

**DESARROLLO Y APLICACIÓN DE TERAPIAS CON AGENTES ANTI TNF-ALFA
DIRIGIDAS PARA TRATAR LA COLITIS ULCEROSA Y LA ENFERMEDAD DE CROHN
DEVELOPMENT AND APPLICATION OF ANTI-TNF-ALPHA TARGETED THERAPIES
TO TREAT ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE**

Autores: ¹Anthony Leiser Sánchez Jarrín, y ²Andrea Alexandra Tufiño Aguilar.

¹ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-0974-4425>

²ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8166-0729>

¹E-mail de contacto: asanchez5983@uta.edu.ec

²E-mail de contacto: aa.tufino@uta.edu.ec

Afiliación: ¹*² Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

Artículo recibido: 13 de Septiembre del 2024

Artículo revisado: 15 de Septiembre del 2024

Artículo aprobado: 31 de Octubre del 2024

¹Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador).

²Medica, egresada en la Universidad Técnica de Ambato, (Ecuador). Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria otorgado por la Institución de Educación Superior Pontificia Universidad Católica del Ecuador, (Ecuador).

Resumen

El objetivo del estudio está dirigida al tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn) con agentes anti-TNF-alfa como el infliximab y adalimumab y como estos actúan, reduciendo la inflamación de las estructuras afectadas por la patología, mejorando la calidad de vida de los pacientes. Se realizó un estudio de revisión exhaustiva de literatura científica publicada entre 2019 y 2024, utilizando bases de datos académicas como Google Scholar, Elsevier, Medigraphic, PubMed y DeCS. Se aplicaron términos clave y operadores booleanos para refinar los resultados, seleccionando 18 artículos relevantes en inglés, español y portugués después de descartar aquellos con información insuficiente. Los resultados han demostrado que los agentes anti-TNF-alfa son efectivos para reducir los síntomas provocados por la enfermedad inflamatoria intestinal y promueven la cicatrización de la mucosa, sin embargo, cambiar a un nuevo anti-TNF no siempre resuelve completamente la enfermedad, y los otros fármacos con mecanismos de acción diferentes pueden ofrecer mejores resultados en algunos casos. En conclusión, los agentes anti-TNF-alfa han mejorado significativamente el manejo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn al inducir y mantener la remisión clínica y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, su uso conlleva riesgos

significativos, como el aumento de infecciones oportunistas y la posibilidad de reactivación de tuberculosis. Por lo tanto, es crucial implementar un monitoreo adecuado, realizar cribados para infecciones latentes y ajustar las estrategias terapéuticas para optimizar los resultados y reducir los efectos adversos.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Anti TNF- α , Enfermedades inflamatorias intestinales, Terapia combinada.

Abstract

The aim of the study is aimed at the treatment of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and Crohn's disease) with anti-TNF-alpha agents such as infliximab and adalimumab and how they act by reducing the inflammation of the structures affected by the disease, improving the quality of life of patients. A comprehensive review study of scientific literature published between 2019 and 2024 was carried out, using academic databases such as Google Scholar, Elsevier, Medigraphic, PubMed and DeCS. Key terms and Boolean operators were applied to refine the results, selecting 18 relevant articles in English, Spanish and Portuguese after discarding those with insufficient information. The results have shown that anti-TNF-alpha agents are effective in reducing the symptoms caused by inflammatory bowel disease and promote mucosal healing, however, switching to a new anti-TNF does not always completely

resolve the disease, and other drugs with different mechanisms of action may offer better results in some cases. In conclusion, anti-TNF-alpha agents have significantly improved the management of ulcerative colitis and Crohn's disease by inducing and maintaining clinical remission and improving patients' quality of life. However, their use carries significant risks, such as increased opportunistic infections and the possibility of tuberculosis reactivation. Therefore, it is crucial to implement adequate monitoring, screen for latent infections, and adjust therapeutic strategies to optimize outcomes and reduce adverse effects.

Keywords: Crohn's disease, Ulcerative colitis, Anti TNF- α , Inflammatory bowel diseases, Combination therapy.

Sumário

O objetivo do estudo é voltado ao tratamento de doenças inflamatórias intestinais (colite ulcerativa e doença de Crohn) com agentes anti-TNF-alfa como infliximabe e adalimumabe e como estes atuam reduzindo a inflamação das estruturas afetadas pela doença, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Foi realizado um estudo exaustivo de revisão da literatura científica publicada entre 2019 e 2024, utilizando bases de dados acadêmicas como Google Scholar, Elsevier, Medigraphic, PubMed e DeCS. Termos-chave e operadores booleanos foram aplicados para refinar os resultados, selecionando 18 artigos relevantes em inglês, espanhol e português após descartar aqueles com informações insuficientes. Os resultados demonstraram que os agentes anti-TNF-alfa são eficazes na redução dos sintomas causados pela doença inflamatória intestinal e promovem a cicatrização da mucosa, no entanto, a mudança para um novo anti-TNF nem sempre resolve completamente a doença, e outros medicamentos com diferentes mecanismos de ação pode oferecer melhores resultados em alguns casos. Em conclusão, os agentes anti-TNF-alfa melhoraram significativamente o tratamento da colite ulcerosa e da doença de Crohn, induzindo e mantendo a remissão clínica e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Porém, seu uso

acarreta riscos significativos, como aumento de infecções oportunistas e possibilidade de reativação da tuberculose. Portanto, é crucial implementar um monitoramento adequado, rastrear infecções latentes e ajustar estratégias terapêuticas para otimizar os resultados e reduzir os efeitos adversos.

Palavras-chave: Doença de Crohn, Colite ulcerativa, Anti TNF- α , Doenças inflamatórias intestinais, Terapia combinada.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye principalmente la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), es una afección crónica y de naturaleza progresiva que afecta considerablemente la calidad de vida de los pacientes. Ambas patologías se caracterizan por inflamación recurrente del tracto gastrointestinal, lo que puede generar síntomas debilitantes como dolor abdominal, diarrea persistente y sangrado. Además, la EII no solo impacta físicamente, sino que también tiene repercusiones psicológicas y sociales, ya que los pacientes enfrentan limitaciones en sus actividades cotidianas y, en casos severos, requieren intervenciones quirúrgicas o tratamientos a largo plazo (Calvo M., 2024 y Rocano V.,2023)

Dentro de la fisiopatología la etiología de la EII sigue siendo esquiva, pero se mantiene en individuos genéticamente susceptibles por una respuesta inmunitaria deteriorada contra los microorganismos intestinales. Esta reacción inmunológica anormal se vincula con la desregulación inmunológica que causa una inflamación descontrolada del sistema gastrointestinal, impulsada por la activación desmedida de células inmunes como linfocitos T y macrófagos, las cuales liberan citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-1 y IL-6, lo que provoca una alteración de la barrera intestinal y facilita la infiltración de patógenos

y antígenos del lumen intestinal hacia los tejidos. Los mecanismos exactos abarcan elementos genéticos, como las mutaciones en el gen NOD2, así como la disbiosis intestinal, que provoca una interacción anómala entre el sistema inmunológico y los microorganismos, perpetuando así la inflamación persistente. Generalmente se desconoce la causa exacta de este daño, la misma que podría estar relacionada con un agente infeccioso, un compuesto químico o una alteración metabólica probablemente asociada con la disbiosis mediada por la dieta, donde la enfermedad se perpetúa por la resolución deficiente de la respuesta inflamatoria a esta lesión inicial. La resolución fallida de la inflamación posiblemente se sustenta en la alteración de la tolerancia hacia los microorganismos comensales o señales autólogas de daño tisular (Sáez A., 2023).

Las enfermedades inflamatorias intestinales, anteriormente predominantes en Occidente, están aumentando a nivel global, afectando a más de 1 millón de personas en Estados Unidos y 2,5 millones en Europa. Estas enfermedades suelen aparecer entre los 15 y 30 años, con un segundo pico entre los 60 y 80 años. La colitis ulcerosa afecta por igual a hombres y mujeres, mientras que la enfermedad de Crohn presenta una proporción de hasta 1,8 hombres por cada mujer (Mohammed S., 2020).

En Ecuador, un estudio realizado entre 1990 y 2018 en tres centros de referencia del seguro social incluyó 206 pacientes, de los cuales 148 presentaban colitis ulcerosa y 58 enfermedad de Crohn, con una edad promedio de 42 años. El síntoma predominante en colitis ulcerosa fue el sangrado digestivo (62.2%) y en Crohn, la diarrea crónica (37.2%). La prevalencia estimada en Ecuador es de 5.2 por cada 100,000 habitantes. En cuanto a la distribución geográfica, el mayor número de casos de colitis

ulcerosa se registró en Guayas y de Crohn en Pichincha (Mayorga A., 2020).

Las terapias con agentes anti-TNF-alfa han revolucionado el tratamiento de la Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), al dirigirse directamente contra uno de los principales mediadores de la inflamación crónica como es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Esta citoquina juega un papel crucial en la amplificación de la respuesta inflamatoria en la mucosa intestinal. Los principales fármacos anti-TNF, como Infliximab y Adalimumab, han demostrado eficacia no solo en reducir la inflamación, sino también en inducir la remisión y mantenerla a largo plazo, disminuyendo la necesidad de intervenciones quirúrgicas y mejorando significativamente la calidad de vida de los pacientes. Estos tratamientos representan un enfoque dirigido y personalizado, transformando el manejo de las EII al reducir las complicaciones graves y el impacto sistémico de estas enfermedades (Gonçalves G., 2020)

El estudio sobre el desarrollo y la aplicación de terapias con agentes anti-TNF-alfa para la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) se centra en evaluar cómo estos tratamientos biológicos han transformado el manejo de estas enfermedades inflamatorias intestinales. Los agentes anti-TNF-alfa (Infliximab y Adalimumab), han demostrado ser efectivos en la mejora de síntomas, cicatrización de la mucosa y reducción de complicaciones. Este estudio busca analizar la eficacia de estos fármacos en pacientes con EII, además, describir los efectos adversos, especialmente infecciones oportunistas y la reactivación de tuberculosis (TB) ya que, en el año 2018, Ecuador se clasificó como el décimo país con la mayor incidencia de tuberculosis (TB) en América Latina y el Caribe, registrando

una tasa de incidencia de 44 casos reportados por cada 100 000 residentes.

Materiales y Métodos

Para la realización de este artículo, se efectuó una revisión bibliográfica exhaustiva de artículos científicos, revisiones sistemáticas y guías de práctica sobre el desarrollo y aplicación de terapias con agentes Anti TNF-alfa dirigidas para tratar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, centrándose en los principales agentes Anti TNF-alfa, sus beneficios, complicaciones y pronóstico sobre su uso, publicados los años 2019 y 2024. La búsqueda de materiales se llevó a cabo utilizando bases de datos académicas como Google Académico, Elsevier, Medigraphic, PubMed y DeCS. Se emplearon palabras clave y operadores booleanos tales como "AND", "OR" y "NOT" para afinar los resultados. Los términos específicos de búsqueda incluyeron "anti TNF-alpha therapies AND ulcerative colitis AND Crohn's disease", "effectiveness of anti TNF-alpha agents", "therapeutic outcomes in inflammatory bowel disease", y "side effects of anti TNF-alpha treatment". En la primera búsqueda se obtuvo 1400 artículos relacionados al tema, tras aplicar los criterios de inclusión se incluyen ensayos controlados aleatorizados metaanálisis y aquellos con contenido referente al desarrollo y aplicación de terapias con agentes anti TNF-alfa dirigidas para tratar la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, y se excluían las literaturas fuera del rango de años seleccionados, incompletas, y experimentos en animales, seleccionando 22 artículos en total, en idioma español, portugués e inglés, permitiendo obtener la información necesaria para cumplir los objetivos de esta revisión.

Desarrollo

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son las principales

manifestaciones de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), caracterizadas por una inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal. La EC es un trastorno multisistémico que provoca inflamación focal, asimétrica y transmural, de forma discontinua o en forma de parches, que afecta a cualquier sección del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, con mayor frecuencia en el colon e íleon terminal, mientras que la CU afecta únicamente la mucosa del recto y colon de manera continua y difusa, con la rectorragia como su síntoma principal, esta puede ser clasificada según la extensión de la afectación y la severidad, que puede ir desde formas leves hasta graves (Sanchis L., 2021 y Alfaro I. 2023)

La EII es una patología de origen complejo y multifactorial. Hay una evidente base genética donde genes vinculados a la homeostasis intestinal han sufrido alteraciones, tales como NOD2, ATG16L1 o XBP1. No obstante, estos elementos genéticos no bastan y se requieren factores ambientales adicionales, tales como la alimentación, el modo de vida o ciertos fármacos, así como modificaciones en las interacciones entre la microbiota intestinal y el sistema inmunológico, para provocar un proceso inflamatorio intestinal persistente. (Badenas S., 2021). Para tomar a consideración los síntomas causados por la EII se debe considerar algunos criterios internacionales que se nombran a continuación en la Tabla 1.

Terapia anti-TNF alfa

Los agentes anti-TNF-alfa, utilizados en el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, incluyen varios fármacos aprobados en diferentes años: Infliximab (1997), Vedolizumab (1998), Adalimumab (2003), Certolizumab (2008) y Golimumab (2009).

Tabla 1. Descripción de criterios que caracterizan la EC y la CU.

Criterios	Enfermedad de Crohn (EC)	Colitis Ulcerosa (CU)	Nivel de evidencia
Clínicos	Dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, fiebre	Dolor abdominal, diarrea, sangrado rectal	Alto
Radiológicos	Úlceras lineales, longitudinales, pólipos inflamatorios, estenosis, dilatación y fístulas	Pseudopólipos, úlceras en "botón de camisa", acortamiento del colon, estenosis	Alto
Endoscópicos	Afta, úlceras lineales, estenosis, fístulas, pólipos	Mucosa eritematosa o edematosa, sangrado al roce, úlceras, pólipos	Alto
Patológicos	Inflamación transmural, granulomas, agregados linfoides, inflamación de la submucosa	Úlceras, microabscesos, inflamación de la mucosa, aumento de la vascularización	Alto

Fuente: Rojas L., 2021 y Sambuelli, M., 2019

El mecanismo de acción de estos fármacos es:

- *Eliminación de la inflamación mediada por el TNF- α :* Estos medicamentos bloquean la función del TNF- α , que desempeña un rol vital en la respuesta inmunológica al estimular diferentes células del sistema inmunológico (tales como macrófagos y linfocitos T). El TNF- α tiene la función de fomentar la inflamación al incrementar la permeabilidad vascular y atraer a más células inmunes a los tejidos dañados. (Romero S., 2021)
- *Neutralización de la señalización proinflamatoria:* Estos fármacos, al unirse al TNF- α , impiden que esta citocina se conecte a sus receptores en la superficie de las células del sistema inmunológico, impidiendo la activación de las cascadas de señalización que provocan inflamación y perjuicio en el intestino. (Chanchlani N., 2023)

Dichos medicamentos han evolucionado para ofrecer opciones más efectivas y específicas en el manejo de estas enfermedades inflamatorias. (Rubilar L., 2022)

En el manejo de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), los anticuerpos monoclonales anti-TNF-alfa han revolucionado el tratamiento. El infliximab, un anticuerpo quimérico administrado por vía intravenosa, ha sido ampliamente aprobado y es uno de los

tratamientos más utilizados. Por su parte, el adalimumab, un anticuerpo humanizado administrado subcutáneamente, suele emplearse como alternativa cuando el infliximab muestra una disminución en su eficacia (Tabla 2).

Los datos establecidos dentro de la tabla 2, determinan que el Infliximab y Adalimumab tienen una mayor efectividad en comparación con otros inhibidores de la TNF tal como lo mencionado Kamal y sus colaboradores en un estudio paralelo, aleatorizado, prospectivo y abierto, denominado Eficacia y seguridad de infliximab y adalimumab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tanto el Infliximab como la adalimumab tienen un buen perfil de seguridad y ofrecen una respuesta clínica y de laboratorio beneficiosa en pacientes con EII moderada a grave.

La implementación temprana de estos fármacos anti-TNF ha mostrado un impacto positivo en la inmunomodulación y en la cicatrización de la mucosa intestinal, lo que podría alterar el curso natural de la enfermedad y reducir las complicaciones asociadas con el daño tisular. Los objetivos principales del tratamiento son mejorar los síntomas y la calidad de vida, lograr y mantener una remisión clínica sin necesidad de corticoides, y minimizar la toxicidad del tratamiento. (González R., 2022 y Randulfe M.,2021).

Tabla 2. Terapia biológica usada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Autor	Tipo de Artículo	Tipo de EII	N. De Pacientes	Terapia Aplicada			CALIDAD DE EVIDENCIA
				FARMACO	TASA DE REMISION		
					8VA A LA 10MA SEMANA (%)	6 A 12 MESES (%)	
Kucharzik T, et al.	Revisión	Colitis ulcerosa	364	Infliximab	38.8	39.7	A
			494	Adalimumab	16.5	17.6	
			774	Golimumab	10.1	8.2	
Peyrin Biroulet L, et al.	Metanálisis	Colitis ulcerosa	198	Infliximab	43	-	B
			665	Vedolizumab	25		
Syversen W, et al.	Ensayos controlados aleatorizados	Colitis ulcerosa	83	Infliximab	-	56	A
		Enfermedad de Chron	58		-	35	A
Ben Horin S, et al.	Metanálisis	Enfermedad de Chron	6168	Inhibidores del TNF	-	37.8	B
		Colitis ulcerosa	3227		-	23.3	
Barberio B, et al.	Metanálisis	Colitis ulcerosa	534	Infliximab	-	37	A

Fuente: Rosales, T., & Erazo, A. (2023)

Estudios han demostrado que la combinación de Infliximab, un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa, y Azatioprina, un inmunosupresor, es altamente efectiva en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC). En particular, esta terapia combinada ha mostrado resultados superiores en el manejo de la enfermedad, logrando una reducción notable de los síntomas, la inflamación y la frecuencia de recaídas en los pacientes (Ku Chau C., 2024) (Tabla 3).

La transición a un nuevo agente anti-TNF para pacientes que no han respondido al tratamiento inicial no siempre resulta en una resolución completa de la enfermedad, con un porcentaje

de respuesta efectiva que puede ser tan bajo como el 40%. Según la revisión realizada por Puig, entre el 50% y el 100% de los pacientes tratados con un segundo anti-TNF pueden experimentar una recurrencia de las lesiones psoriasisiformes. En comparación, cambiar a un medicamento con un mecanismo de acción diferente ha mostrado una tasa de resolución total de hasta el 62,5%. Por lo tanto, cuando se considere un cambio en el tratamiento biológico, puede ser beneficioso elegir un fármaco con una diana terapéutica diferente al anti-TNF para mejorar los resultados clínicos (Sin Soler M.,2023)

Tabla 3. Terapia biológica y moléculas pequeñas Terapia anti-TNF alfa.

Enunciado	% de Acuerdo	Calidad de la Evidencia	Fuerza de la Recomendación
La medición sérica del biológico y de los anticuerpos TNF alfa ayuda a identificar la respuesta al tratamiento basada en la cicatrización de la mucosa, falla primaria o pérdida de respuesta secundaria. La cuantificación de niveles en sangre de anti-TNF alfa y anticuerpos en contra del biológico ayuda a clarificar los mecanismos de pérdida de respuesta y optimizar la dosis del mismo.	100%	A	1
El monitoreo proactivo de fármacos con un enfoque de tratamiento por objetivo (treat-to-target) puede mejorar la eficacia, la seguridad y el costo de la terapia anti-TNF alfa en EII.	100%	A	1
La combinación de Infliximab con Azatioprina mejora la tasa de remisión clínica libre de esteroide y cicatrización mucosa comparada con la monoterapia.	100%	A	1
Los niveles terapéuticos de anti-TNF alfa se asocian a mejores desenlaces en niños con EII.	100%	A	1
La terapia con Infliximab biocomparable (CT-P13) es efectiva para la inducción y el mantenimiento de la remisión en EII.	100%	B	2
Los niveles terapéuticos de Adalimumab se asocian con remisión endoscópica e histológica en EII.	100%	B	2
La eficacia del Adalimumab es superior en vírgenes a tratamiento con anti-TNF alfa en CUCI.	100%	A	1
El incremento de la dosis de Adalimumab mejora la pérdida de respuesta secundaria en EII.	100%	B	2
Existe asociación entre mayor índice de masa corporal con la pérdida de la respuesta a los anti-TNF alfa e incremento de complicaciones de la EII.	100%	B	2

Fuente: Elaboración propia

Dosificaciones recomendadas para niños entre 6 - 17 años y adultos

Infliximab

Enfermedad de Crohn de moderada a grave

- Dosis de inicio: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5mg/kg 2 semanas después de la primera perfusión. En pacientes que presentan respuestas se debe utilizar las siguientes estrategias administrativas para la continuidad del tratamiento.
- Mantenimiento: Perfusión adicional de 5mg/kg luego de 6 semanas de la dosis inicial seguida de perfusiones adicionales cada 8 semanas.
- Readministración: ante el desaparecimiento de los signos y síntomas se debe iniciar con una perfusión de 5mg/kg. (Garrigues Sebastián, M., Andrés Navarro, N., & Roncero García, O. 2019).

Enfermedad de Crohn de moderada a Fistulizante

- Dosis de inicio: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una perfusión adicional de 5mg/kg a las 2 y 6 semanas de la primera perfusión. En pacientes que presentan respuestas se debe utilizar las siguientes estrategias administrativas para la continuidad del tratamiento.
- Mantenimiento: Perfusiones adicionales de 5mg/kg cada 8 semanas.
- Readministración: Perfusión de 5mg/kg tras la reaparición de signos y síntomas de la enfermedad seguida de perfusiones de 5mg/kg cada 8 semanas.

Enfermedad de Crohn con Colitis Ulcerosa

- Dosis de inicio: 5 mg/kg administrados en una perfusión intravenosa seguida de una

perfusión adicional de 5mg/kg a las 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas.

- Mantenimiento y Readministración: No especificada.
- Forma de administración: debe ser administrada por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas, dentro de este periodo los pacientes deben mantenerse en observación después de la perfusión debido a las reacciones agudas relacionadas con la perfusión. (Garrigues Sebastián, M., Andrés Navarro, N., & Roncero García, O. 2019). En caso de no presentar mejoría no se debe continuar con las perfusiones.

Adalimumab

Enfermedad de Crohn de moderada a grave

- *Dosis de inicio (adultos):* para paciente adultos inicia con 80 mg en la semana 0 seguido de 40mg en la segunda semana en caso de necesitar una respuesta más rápida se puede cambiar a 160 mg en la semana 0 seguido de 80 mg en la segunda semana.
- Mantenimiento: La dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas mediante inyección subcutánea. Para pacientes que responden al tratamiento en la semana 4 puede ser beneficioso continuar con la terapia hasta la semana 12. (Garrigues Sebastián, M., Andrés Navarro, N., & Roncero García, O. 2019).

Enfermedad de Crohn con Colitis Ulcerosa

- Dosis de inicio: En pacientes con Colitis Ulcerosa de moderada a grave se debe iniciar con 160mg en la semana 0 y de 80 mg en la segunda semana (administración mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos).
- Mantenimiento: dosis recomendada de 40 mg cada dos semanas mediante inyección subcutánea. Para pacientes que han

presentado disminución de su respuesta puede ser beneficioso el aumento de la dosificación a 40 mg cada semana. 1. (Garrigues Sebastián, M., Andrés Navarro, N., & Roncero García, O. 2019).

Contraindicaciones

Infliximab

Pacientes con hipersensibilidad al infliximab, a las proteínas murinas o a cualquier excipiente; pacientes con infecciones activas severas como la tuberculosis, la septicemia, los abscesos y las infecciones oportunistas; pacientes con fallo cardíaco de grado moderado o severo (según la clasificación de NYHA).

Adalimumab

Pacientes con hipersensibilidad a adalimumab; tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas; insuficiencia cardiaca moderada a grave.

Efectos adversos tras el uso de los anti-TNF-alfa

Las terapias con agentes anti-TNF-alfa, como Infliximab y Adalimumab, han transformado el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), particularmente en casos graves o resistentes, estos fármacos bloquean el factor de necrosis tumoral alfa, reduciendo la inflamación y favoreciendo la curación de la mucosa. Sin embargo, presentan riesgos importantes, como el aumento de infecciones oportunistas, especialmente cuando se combinan con otros inmunosupresores, factores como la edad avanzada, comorbilidades, malnutrición y la gravedad de la enfermedad elevan el riesgo de inmunosupresión (Ferreiro R., 2022)

Un estudio longitudinal de 30 pacientes que se mantenían en tratamiento con anti TFN alfa presentaron un efecto adverso cutáneo inmunomediado en forma de psoriasis (90%),

alopecia (6,7%) o dermatitis neutrofílica (3,3%). Adalimumab fue el fármaco más implicado (56,7%), seguido de Infliximab (40%). La morfología de la reacción psoriasiforme más descrita es la generalizada en placas (62,9%), seguida de la pustulosis palmo-plantar (37%). (Sin-Soler, M., Romaní, J., Gamissans, M., Riera-Martí, N., Lara, A., & Ribera, M. 2024)

Otro de los efectos secundarios es aumentar la probabilidad de reactivación de la tuberculosis (TB) latente, particularmente en pacientes que también se someten a otros medicamentos de inmunosupresión en zonas donde existe una elevada incidencia. Por esta razón, es vital llevar a cabo un control de TB antes de comenzar estos tratamientos, además de supervisar de manera constante el peligro de infecciones hospitalarias y oportunistas durante su administración (Riestra S., 2020 y Banerjee R., 2020).

Conclusiones

Los agentes anti-TNF-alfa, incluyendo Infliximab y Adalimumab, han revolucionado el manejo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn al ofrecer tratamientos que facilitan la reducción de la inflamación y la mejora de la cicatrización de la mucosa intestinal. Estos fármacos han demostrado ser efectivos para inducir y mantener la remisión clínica, lo que contribuye significativamente a la calidad de vida de los pacientes. No obstante, su uso no está exento de riesgos, como el aumento de infecciones oportunistas y la posibilidad de reactivación de tuberculosis. Actualmente, el acceso a estos nuevos tratamientos representa la principal restricción para su empleo y se requiere contar con alternativas de cobertura extensas y transversales para poder proporcionar terapias eficaces y seguras que faciliten el correcto manejo de la enfermedad y

la mejora de la calidad de vida de los pacientes con EII.

Referencias Bibliográficas

- Alfaro, I., Figueroa, C., Pavez, C., Nuñez, P., Pizarro, G., Ibañez, P., & Sepúlveda Cortés, R. (2023). Opciones terapéuticas disponibles ante la falla al tratamiento anti-TNF en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Gastroenterología Latinoamericana*, 34 (2), 76-84.
- Badenas, S., & Verdu, F. (2021). Mecanismos patogénicos del microbioma en la enfermedad inflamatoria intestinal: rol de la actividad proteolítica bacteriana. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*, 51(4), 385-393.
- Banerjee, R., Ali, R., Wei, C., & Adsul, S. (2020). Biologics for the management of inflammatory bowel disease: a review in tuberculosis-endemic countries. *Gut and Liver*, 14 (6), 685.
- Chanclani, N., Lin, S., Hamilton, B., Bewshea, C., Thomas, A., Smith, R., (2023). P798 Understanding anti-TNF treatment failure: mechanisms and management of loss of response to anti-TNF therapy, three-year data from the PANTS study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 17 (Supplement_1), i928-i930.
- Cueva, R., Mendoza, T., & Bernal, O. (2023). Enfermedad de Crohn con afectación perianal: reporte de caso. *Gaceta Médica de Caracas*, 131 (2).
- Fernández Randulfe, M. Valor pronóstico de la resonancia magnética en la evolución de los pacientes con enfermedad de crohn tratados con anti-TNF alfa. *Revisión sistemática y metaanálisis (Bachelor's thesis)*.
- Ferreiro Iglesias, R., Piqueras, M., Ricart, E., Sempere, L., Roca, M., de Carpi, M., & Barreiro-de Acosta, M. (2022). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre la importancia, el cribado y la vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, 45 (10), 805-818.
- Garrigues Sebastián, M., Andrés Navarro, N., & Roncero García, O. (2019). Informe técnico sobre anti TNF en enfermedad inflamatoria intestinal: infliximab y adalimumab. *Servicio de Salud de Castilla - Mancha*.
- González Álvarez, R., Rodríguez-Ramírez, A., & Iglesias-Álvarez, B. (2022). La enfermedad inflamatoria intestinal, un reto para la gastroenterología pediátrica. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 26(5).
- Ku Chau, C., & Hashimoto Vargas, F. (2024). Efectividad de la terapia combinada con Infliximab y Azatioprina en el manejo de la enfermedad de Crohn: Una revisión sistemática según las pautas PRISMA. *Interciencia Médica*, 14 (2), 29-42.
- Mayorga, A., Rodríguez, V., Dávila, S., Andrade, D., Carrillo, J., & Ordoñez, M. (2020). Epidemiología y comportamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en la población ecuatoriana. *Actagastro*: <https://actagastro.org/epidemiologia-y-comportamiento-de-laenfermedad-inflamatoria-intestinal-en-la-poblacion-ecuatoriana>.
- Mota, G., de Sousa, A., Batista, N., & de Sousa Gabriel, I. A revolução na qualidade de vida após introdução de anti-TNF alfa no tratamento para doença de crohn. The revolution in quality of life after introduction of anti-TNF alpha in the treatment for Crohn's disease.
- Moya, C., Gismero, M., Ferrer, S., Hernández Camba, A., Carlón, V., Benasach, G., & Ciria, M. (2024). Documento de posicionamiento. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre sexualidad y enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*.
- Riestra, S., Taxonera, C., Zabana, Y., Carpio, D., Beltrán, B., Mañosa, M., & Barreiro de Acosta, M. (2021). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el cribado y tratamiento de la infección tuberculosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterología y Hepatología*, 44 (1), 51-66.

- Romero, S., Polania, D., Prieto, C., Ferrero, Z., Quintero, Z., & Celis, G. (2021). Tuberculosis miliar paucibacilar secundaria al manejo con etanercept en artritis reumatoide. Reporte de caso. *Revista Colombiana de Neumología*, 33 (1), 19-24.
- Rubilar, L. (2022). Terapias biológicas y tuberculosis en pediatría. *Neumología Pediátrica*, 17 (3), 92-96.
- Sáez, A., Herrero Fernández, B., Gómez Bris, R., Sánchez Martínez, H., & González Granada, M. (2023). Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (2), 1526.
- Salazar, R., & Montañez, G. (2021). Enfermedades inflamatorias intestinales (EII). *Expresiones Médicas*, 9 (1), 22-29.
- Sambuelli, M., Negreira, S., Gil, A., Goncalves, S., Chavero, P., Tirado, P., & Huernos, S. (2019). Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento.
- Sanchis Artero, L. (2021). Evaluación de cambios en la microbiota intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn tras tratamiento con anti-TNF alfa.
- Sheriff, Z., Mansoor, E., Luther, J., Ananthakrishnan, N., Abou Saleh, M., Ho, E., & Dave, M. (2020). Opportunistic infections are more prevalent in Crohn's disease and ulcerative colitis: a large population-based study. *Inflammatory Bowel Diseases*, 26(2), 291-300.
- Sin Soler, M., Romaní, J., Gamissans, M., Riera Martí, N., Lara, A., & Ribera, M. (2023). Efectos adversos cutáneos inmunomediados por los anti-TNF: revisión de 30 casos. *Actas Dermo Sifiliográficas*.
- Yamamoto Furusho, K., Bosques-Padilla, J., & Martínez-Vázquez, A. (2021). Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Revista de Gastroenterología de México*, 86(1), 70-85.



Esta obra está bajo una licencia de **Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional**. Copyright © Anthony Leiser Sánchez Jarrín y Andrea Alexandra Tufiño Aguilar.

