 29. Su C, Lewis JD, Goldberg B, et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 516-26.
 30. Ljung T, Karlén P, Schmidt D, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease: clinical outcome in a population based cohort from Stockholm County. *Gut* 2004; 53: 849-53.
 31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
 32. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
 33. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1986-92.
 34. Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: the effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1740-51.
 35. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2968-74.
 36. Sands BE, Blank MA, Patel K, et al. ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 912-20.
 37. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, et al. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:722-9.
 38. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85.
 39. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelization occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-9.
 40. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Anti-TNF therapy against congestive heart failure investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-40.
 41. Kwon HJ, Coté TR, Cuffe MS, et al. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. *Ann Intern Med* 2003; 138: 807-11.
 42. Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med* 2004; 116: 305-11.
 43. D'Haens G, Baert F, van Assche G, et al. Belgian Inflammatory Bowel Disease Research Group; North-Holland Gut Club. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-7.
 44. Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic gammadelta T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood* 2003;102:4261-9.