

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE FARMACIA

Análisis comparativo sobre la eficacia y seguridad del abordaje *top-down* en comparación con la estrategia *step-up* para el mantenimiento de la remisión y prevención de complicaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal: Revisión de la literatura científica 2020-2025.

Nombre de la sustentante:

Karina Alvarado Ríos

Tutora:

Dra. Karen Kenton Paniagua

Sede Central

Año 2026

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Farmacia

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se presenta en dos principales formas, la enfermedad de Chron (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas causan inflamación mediada por una respuesta inmunitaria descontrolada, lo cual desencadena síntomas como diarrea crónica, a menudo sanguinolenta, dolor y calambres abdominales, fatiga extrema, pérdida de peso involuntaria y fiebre. Debido a la creciente incidencia y prevalencia a nivel global de esta patología, se han desarrollado diversos tratamientos avanzados, entre ellos los agentes biológicos y las moléculas pequeñas. Estos fármacos tienen efectos directos e indirectos en varias vías inflamatorias del sistema inmune.

Como consecuencia del aumento de fármacos aprobados para tratar la EII, se desprende la necesidad de comparar, en términos de eficacia y seguridad, la estrategia de tratamiento tradicional, que comprende el uso de aminosalicilatos (5-ASA, sulfasalazina), inmunomoduladores convencionales (azatioprina, metotrexato) y corticosteroides (prednisolona, budesonida) y como rescate, las terapias avanzadas (agentes biológicos, moléculas pequeñas) contra el abordaje *top-down*, el cual se define por el uso de tratamientos avanzados (biológicos y moléculas pequeñas) en etapas tempranas de la enfermedad, tras el diagnóstico.

En esta revisión de la literatura (2020-2025), se evaluó la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la terapia avanzada (*top-down*) frente al esquema convencional para el mantenimiento de la remisión y la prevención de complicaciones en la EII. El propósito fundamental fue determinar si el tratamiento convencional logra controlar la inflamación al punto de modificar el curso natural de la enfermedad y evitar el daño estructural intestinal, o si, por el contrario, se requiere la implementación temprana del abordaje *top-down* para alcanzar este objetivo terapéutico y, por ende, reducir las complicaciones propias de esta enfermedad.

Con el propósito de cumplir con el objetivo general de esta revisión bibliográfica narrativa, se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos de alto impacto académico. Se emplearon PubMed y Cochrane Library como fuentes principales; no obstante, la recopilación de información se complementó con literatura científica de SciELO, Medline, Elsevier, El Portal de Información de la Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASS) y diversos repositorios universitarios, lo que permitió obtener una perspectiva integral del tema en estudio a nivel nacional, regional y mundial. Asimismo, la selección de los artículos destinados a la comparación de ambas estrategias de tratamiento se realizó siguiendo la jerarquía de evidencia científica de David Sackett, priorizando aquellos estudios con el mayor nivel de rigor metodológico y relevancia académica.

Múltiples estudios han evidenciado que el abordaje *top-down* es capaz de mantener tanto la remisión clínica como la endoscópica profunda y prolongada en pacientes con EC en comparación con la estrategia tradicional. El estudio más prominente indicó que un 60.7% de pacientes con abordaje *top-down* alcanzaron la remisión libre de esteroides en contraste con un 47.2% del grupo *step-up*. Además, se definió una ventana terapéutica (18 meses) dentro de la cual los agentes biológicos y moléculas pequeñas son capaces de modificar el curso natural de la EC.

En complicaciones de la EII como la colitis ulcerosa aguda grave (CUAG) o la enfermedad de Crohn (EC) fistulizante el abordaje *top-down* es preferido. No obstante, durante estudios observacionales de vida real, los pacientes con CU a los cuales se les ha indicado biológicos en etapas tempranas de la enfermedad, han sufrido un aumento en la tasa de colectomías. Los investigadores han detectado un sesgo de selección por parte de los médicos, en el que pacientes que debutan con estenosis grave inician con agentes biológicos, sin embargo, en esos casos, la cirugía es muchas veces el único tratamiento posible.

La estrategia convencional destaca por un perfil de seguridad favorable; sin embargo, al considerar el control inadecuado de la inflamación como un efecto adverso, el balance clínico

cambia. El esquema escalonado controla la sintomatología en presentaciones leves de la EII, pero una proporción importante de pacientes (30-35%) no logran mantener la remisión profunda libre de esteroides. En contraste, la estrategia *top-down* altera la historia natural de la EC, y sus riesgos asociados resultan clínicamente manejables frente al peligro latente de una inflamación crónica mal controlada. En el caso de la CU, su progresión habitualmente menos agresiva justifica reservar el abordaje avanzado para etapas posteriores; no obstante, se debe combatir la inercia clínica y migrar a terapias biológicas o moléculas pequeñas ante la presencia de brotes recurrentes (tres o más al año).

Agradecimiento

A Dios, por ser mi guía, mi fortaleza y el motor de mi vida; por concederme la salud, la paciencia y la determinación necesarias para superar cada obstáculo y alcanzar esta meta tan importante.

A mi madre, por su amor incondicional, su sacrificio y por ser el pilar fundamental en mi desarrollo personal y profesional. Sus consejos me han ayudado a salir adelante.

A mis hermanas, por brindarme siempre su apoyo emocional, sus palabras de aliento y por mantener sus oraciones a mi favor. De manera muy especial a mi hermana mayor, Isaura, una mujer valiente y decidida de quien he aprendido tanto y cuyo apoyo ha sido invaluable en este camino.

A la Universidad, por abrirme sus puertas y permitirme formarme profesionalmente. Además, expreso mi más profundo agradecimiento a mis profesores y asesores de tesis, quienes compartieron su conocimiento, su guía y su valioso tiempo para hacer posible la finalización este proyecto de investigación.

A mis compañeros y amigos, con quienes compartí desvelos, retos y alegrías a lo largo de estos años de carrera, y cuyo apoyo mutuo hizo este viaje mucho más ameno. Por último, me agradezco a mí, por nunca rendirme, a pesar de sentir el cansancio y muchas veces el miedo de no poder más.

Dedicatoria

Dedico este trabajo con profundo amor y gratitud a Dios, por concederme la sabiduría y la fuerza para culminar este sueño. A mi madre, por creer en mí y darme su apoyo incondicional. Y a mis hermanas, por celebrar conmigo cada pequeño paso hacia esta meta y desearme lo mejor con un corazón puro.

Tabla de contenidos

Resumen	I
II. Agradecimiento.....	IV
III. Dedicatoria	V
Tabla de contenidos	VI
VI. Lista de Figuras	IX
VIII. Lista de Abreviaturas	X
CAPITULO I – INTRODUCCIÓN	21.1 Introducción
.....	3
1.2 Planteamiento del Problema	5
1.3 Objetivos	8
1.3.1 Objetivo general	8
1.3.2 Objetivos específicos	8
1.4 Justificación	9
1.5 Antecedentes	14
1.5.1 Antecedentes históricos.....	14
1.5.2 Antecedentes Internacionales	19
1.5.3 Antecedentes Nacionales	30
CAPITULO II – MARCO TEÓRICO.....	3
2.1 Enfermedad inflamatoria intestinal.....	34
2.1.1 Fisiopatología	35
2.1.2 Epidemiología	42
2.1.3 Impacto económico y social de la EII.....	46
2.2 Grupos farmacológicos aprobados para tratar la EII.	48
2.2.1 Aminosalicilatos	49
2.2.2 Corticosteroides	50
2.2.4 Inmunomoduladores	51
2.2.5 Agentes biológicos.....	52
2.2.6 Moléculas pequeñas.....	53
2.3 Estrategias de tratamiento para la EII	54
2.3.1 Abordaje escalonado o <i>step-up</i>	55
2.3.2 Abordaje <i>top-down</i>	56
2.3.3 La ventana de oportunidad	57

2.3.4 Beneficios de la intervención temprana.....	57
2.4 Perfil de seguridad y principales efectos adversos	58
CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO	34
3.1 Tipo de investigación	63
3.2 Fuentes de información	63
3.3 Criterios de búsqueda.....	64
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	66
3.5 Proceso de selección de la información	68
3.6 Clasificación según niveles de evidencia	70
CAPITULO IV – ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	73
4.1 Análisis objetivo I: Sintetizar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la introducción temprana de terapias avanzadas versus la estrategia de tratamiento convencional para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal.	73
4.1.1 Remisión clínica: <i>top-down</i> versus <i>step-up</i>	73
4.1.2 Curación de la mucosa o remisión endoscópica.....	77
4.1.3 Colitis ulcerosa: <i>top-down</i> versus <i>step-up</i>	79
4.1.3 Estratificación del riesgo.....	82
4.2 Análisis objetivo II: Comparar la incidencia de complicaciones estructurales (estenosis, fistulas o úlceras profundas) y su impacto clínico entre pacientes bajo tratamiento convencional y aquellos expuestos a un abordaje <i>top-down</i>	83
4.2.1. Ciclo de remisión-recaída y su impacto en el desarrollo de complicaciones.....	83
4.2.2 Complicaciones estructurales (estenosis, fistulas y úlceras profundas).	85
4.2.3 Consecuencias directas de las complicaciones estructurales (Cirugías).....	87
4.3 Análisis objetivo III: Contrastar el perfil de seguridad y la incidencia de eventos adversos asociados a las terapias avanzadas (agentes biológicos y moléculas pequeñas) frente a la terapia convencional (aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores) en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.	91
4.3.1 Terapia escalonada convencional o <i>step-up</i>	92
4.3.2 Terapias dirigidas o abordaje <i>top-down</i>	100
4.3.3 Impacto en el balance riesgo-beneficio	105
4.3.4 Perfil de seguridad y efectos adversos: <i>top-down</i> versus <i>step-up</i>	107
4.3.5 Elección de estrategia terapéutica individualizada.....	111
CAPITULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	73
5.1 Conclusiones.....	113

5.1.1 Conclusiones objetivo I.	113
5.1.2 Conclusiones objetivo II.	114
5.1.3 Conclusiones objetivo III.	115
5.2 Recomendaciones	117
5.2.1 Recomendaciones objetivo I.	117
5.2.2 Recomendaciones objetivo II.	118
5.2.3 Recomendaciones objetivo III.	118
CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	113
6.1 Referencias bibliográficas	121
CAPITULO VII – ANEXOS	121
7.1 Anexo A.	132

Lista de tablas

Tabla 1. Criterios de búsqueda.....	65
-------------------------------------	----

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	67
Tabla 3. Clasificación de artículos según nivel de evidencia.....	71

Lista de figuras

Figura 1. Imagen endoscópica del intestino con CU y EC.....	35
Figura 2. Procesos afectados en la EII y los genes implicados en cada uno.....	37
Figura 3. Alteración de función en uniones estrechas en pacientes con EII.....	38
Figura 4. Componentes del sistema inmune innato y adaptativo relacionados con desarrollo de la EII.....	40
Figura 5. Incidencia y prevalencia global de la EC hasta 1996.....	43
Figura 6. Incidencia y prevalencia de la CU en 1996.....	43
Figura 7. Prevalencia de la EII a nivel global en 2018.....	44
Figura 8. Años de vida ajustados por discapacidad provocada por la EII.....	47
Figura 9. Ausentismo, presentismo, baja actividad y baja productividad en pacientes con EII.....	48
Figura 10. Abordajes de tratamiento para la EII.....	55
Figura 11. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda de artículos.....	69

Lista de Abreviaturas

1. AGA: Asociación Americana de Gastroenterología
2. ADN: Ácido Desoxirribonucleico
3. ARN: Ácido Ribonucleico
4. 5-ASA: 5-aminosalicilato
5. BINASS: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social
6. CU: Colitis Ulcerosa
7. CUAG: Colitis Ulcerosa Aguada Grave
8. CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
9. CCF: Comité Central de Farmacoterapia
10. CRD: Centro de Revisiones y Difusiones
11. CALM: *Control Algorithm Using Lowest Markers*
12. DICE: *Dysphagia in Intensive Care Evaluation*
13. DC: Dependencia a corticosteroides
14. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
15. EC: Enfermedad de Crohn
16. FDA: *Food and Drug Administration*
17. GRADE: *Grading of Recommendation assessments development and evaluations*
18. IL: Interleucina
19. IV: Intravenoso
20. IBP: Inhibidor de Bomba de Protones
21. JAK: Janus Kinasa
22. MMX: Multi-Matrix
23. NDC: No Dependencia a corticosteroides
24. NK: *Natural Killer*
25. NLM: *National Library Medicine*
26. OMG: Organización Mundial de Gastroenterología
27. PSM: *Propensity Score Matching*
28. PPAR- γ : Receptor Gama Activado por Proliferadores de Peroxisoma
29. SBG: Sociedad Británica de Gastroenterología
30. S1P: *Sphingosine-1-phosphate*
31. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
32. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
33. VHB: Virus de Hepatitis B
34. VHC: Virus de Hepatitis C

CAPITULO I – INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En este apartado se pretende detallar la manera en que se abordará la problemática encontrada, el objetivo que se ha planteado y la estrategia para recopilar información relevante y actual, que permita la comparación entre el abordaje *top-down* versus el abordaje *step-up* tradicional, para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en cualquiera de sus dos principales manifestaciones, la colitis ulcerosa (CU) o la enfermedad de Crohn (EC) para mantener la remisión y prevenir complicaciones estructurales.

La Organización Mundial de Gastroenterología (OMG) ¹ describe la EII como un grupo de afecciones intestinales inflamatorias crónicas de origen desconocido, sin embargo, gracias a múltiples estudios que se han hecho sobre esta enfermedad a la fecha, se tiene presente el papel que juega el sistema inmune, la genética y los factores ambientales en el desarrollo de la inflamación. En las dos entidades que representan mayormente la EII los síntomas pueden llegar a ser similares, sin embargo, hay diferencias muy marcadas en su fisiopatología, lo que obliga a buscar estrategias de tratamiento más específicas para cada caso.

Según la guía creada por La OMG ¹, el objetivo principal al elegir el abordaje terapéutico en la EII debe ser siempre controlar los síntomas, evitar que el paciente recaiga constantemente, reducir el uso periódico de esteroides y prevenir complicaciones mayores, tales como el estrechamiento del intestino por exceso de tejido cicatricial o úlceraciones en la pared intestinal. En este contexto la terapia farmacológica ha evolucionado de manera importante en las últimas décadas, ésta ya no se basa únicamente en el control de los síntomas, si no que busca modificar el curso de la enfermedad y prolongar los periodos de remisión libres de esteroides.

En esta investigación se buscará información actual acerca del abordaje *top-down*; el cual consiste en utilizar terapias biológicas avanzadas, tales como los anti-TNF,

inmunomoduladores, moléculas pequeñas o la combinación de algunos de ellos, como primera línea de tratamiento en pacientes con mal pronóstico, riesgo de dependencia a esteroides o después de una cirugía de resección intestinal, en lugar de iniciar una estrategia de tratamiento escalonada o *step-up*, la cual da inicio con tratamientos como aminosilatos, esteroides y por último, después del fallo terapéutico o la pérdida de respuesta, se evalúa la decisión de utilizar las terapias avanzadas, según lo detalla el lineamiento de tratamiento para EII realizado por la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)².

Debido a la cantidad de opciones terapéuticas avanzadas que han demostrado ser efectivas para tratar la EII y al perfil de seguridad que caracteriza a la estrategia escalonada tradicional, se debe poner en una balanza los beneficios y los riesgos que conlleva el elegir una estrategia sobre la otra, ya que debido a la falta de información concisa y clara, se podría estar desperdiciando oportunidades valiosas para que estos pacientes alcancen remisiones profundas y prolongadas, que les ayuden a vivir mejor.

Utilizando bases de datos tales como Cochrane Library y PubMed se pretende realizar la búsqueda de artículos científicos, estudios clínicos, ensayos controlados y guías de tratamiento. Se busca que estos datos se hayan recopilado y estudiado entre 2020-2025, con el fin de obtener la información más relevante y actual acerca de los abordajes de tratamiento que se van a comparar. En esta investigación no se pretende determinar cuál de las dos estrategias es mejor, sino como se pueden utilizar de forma óptima y oportuna, al conocer los beneficios de cada una y los riesgos asociados a ellas.

1.1 Planteamiento del Problema

Ren et al.³ describen la EII como la inflamación persistente de diferentes secciones del tracto gastrointestinal, la cual es mediada por moléculas pro inflamatorias producidas por células del sistema inmune, tales como los TNF- α o las interleucinas, lo que lleva a desarrollar múltiples síntomas que llegan a ser incapacitantes, como dolor abdominal, diarrea con sangre, fiebre y otros síntomas extraintestinales. Este padecimiento ha afectado mayormente a los países industrializados, sin embargo, datos estadísticos provenientes del estudio de más de 224 países y regiones del mundo, han mostrado una creciente incidencia en países en vías de desarrollo, la cual puede estar asociada con una variedad de factores, entre ellos la dieta, exposiciones ambientales y uso de medicamentos.

Se dice que esta enfermedad afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes, y que esta tendencia no ha hecho más que aumentar, lo que pronostica un futuro no muy alentador, donde cada vez más pacientes en edad productiva requieran terapias crónicas, intervenciones quirúrgicas y un sinnúmero de visitas al hospital. Debido a que el daño intestinal es progresivo en esta enfermedad y complicaciones como la estenosis o las fistulas, son muy graves, el principal objetivo de los tratamientos debe siempre orientarse a la curación de la mucosa reduciendo la inflamación de forma específica y no enfocarse solo en los síntomas³.

En América Latina y el Caribe, la progresión de la EII ha sido acelerada, impulsada por la urbanización y cambios en el estilo de vida. Kumar et al.⁴ en su investigación, muestra un contexto regional, donde se tiene a Brasil con una prevalencia de 21 por cada 100 000 habitantes, Argentina con 97.2, Colombia con 57.62 y Puerto Rico con 38.2. Costa Rica no es la excepción en la región, ya que esta enfermedad está muy presente en los centros de salud de este país, sin embargo, hasta ahora no se han encontrado estudios epidemiológicos que aporten datos estadísticos sólidos sobre la incidencia y prevalencia de la EII en el territorio nacional.

En Latino América, la mayoría de guías de tratamiento indican que pacientes con EC y CU deben iniciar tratamiento escalonado con medicamentos tradicionalmente usados, como los aminosilatos, inmunomoduladores y corticosteroides; una vez que haya un fallo terapéutico, pérdida de respuesta o signos de mal pronóstico, como pérdida descontrolada de peso o dependencia a esteroides, se discute el inicio de terapias biológicas, lo cual perjudica directamente al paciente, ya que los resultados favorables relacionados con las terapias avanzadas son dependientes de una ventana de oportunidad, definida como los 2 primeros años después del diagnóstico. Kumar et al.⁴ también hablan acerca de la gran brecha en el manejo, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, si se compara con países desarrollados como Estados Unidos, donde el abordaje *top-down*, es ya muy utilizado

En la región Latinoamericana no existen centros especializados para el manejo de la EII, por lo que muchos de estos pacientes han sido mal diagnosticados y por ende no han sido tratados de manera oportuna, lo que ha provocado que los pacientes escalen a cuadros más severos de la enfermedad. Kumar et al.⁴ además mencionan que el acceso a terapias biológicas avanzadas no es tan sencillo, por su alto costo y la vigilancia que requieren los pacientes al utilizarlos, por lo que las instituciones encargadas de velar por la salud de la población, deben buscar estrategias que faciliten el uso de estas terapias, conociendo bien sus beneficios y los retos que conlleva el utilizarlas.

Considerando la necesidad de tomar medidas para tratar a los pacientes con EII de una forma más precisa y oportuna, es justificable realizar este tipo de revisiones de la literatura, que provean información actualizada sobre las terapias biológicas avanzadas y el perfil de seguridad que han demostrado, ya que, como mencionan Le Berre et al.⁵ existe un gran beneficio en golpear pronto y fuerte la inflamación, con la ayuda de terapias dirigidas, como los anti-TNF. El abordaje *top-down* busca utilizar estos tratamientos como primera línea, modificando la jerarquía de la terapia escalonada tradicional o *step-up*, la cual se ha utilizado por mucho tiempo, con resultados no del todo convincentes, los cuales evaluaremos a lo largo de esta investigación.

Es por estas razones que la presente investigación busca analizar ambas estrategias de tratamiento, utilizando la información más actualizada, con el objetivo de responder al siguiente planteamiento: ¿Cuál es la eficacia comparativa y el perfil de seguridad del abordaje terapéutico *top-down* frente a la estrategia de tratamiento *step-up* convencional en el mantenimiento de la remisión clínica y la prevención del daño estructural intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión de la literatura (2020-2025)?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo general

1. Evaluar la evidencia científica publicada entre 2020 y 2025 sobre la eficacia y seguridad del abordaje terapéutico avanzado (*top-down*) frente al abordaje convencional para el mantenimiento de la remisión y la prevención de complicaciones en la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la introducción temprana de terapias avanzadas versus la estrategia de tratamiento convencional para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal.
2. Comparar la incidencia de complicaciones estructurales (como estenosis, fístulas o úlceras profundas) y su impacto clínico entre pacientes bajo tratamiento convencional y aquellos expuestos a un abordaje *top-down* temprano.
3. Contrastar el perfil de seguridad y la incidencia de eventos adversos asociados a las terapias avanzadas (agentes biológicos y moléculas pequeñas) frente a la terapia convencional (aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores) en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

1.3 Justificación

En el campo de la gastroenterología se ha debatido en relación con la EII, si la posición de los tratamientos biológicos avanzados en la estrategia de tratamiento escalonado o *step-up*, es la correcta o si, por el contrario, se deberían utilizar antes, siguiendo el abordaje *top-down*, ya que implica utilizar terapias avanzadas sin esperar que el paciente pase por múltiples recaídas o desarrolle dependencia a esteroides. Por esta razón, la comunidad científica evalúa los riesgos y beneficios de utilizar biológicos en diagnósticos recientes, ya que, si bien han mostrado ser efectivos, sus efectos adversos siguen siendo tema de discusión. Mediante la comparación de ambas estrategias, se puede obtener un mejor entendimiento de los beneficios que se pueden lograr al utilizar una o la otra, además las precauciones que se deben tomar al utilizar los diferentes grupos farmacológicos⁴⁻⁶.

Esta enfermedad se puede desarrollar de forma localizada, afectando parte del intestino grueso y el recto, en el caso de la CU y cualquier parte del tracto gastrointestinal, en el caso de la EC. En ambas manifestaciones los síntomas son incapacitantes, estos pacientes sufren mucho dolor tipo cólico, diarrea con sensación de urgencia, sangrado que puede producir anemia y de no tratarse adecuadamente, pueden escalar a cuadros más severos de inflamación, desencadenando complicaciones como la estenosis o las ulceraciones en el intestino, lo que inevitablemente termina con intervenciones quirúrgicas muy invasivas ⁷.

La etiología de la EII se explica por medio de diversos factores genéticos, inmunológicos y ambientales, lo que la hace una enfermedad compleja, así lo definen Silva et al. ⁷ además, mencionan que el avance de la misma, puede llegar a causar síntomas no solo a nivel gastrointestinal, sino también en otros órganos, tales como la piel, los ojos, el hígado, los ductos biliares y las articulaciones. Esto facilita entender la necesidad de buscar estrategias terapéuticas que detengan la inflamación tan pronto como sea posible y de una forma tal, que conduzcan a la curación de la mucosa y la reducción de complicaciones mayores.

Contar con centros especializados para diagnosticar y tratar esta enfermedad, ayuda a instaurar los tratamientos a tiempo para sacarles su máximo provecho, sin embargo, en países como Costa Rica, la realidad es otra, por lo que muchas veces los pacientes no son diagnosticados de forma oportuna y, por ende, el inicio del tratamiento escalonado tradicional se tarda más de lo debido, lo que aplaza por mayor tiempo la decisión de aplicar terapias avanzadas, además el proceso para acceder a ellas, es muy largo y requiere que el médico presente justificación científica para ser aprobado². Le Berre et al.⁵ explican la importancia de iniciar el tratamiento tan pronto como sea posible, ya que el daño tisular provocado tanto por la EC como por la CU puede llegar a ser irreversible y provocar complicaciones severas, tales como la estenosis o las fistulas, siendo estas últimas, exclusivas de la EC.

La EII es conocida por ser destructiva e incapacitante, además se dice que puede acarrear un daño progresivo de la pared intestinal, el cual es acumulativo. Alrededor del 20% de pacientes pueden presentar complicaciones relacionadas con el daño en la pared intestinal 90 días después de su diagnóstico. Entre las principales complicaciones está la estenosis, que es el estrechamiento del lumen intestinal por fibrosis del tejido y las fistulas, que son túneles anormales que se pueden formar entre el intestino y la piel, o bien, entre dos órganos. Este tipo de daño estructural a nivel intestinal también es común en pacientes en los que los aminosalicilatos han fallado o en aquellos dependientes de los esteroides, ya que la inflamación no se ha logrado controlar adecuadamente.⁵

Un elemento central en la patogenia de la EII es la disfuncionalidad de las células inmunológicas en la mucosa intestinal, además se han detectado alteraciones en las proteínas señalizadoras, las cuales juegan un papel protagónico en el inicio de esta enfermedad y dieron lugar al desarrollo de las terapias biológicas. Silva et al.⁷ mencionan también que el TNF- α y las interleucinas son moléculas que promueven la inflamación y son producidas por células del sistema inmune. Se ha demostrado que en pacientes con EC y CU hay una gran cantidad de estas moléculas proinflamatorias, lo que refuerza la idea de que utilizar terapias dirigidas para controlar la posible hiperactivación del sistema inmune, puede ofrecer mayores beneficios.

Esta información acerca de la fisiopatología de la EII valida en cierta medida el uso de estrategias terapéuticas avanzadas, las cuales están dirigidas a regular específicamente los componentes inmunitarios relacionados con la promoción y propagación de la inflamación intestinal, sin embargo, es imprudente pensar que estos tratamientos son inofensivos, ya que junto con la información recopilada sobre su eficacia, también hay riesgos que se deben valorar, es por esto que un análisis comparativo sobre la efectividad comparativa y perfil de seguridad entre el abordaje terapéutico *top-down* y la estrategia convencional, es tan relevante.

Rodríguez et al.⁸ Indican que, aunque los corticosteroides son potentes antiinflamatorios utilizados ampliamente en brotes agudos de la EII, su uso para el mantenimiento de la remisión es considerado hoy como un indicador de baja calidad asistencial, debido a sus conocidos efectos adversos, tales como aumento de grasa localizada, debilidad de las capas de la piel, glaucoma, resistencia a la insulina, entre otros. Pese a las recomendaciones, se siguen utilizando ciclos repetitivos de corticosteroides, lo que ha provocado que muchos pacientes se vuelvan dependientes de ellos para estar en apariencia bien.

En la actualidad las estrategias de tratamiento para la EII se han centrado en una consigna importante, la cual busca consolidar la remisión clínica y endoscópica libre de esteroides, no solo como un objetivo clínico, sino como el estándar terapéutico y un indicador de éxito a largo plazo. Es importante recalcar que lo que hace valiosa una terapia en estos pacientes, es su capacidad para mantener una remisión prolongada y su potencial para curar la mucosa intestinal, disminuyendo la tasa de hospitalizaciones, el requerimiento de cirugías de rescate y la formación de fístulas o estenosis⁹.

Se ha demostrado mediante estudios de cohorte que remisiones profundas y la curación de la mucosa gastrointestinal se logra mediante un escalamiento terapéutico temprano, lo que indica un reemplazo oportuno de corticosteroides en pacientes que presentan factores de mal

pronóstico. Esta transición temprana no solo beneficia al paciente al mejorar el perfil de seguridad, sino que también impacta positivamente la carga económica de los centros de salud. Si bien las terapias avanzadas son más costosas, seguir utilizando terapias que no logran alcanzar los objetivos de mejora, termina siendo mucho más costoso a largo plazo ¹⁰.

El dar inicio a las terapias avanzadas de manera oportuna y temprana, bajo la estrategia denominada *top-down*, se basa en la existencia de una brecha de oportunidad clínica, donde la inflamación es todavía predominantemente biológica y reversible, dando paso a una mayor probabilidad de curación de la mucosa intestinal significativamente mayor, propiciando la reducción de complicaciones. Este enfoque es el predictor más sólido, según Quera et al.⁹ Para alcanzar una remisión libre de esteroides, evitando que el paciente entre en este ciclo de dependencia que caracteriza los modelos de tratamiento reactivos.

Por el contrario, el inicio tardío de una terapia avanzada, muchas veces como un último recurso, tras el fallo de múltiples ciclos de corticosteroides, conlleva el riesgo de enfrentarse a una enfermedad estructuralmente fibrosante, ya que, con el tiempo, la inflamación crónica desencadena el reemplazo del tejido elástico intestinal por tejido cicatricial, el cual no suele responder a la modulación inmunológica de los biológicos. Como indica el estudio *Dysphagia in Intensive Care Evaluation* (DICE) llevado a cabo en 2024, el retraso en el escalamiento terapéutico es la causa por la cual hasta un 20% de pacientes persistan con un uso prolongado de corticosteroides, intentando controlar síntomas que en realidad requieren una intervención quirúrgica o un cambio de diana terapéutica ¹⁰.

En el contexto costarricense esta investigación adquiere una importancia crítica debido al perfil epidemiológico emergente del país, donde los pacientes diagnosticados con EII han aumentado de manera considerable en las últimas décadas. Pese a que la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) ha realizado esfuerzos institucionales para ampliar el acceso a terapias avanzadas, como lo son los anti-TNF, conseguir ser tratado con estos fármacos no es tarea fácil ².

Vargas ¹¹ explica en su tesis, que en la seguridad social de Costa Rica el trámite para el inicio de la terapia con los biológicos anti-TNF no depende únicamente del paciente o del médico tratante, sino también del Comité Central de Farmacoterapia (CCF), quien es el ente que provee la autorización final para la instauración del tratamiento. Este trámite es largo y tedioso, con lleva demostrar con literatura reciente e investigación los criterios que respaldan el cambio a una terapia avanzada, lo cual ha provocado que pacientes permanezcan bajo regímenes de corticosteroides por periodos superiores a los recomendados o den inicio tardío a los tratamientos, pudiendo afectar los resultados esperados.

Por las razones explicadas anteriormente, es vital aportar evidencia actualizada para la toma de decisiones clínicas, además, contar con información confiable y clara acerca de los beneficios de ambos abordajes, ayuda a entender mejor el panorama actual y utilizar los recursos farmacológicos de manera correcta y oportuna, con el fin de sacar el máximo provecho a las terapias disponibles, al mismo tiempo que se vela por la seguridad de los pacientes, con el fin de alcanzar la tan anhelada remisión libre de esteroides, lo que conlleva una mejora inherente para la calidad de vida de estos pacientes.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Velayos et al.¹² en el 2007 realizaron una revisión llamada “*Positioning Biologic Therapy for Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis*” en la cual tenían como objetivos resaltar la posición actual que ocupan los biológicos en relación con las terapias convencionales dentro de la estrategia de tratamiento escalonada, abordar si los biológicos y las terapias convencionales podían alterar de manera significativa la historia natural de la EII, por ejemplo, reducir la dependencia de esteroides, curar la mucosa y disminuir la necesidad de cirugías, además evaluar críticamente los datos emergentes que respalden la hipótesis de que una estrategia de tratamiento *top-down* produce resultados superiores en comparación con la estrategia *step-up* utilizada actualmente.

En esta revisión sistemática se analizaron diversos estudios clínicos, tales como ACCENT: *A Crohn’s Disease Clinical Study Evaluating Infliximab in New Long-term Treatment regimen*; ACT: *Active Ulcerative Colitis Trial*; entre otros, para determinar si la posición de los biológicos en la pirámide de tratamiento escalonado es adecuada o si es tiempo de proponer una estrategia en la cual puedan ocupar una posición inferior.

Esta revisión es altamente relevante para la investigación, ya que provee información confiable y estructurada acerca de los beneficios que se han descubierto sobre el uso temprano de terapias avanzadas, lo que nos da información que puede ser comparada con los beneficios que han posicionado a la estrategia escalonada tradicional, como la elegida por los médicos en la mayoría de los pacientes diagnosticados con EII.

Szamosi et al.¹³ en su estudio llamado “*Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both*

smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis” realizado en 2009, evalúan la relación entre el uso temprano de Azatioprina/biológicos y el riesgo de requerir una primera cirugía en pacientes con EC y CU que son fumadores y no fumadores.

En este estudio se analizaron 681 pacientes divididos de la siguiente forma: EC mujeres 155 y hombre 185 con una duración de 9.4 ± 7.5 años y CU mujeres 164 y hombres 174 con una duración de 11.5 ± 9.7 años. Los pacientes fueron entrevistados sobre sus hábitos de fumado al momento del diagnóstico y durante las visitas de seguimiento regulares. Los historiales médicos se analizaron retrospectivamente.

Si bien este estudio no analiza directamente las estrategias *top-down* y *step-up*, brinda una perspectiva sobre los beneficios de utilizar de forma temprana terapias avanzadas en pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones y esto es relevante para la investigación, ya que se busca determinar la efectividad de tomar esa decisión.

En el estudio “*Biological and steroid use in relationship to quality measures in older patients with inflammatory bowel disease: a US Medicare cohort study*” realizado por Johnson et al.⁶ en 2015, se buscaba examinar la frecuencia y los factores que predicen el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), y describir la utilización de esteroides entre los pacientes estadounidenses con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de 65 años o más antes de la publicación de una nueva medida de calidad de Medicare que recomienda el uso de anti-TNF y otros agentes que ahorran esteroides.

Este fue un estudio de cohorte retrospectivo en el cual utilizaron datos de reclamaciones de 2006 a 2009 de una muestra nacional de beneficiarios de Medicare. Se incluyeron pacientes con EII sin contraindicaciones para anti-TNF, inscritos en Medicare partes A y B con 12 meses o más y parte D con 6 meses o más, en total fueron analizados 8502 pacientes.

Es relevante para esta investigación, ya que proporciona una perspectiva sobre las recomendaciones que sistemas de salud importantes, como el estadounidense, indican para el tratamiento de la EII, además evidencia la persistencia de utilizar terapias convencionales poco efectivas, teniendo terapias avanzadas que son más específicas y eficientes.

Fiorino et al.¹⁴ realizaron una investigación en 2015, llamada “*Bowel Damage as Assessed by the Lémann Index is Reversible on Anti-TNF Therapy for Crohn’s Disease*” en la que se propusieron evaluar si el daño intestinal acumulado en pacientes con EC era reversible mediante el uso de terapias avanzadas como los biológicos anti-TNF. De este modo, el estudio intentó determinar si la intervención terapéutica moderna puede realmente frenar o revertir la progresión de la enfermedad.

La metodología consistió en un estudio observacional de cohorte prospectivo que incluyó a pacientes con EC que iniciaron tratamiento con fármacos anti-TNF. Se calculó el índice de Lémmán al inicio del estudio y tras un periodo de seguimiento mediante pruebas de imagen como resonancia magnética y colonoscopia para comprobar la evolución del daño. La conclusión principal fue que una proporción significativa de pacientes mostró una reducción real del índice, lo que indica una reversibilidad del daño intestinal, lo que demostró que un inicio temprano y eficaz con estas terapias avanzadas es fundamental para maximizar esta posibilidad de reparación anatómica.

Este estudio respalda la hipótesis sobre el desvío del curso natural de la EII en pacientes diagnosticados con EC, que se asocia con los biológicos y es relevante para la investigación, pues concluye que un inicio temprano de los tratamientos avanzados puede no solo reducir la sintomatología, sino también reducir el daño causado por la inflamación crónica y por ende prolonga la remisión libre de esteroides.

Tsui et al.¹⁵ en su investigación titulada “*Is top-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn’s disease?*”, realizada en 2018, se plantean como objetivo evaluar de manera crítica si el abordaje *top-down* tiene un balance costo-beneficio óptimo para el tratamiento de la EII o si por el contrario, su alto costo limita a los centros de salud utilizarlos y por esto se elige la estrategia *step-up* tradicional en la mayoría de nuevos diagnósticos de esta enfermedad.

En este estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, Ovid y PubMed Central para identificar estudios comparativos sobre la eficacia del abordaje *top-down* versus la estrategia convencional. Los artículos se evaluaron críticamente utilizando la puntuación de la Red Escocesa de Guías Intercolegiales para evaluar la evidencia actual sobre el uso temprano de terapias avanzadas. Se identificaron diecinueve estudios, incluyendo seis ensayos controlados aleatorizados, trece estudios de cohorte y dos estudios de coste-beneficio. La terapia combinada temprana, que incluye biológicos e inmunomoduladores, resultó eficaz para mejorar los resultados de los pacientes; sin embargo, los biológicos tempranos por sí solos no demostraron un beneficio claro sobre la terapia escalonada. Asimismo, el uso temprano de inmunomoduladores por sí solo mostró resultados inconsistentes en cuanto a eficacia, tanto en términos de remisión como de resultados quirúrgicos.

Esta revisión aporta información valiosa sobre la eficacia del abordaje *top-down*, además de las diferentes estrategias para optimizar su uso, como es la combinación de biológicos anti-TNF con inmunomoduladores. Esto ayuda en el desarrollo del análisis comparativo, ya que plantea que utilizar terapias avanzadas de forma precoz, es una alternativa viable para la estrategia escalonada tradicional, teniendo en cuenta sus costos y beneficios, sin embargo, indican que se necesitan más estudios para determinar aquellos pacientes que se podrían beneficiar más de utilizar este tipo de abordaje.

Thompson et al.¹⁶ en su revisión bibliográfica realizada durante el 2019, llamada “*Early Biologic Treatment versus Conventional Treatment for the Management of Crohn’s Disease: A Review of Comparative Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness*” se plantearon como objetivo determinar la efectividad clínica de un tratamiento temprano con medicamentos biológicos en comparación con el tratamiento convencional para pacientes con EC, además pretendía determinar la costo-efectividad de utilizar estos medicamento en comparación con los convencionales que suelen ser más baratos.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en recursos clave, como PubMed, la Biblioteca Cochrane, las bases de datos del Centro de Revisiones y Difusión (CRD) de la Universidad de York, agencias canadienses e internacionales de tecnología sanitaria importantes, así como una búsqueda específica en internet. Se determinó que la efectividad comparativa de la terapia biológica temprana versus la terapia convencional para la enfermedad de Crohn en adultos no está clara según la evidencia disponible, debido al número limitado de estudios y a la heterogeneidad de los existentes. La evidencia identificada en el informe no sugiere beneficios consistentes de la terapia biológica temprana en comparación con el tratamiento convencional, pero sí señala posibles beneficios que requieren mayor investigación.

Le Berre et al.¹⁷ en su artículo editorial “*Timely Use of Biologics in Early Crohn’s Disease: The Return of -Hit Hard and Early-?*”, publicado en 2019, analizaron si el inicio temprano de la terapia biológica conocido como *hit hard and early* o *top-down*, actualmente, tiene potencial para modificar el curso de la EC, ya que se ha demostrado que el índice de daño intestinal progresivo es más bajo en los pacientes a los que se les ha aplicado este tipo de abordaje, en lugar de seguir estrictamente la estrategia escalonada tradicional, previniendo complicaciones a largo plazo como cirugías invasivas.

Los autores analizaron los resultados de un estudio de cohorte longitudinal realizado por Solomon et al., que evaluó a pacientes con EC, además compararon la evidencia existente sobre el uso oportuno de los fármacos anti-TNF dentro de los primeros 2 años de tratamiento

tras el diagnóstico frente a un inicio tardío, para determinar si existe una ventana de oportunidad terapéutica. Una vez finalizado el análisis, concluyeron que existe una ventana terapéutica en los primeros 2 años después del diagnóstico, donde el daño intestinal es reversible, por otra parte, el inicio temprano con biológicos se asocia significativamente con un menor riesgo de cirugía y hospitalizaciones en comparación con esperar a que falle a terapias convencionales, por lo que ellos apoyaron la estrategia de tratamiento *top-down* para pacientes con un mal pronóstico.

Estos autores realizaron un análisis acerca de los beneficios del uso oportuno de biológicos en la EC y lo compararon con los beneficios conocidos de la terapia escalonada tradicional. Es muy relevante para esta investigación, ya que permite conocer la visión de la comunidad científica acerca de utilizar estas terapias avanzadas en pacientes recién diagnosticados y entender si el beneficio supera los riesgos que esto conlleva, además aporta una base para comparar la efectividad de los tratamientos convencionales contra las terapias avanzadas.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

Hinaben et al.¹⁸ en su estudio titulado “*Earlier Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy of Crohn’s Disease Correlates with Slower Progression of Bowel Damage*” y realizado en Estados Unidos de América en 2019, se plantearon como objetivo principal evaluar la asociación entre el momento de inicio de la terapia con agentes anti-TNF y la velocidad de progresión del daño intestinal en pacientes con EC. El fin del estudio era aportar evidencia sobre la importancia de la ventana de oportunidad terapéutica para mejorar el pronóstico a largo plazo, con el fin de determinar si el tratamiento precoz con biológicos era capaz de reducir las complicaciones quirúrgicas futuras.

Desarrollaron un estudio de cohorte retrospectivo que utilizó el índice de Lemman para cuantificar el daño intestinal en pacientes tratados con anti-TNF en diferentes etapas de su

enfermedad. Los investigadores analizaron datos clínicos y radiológicos para comparar la tasa de progresión del daño entre grupos definidos por el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la primera dosis del biológico. Su conclusión más relevante fue que el inicio más temprano de la terapia anti-TNF se correlacionaba de forma independiente con una progresión significativamente más lenta del daño estructural intestinal, en comparación con el curso normal de la terapia escalonada tradicional, en la que las terapias avanzadas llegan muy tarde o del todo no se utilizan.

Este estudio provee datos que comparan el uso del abordaje *top-down*, con el uso de la estrategia escalonada, lo que es vital para esta investigación, ya que se busca determinar cuál de las dos estrategias de tratamiento tiene el mayor potencial para disminuir las complicaciones estructurales y, por consiguiente, alcanzar una remisión prolongada, libre de esteroides, además busca comparar los riesgos de utilizar estos abordajes, para entender cómo se les puede sacar el máximo provecho.

El objetivo principal de la revisión técnica llamada “*American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis*” realizada por Singh et al.¹⁹ en Estados Unidos durante el año 2020, fue proporcionar una síntesis basada en evidencia sobre la efectividad comparativa y la seguridad de las terapias farmacológicas aprobadas para tratar adultos con CU moderada a grave. Buscaban estandarizar el uso de inmunomoduladores, biológicos y moléculas pequeñas para inducir y mantener la remisión clínica y reducir el riesgo de colectomía.

La metodología utilizada se basó en el marco *Grading of Recommendations Assessments, Development and Evaluation* (GRADE) para realizar revisiones sistemáticas y metaanálisis en una red de ensayos clínicos aleatorizados que comparaban diversas terapias avanzadas. El equipo concluyó que el uso temprano de terapias biológicas y moléculas pequeñas es superior a la estrategia de escalada lenta o *step-up* tradicional para lograr la curación mucosa.

Este estudio es relevante, debido a su aporte de evidencia clínica necesaria para sustentar efectividad del abordaje *top-down* en términos de velocidad de respuesta y prevención del daño intestinal permanente, sin embargo también provee datos estadísticos sobre los principales riesgos que los pacientes pueden presentar al utilizar terapias avanzadas, como los anti-TNF, lo que puede ayudar a clarificar el debate actual y la persistencia en los centros de salud, de utilizar la aminosilatos por periodos tan prolongados, con los que muchos pacientes sufren recaídas intermitentes.

El artículo titulado “*Early Intervention in Ulcerative Colitis: Ready for Prime Time?*” desarrollado por Solitano et al.²⁰ en Canadá durante el 2020, tuvo como principal objetivo evaluar la viabilidad de la intervención temprana *top-down* en la CU. El estudio analizó si existía una ventana de oportunidad terapéutica similar a la encontrada en la EC, con el fin de prevenir el daño estructural progresivo y mejorar los resultados a largo plazo mediante el control rápido de la enfermedad.

Realizaron una revisión exhaustiva de la literatura y analizaron ensayos clínicos aleatorizados que comparaban resultados según la duración de la enfermedad antes del inicio de terapias avanzadas. Evidenciaron que el uso de biológicos en etapas tempranas se asocia con tasas significativamente mayores de remisión clínica y curación mucosa, sugiriendo que el retraso inherente a la estrategia *step-up* tradicional puede comprometer la respuesta al tratamiento y aumentar el riesgo de complicaciones, sin embargo, se necesitan más estudios que determinen que pacientes con CU se beneficiarían más del abordaje *top-down* y cuales pueden iniciar con la estrategia tradicional sin mayor riesgo.

Este análisis proporciona evidencia científica sobre los beneficios del uso temprano de terapias avanzadas y como esto se asocia con una disminución de las complicaciones. Puede ser utilizado en el desarrollo de esta investigación para entender porque si las terapias avanzadas parecen ser superiores para promover la curación mucosa, no son utilizadas con más frecuencia como parte del abordaje *top-down*. Además, ayuda a conocer lo que falta en

la investigación para utilizar las dos estrategias de forma consciente y efectiva, pensando en mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La investigación llamada “*Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn’s disease*” realizada por Ungaro et al.²¹ y llevada a cabo en Estados Unidos de América en 2020, consistió en evaluar sistemáticamente la eficacia y seguridad del tratamiento biológico temprano en comparación con el tratamiento tardío en pacientes adultos y pediátricos con EC, para determinar si se lograba la mejora significativa los resultados clínicos, como la remisión y la respuesta terapéutica, además de reducir los riesgos de complicaciones quirúrgicas. Finalmente, se analizó si esta estrategia conllevaba un perfil de seguridad aceptable sin incrementar los efectos adversos.

La investigación se realizó mediante una revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y de cohorte que comparaba el inicio temprano de biológicos, usualmente en los dos años posteriores al diagnóstico, frente al inicio tardío. Los investigadores utilizaron modelos de efectos aleatorios para calcular los riesgos relativos y los intervalos de confianza sobre la remisión y los requerimientos quirúrgicos. La conclusión principal fue que el tratamiento biológico temprano se asocia con una tasa significativamente más altas de remisión y una reducción notable en el riesgo de cirugía. Los resultados confirmaron que los beneficios de la terapia precoz son consistentes tanto en poblaciones adultas como pediátricas para optimizar el control de la enfermedad sin comprometer la seguridad del paciente.

Esta revisión no solo analiza los datos relacionados con eficacia, sino que también evalúa la seguridad del paciente al utilizar terapias avanzadas de forma precoz, esto es vital para este análisis comparativo, ya que para que una terapia farmacológica sea considerada adecuada, debe ser tanto efectiva como segura y es lo que se busca determinar en esta investigación al comparar ambos abordajes de tratamiento.

En el año 2021 Schnitzler F et al.²² realizaron un estudio llamado “*Early Start of Infliximab in Crohn’s Disease Increases Rates of Endoscopic Remission and Decreases Stenosis Formation: Experiences From a Single Center Cohort*” en Alemania y su propósito inicial fue evaluar si el inicio temprano con Infliximab mejoraba los resultados clínicos en pacientes con EC. Los autores buscaron determinar específicamente el impacto de esta terapia avanzada en el alcance de la remisión endoscópica y en la prevención de complicaciones estructurales permanentes. El estudio pretendía validar la efectividad de intervenir con terapias avanzadas, antes de que la inflamación persistente causara daños irreversibles en el intestino.

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en un solo centro, donde se compararon pacientes tratados con Infliximab antes y después de los dos años posteriores al diagnóstico. La conclusión principal fue que el uso temprano del fármaco aumentó significativamente las tasas de remisión endoscópica y redujo drásticamente la formación de estenosis.

Pese a que este estudio se centró en un medicamento anti-TNF, es relevante para la investigación, ya que demuestra que terapias avanzadas tienen mayor potencial de prevenir daños estructurales importantes a largo plazo, que pueden empeorar el pronóstico de los pacientes y entre más pronto se inicien, es mejor. Es importante contar con la información actualizada al respecto, ya que ayuda a los profesionales en salud a tomar decisiones certeras relacionadas con las estrategias de tratamiento a utilizar.

En Grecia se realizó el estudio titulado “*The Effect of Early vs Delayed Initiation of Adalimumab on Remission Rates in Patients With Crohn’s Disease With Poor Prognostic Factors: The MODIFY Study*” desarrollado por Mantzaris et al.²³ en 2021, el cual tenía como objetivo primordial comparar la eficacia de iniciar Adalimumab como tratamiento de primera línea, utilizando una estrategia *top-down* frente a un tratamiento escalonado convencional, en pacientes con EC y factores de mal pronóstico. Los investigadores buscaban determinar

si iniciar con el biológico lograba mayores tasas de remisión clínica y endoscópica en comparación con el enfoque convencional.

La metodología consistió en un ensayo clínico aleatorizado donde se asignó a los pacientes con diagnóstico de EC reciente a recibir Adalimumab de inmediato o recibirlo después de atravesar un tratamiento escalonado. La principal conclusión fue que el inicio temprano con adalimumab se relacionó con una tasa significativamente superior de remisión clínica y curación de la mucosa mantenida a largo plazo. El estudio confirmó que tratar precozmente a pacientes de alto riesgo previene la progresión del daño intestinal y mejora los resultados terapéuticos globales.

Este estudio es particularmente importante para la investigación, ya que arroja información vital para el análisis comparativo que se pretende generar entre las estrategias de tratamiento *step-up* y *top-down*. definir qué pacientes pueden verse realmente beneficiados con el abordaje avanzado y recopilar la evidencia científica necesaria para que se tomen estas decisiones, es vital para optimizar los tratamientos con los que se cuenta actualmente.

Buisson et al.²⁴ realizaron un estudio titulado “*Top-down Versus Step-up Strategies to Prevent Postoperative Recurrence in Crohn’s Disease*” en el año 2022, con el propósito de comparar la estrategia *top-down* frente a la *step-up* para prevenir la recurrencia post operatoria en la EC. Los investigadores buscaban determinar qué enfoque terapéutico era superior para evitar que la enfermedad reapareciera tras una resección intestinal, con el fin de establecer pautas para el manejo médico de pacientes con alto riesgo de recaída quirúrgica.

Se realizó mediante un estudio observacional de cohorte que comparó pacientes que iniciaron biológicos inmediatamente después de la cirugía contra aquellos que siguieron el escalamiento terapéutico tradicional. El estudio demostró que el abordaje terapéutico *top-*

down es significativamente más eficaz para prevenir la recurrencia endoscópica y clínica en pacientes de alto riesgo.

Este estudio es relevante para la investigación debido a que realiza una comparación entre las estrategias de tratamiento que se compararán en esta investigación y además uno de los objetivos fue disminuir las complicaciones después de la resección intestinal, ya que el utilizar las terapias avanzadas ayuda a evitar las recaídas, el cual es uno de los beneficios más estudiados actualmente.

En la investigación realizada por Zhang et al.²⁵ durante el año 2023 en China, llamada *“Efficacy of early biologic therapy versus late/conventional therapy in children and adolescents with Crohn’s disease: A systematic review and meta-analysis”* se buscaba evaluar la efectividad comparativa de la terapia biológica temprana frente a la terapia convencional o tardía en pacientes adolescentes y pediátricos diagnosticados con la enfermedad de Crohn, con el fin de determinar si este cambio de estrategia ofrecía ventajas significativas en parámetros clave de salud. Se enfocó en medir la inducción de la remisión y la prevención de complicaciones a largo plazo en esta población joven.

Esto lo hicieron mediante una revisión sistemática y un metaanálisis que incluyó 13 estudios, entre ellos 2 ensayos clínicos aleatorizados y 11 estudios de cohorte, que involucraron a 861 pacientes. La principal conclusión indica que la terapia biológica temprana es significativamente superior para lograr la remisión clínica en los primeros dos años, mejorar la curación de la mucosa y reducir la tasa de recaída.

Estudios que comparan ambas estrategias de tratamiento son importantes, sin embargo, en este caso la población es diferente y es muy relevante también conocer si el abordaje *top-down* es una opción para pacientes jóvenes, ya que como se ha mencionado anteriormente,

esta enfermedad afecta mayormente a adolescentes y adultos jóvenes, por este motivo contar con este tipo de antecedentes para basar el análisis de esta investigación es crucial.

El estudio “*Nordic inflammatory bowel disease treatment strategy trial: protocol for the NORDTREAT randomised controlled biomarker- strategy trial*” desarrollado en los países nórdicos por Rejler et al.²⁶ en el 2023, buscaba identificar pacientes con diagnóstico reciente de EII con alto riesgo de progresión grave de la enfermedad por medio de biomarcadores con el fin de evaluar si la implementación de una medicina personalizada podía mejorar los resultados clínicos y reducir las complicaciones.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y de etiqueta abierta que utilizó un diseño de estrategia basado en biomarcadores. Los pacientes recién diagnosticados fueron aleatorizados para recibir o no acceso a su perfil de riesgo proteico; aquello con alto riesgo iniciaron directamente una terapia *top-down* con anti-TNF con o sin inmunomoduladores, mientras que el grupo control siguió la estrategia tradicional o *step-up*. Pese a que las tasas de remisión fueron similares, el enfoque *top-down* guiado por biomarcadores podría ofrecer un beneficio superior especialmente en pacientes con EC.

Este ensayo proporciona evidencia contemporánea que compara las estrategias analizadas en esta investigación bajo un modelo de medicina de precisión. Debido a que el ensayo se centra en la eficacia y seguridad de ambos abordajes para prevenir complicaciones y mantener la remisión, provee datos clave sobre como los biomarcadores pueden justificar el uso temprano de terapias avanzadas y de esta forma determinar cuáles pacientes se verían mayormente beneficiados utilizando el abordaje *top-down*.

Ananthakrishnan et al.²⁷ realizaron el estudio “*Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Management of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: 2024 AGA Evidence Synthesis*” en Estados Unidos durante el 2024, con el fin de aportar evidencia actualizada

para la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). El estudio buscaba comparar la eficacia y la seguridad de todas las terapias avanzadas disponibles para inducir y mantener la remisión en pacientes con CU moderada a grave.

La metodología consistió en una revisión sistemática exhaustiva de ensayos clínicos aleatorizados, permitiendo la comparación indirecta entre fármacos biológicos y pequeñas moléculas. Se concluyó que terapias como el upadacitinib e infliximab muestran una eficacia superior en la inducción de la remisión clínica y la curación endoscópica, esto demuestra la importancia de elegir el tratamiento más potente según el perfil del paciente.

Este artículo proporciona datos estadísticos robustos que respaldan la eficacia del abordaje *top-down* mediante el uso de terapias avanzadas de alta potencia desde el inicio. Por otro lado, ofrece una jerarquía de tratamiento basada en evidencia que permite sustentar con respaldo científico porque el uso temprano de biológicos es más efectivo que la escalada tradicional para la prevención de complicaciones. Es una fuente confiable para contrastar la seguridad y los resultados a largo plazo entre ambas estrategias terapéuticas.

El estudio llamado “*A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn’s disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial*” Se llevó a cabo en Reino Unido durante 2024 por Noor et al.²⁸ con el fin de determinar si una estrategia terapéutica *top-down* con Infliximab y antimetabolitos era superior a una estrategia tradicional escalonada. Este ensayo pretendía evaluar si el uso temprano de terapias combinadas mejoraría los resultados clínicos en pacientes con EC recién diagnosticada, independientemente de un perfil de biomarcadores genéticos predictivos.

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y abierto que incluyó a 386 pacientes divididos en dos grupos de tratamiento y clasificados según un biomarcador de

pronóstico. Su conclusión más relevante fue que la estrategia *top-down* logró tasas de remisión clínica sostenida significativamente más alta (79%) en comparación con el grupo *step-up* (15%) al final de un año. Además, el abordaje temprano redujo drásticamente la necesidad de cirugía y el uso de corticosteroides, sin aumentar los eventos adversos graves.

El ensayo *Predicting Outcomes For Crohn's Disease using a molecular biomarker* (PROFILE) aporta datos estadísticos que pueden ser utilizados en esta investigación para entender los beneficios que tiene cada abordaje de tratamiento, los resultados esperados y la reducción de complicaciones que se asocia con cada uno de ellos, es por esto que tomarlo en cuenta es fundamental para el desarrollo de este trabajo.

Yarur et al.²⁹, en su estudio “*Real-world Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Adalimumab in Biologic-naive Patients With Crohn's Disease*” realizado en los Estados Unidos durante el año 2024, planteaba como objetivo evaluar y comparar la efectividad clínica y la seguridad en el mundo real de Vedolizumab frente a Adalimumab. El estudio se centró en pacientes con EC que nunca habían recibido tratamiento biológico, buscando determinar cuál agente ofrecía mejores resultados en la práctica clínica diaria.

Fue un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico que utilizó herramientas estadísticas sofisticadas como *Propensity Score Matching* (PSM) para simular las condiciones de un ensayo clínico aleatorizado, ya que solo se contaba con datos de la vida real obtenidos por estudios observacionales. Una de las conclusiones más importantes fue que ambos fármacos mostraron tasas de remisión clínica y persistencia de tratamiento al cabo de un año, sin embargo, Adalimumab se asoció con una respuesta más rápida en ciertos grupos, además recomiendan a ambas como opciones viables para el inicio temprano del tratamiento biológico.

A pesar de que este artículo no hace una comparación entre las dos estrategias de tratamiento de interés en esta investigación, aporta evidencia valiosa para sustentar la hipótesis de que el abordaje *top-down* está siendo ampliamente utilizado en Latinoamérica,

sin embargo no se está sacando el máximo provecho a sus beneficios, ya que no hay ensayos clínicos aleatorizados que sirvan como base para incluir esta estrategia en los lineamientos establecidos en países como Costa Rica, sin tener que seguir la escalada de tratamiento convencional.

Durante el 2025 se realizó el estudio “*Differential Outcomes of Early Versus Late Anti-TNF Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Nationwide Propensity Score-Matched Cohort Study*” desarrollado por Oh et al.³⁰ en Corea del Sur, en el cual se evaluaron los resultados clínicos a largo plazo de la terapia temprana con anti-TNF o *top-down* frente a la terapia tardía o *step-up* en pacientes con EII. Se buscaba determinar si el momento de inicio del fármaco influía en el riesgo de hospitalización, cirugía relacionada con la enfermedad y el uso crónico de corticosteroides.

En este estudio se utilizó también la herramienta PSM mencionada anteriormente con el fin de equilibrar las características basales de los grupos de tratamiento temprano y tardío. Los resultados mostraron que la estrategia *top-down* redujo en gran medida el riesgo de cirugía intestinal y hospitalizaciones en la EC, mientras que en la CU el beneficio fue más pronunciado en el alcance de la remisión libre de esteroides y la reducción de visitas a urgencias.

La evidencia de vida real sobre la efectividad comparativa del abordaje *top-down* en una escala nacional aportada por este estudio es crucial para la esta investigación, además el rigor estadístico utilizado minimiza los sesgos de selección y por tanto aumenta el nivel de la evidencia del artículo. Se demostró que la intervención temprana con terapias avanzadas no solo mejoraba la calidad de vida de los pacientes, sino que prevenía complicaciones graves.

El objetivo principal del estudio titulado “*Real-world clinical characteristics and therapeutic strategies in patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Argentina: Data from the RISE-AR study*” realizado en Argentina por Olivera et al.³¹ en el año 2025, fue describir las características sociodemográficas, clínicas y las diversas

estrategias farmacológicas utilizadas en la práctica real para el manejo de la EII moderada a grave. La investigación buscaba generar evidencia local ante la escasez de datos sobre el abordaje que se le da en varios centros de referencia argentinos.

Realizaron un estudio observacional, multicéntrico y no intervencionista, que combinó una evaluación transversal de 246 pacientes con una revisión retrospectiva de historias clínicas de tres años de evolución. Encontraron que el uso de terapias biológicas en Argentina es elevado, especialmente en la EC con un 70.3%, lo cual refleja tanto la severidad de los casos como el acceso eficiente a cuidados especializados, mientras que en la CU fue superior el uso de aminosalicilatos con un 97.9% seguido por corticosteroides.

Este artículo ofrece un contraste regional sobre cómo se aplican las estrategias *top-down* y el abordaje convencional en un entorno de mundo real en Latinoamérica, el cual será de vital importancia para esta investigación, ya que provee datos cruciales sobre los beneficios de utilizar terapias avanzadas de forma precoz en países con recursos limitados, por otro lado ofrece una perspectiva sobre cómo la implementación de estas estrategias se ve influenciada por el acceso a centros especializados y la disponibilidad de recursos sanitarios locales.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

La tesis realizada por Vargas Soto I ¹¹ durante el 2019 y titulada “Respuesta clínica al tratamiento biológico con anti factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en control en el servicio de gastroenterología del hospital México desde enero del 2013 hasta julio del 2018” se planteó como objetivo evaluar la respuesta al tratamiento con biológicos anti-TNF en pacientes con EII tratados en el hospital México, después de 24 semanas de iniciado el mismo.

Esto se llevó a cabo por medio de un estudio observacional, descriptivo de registros médicos y retrospectivo. Se valoró la respuesta clínica de los pacientes en la semana 24 de tratamiento con anti-TNF. Incluyeron variables como sexo, edad, lugar de residencia, tipo de EII, edad del diagnóstico, tiempo de evolución antes del inicio con el tratamiento biológico, ciclos de esteroides previos y posteriores al inicio del tratamiento, etc. La principal conclusión fue que la terapia con biológicos es efectiva en lograr una buena respuesta clínica a la semana 24 y de mantenerla hasta la semana 52, además fue efectiva para reducir los ciclos de esteroides que recibían estos pacientes.

Esta tesis es parte de los esfuerzos que se realizan a nivel nacional por tener información precisa y actualizada que de soporte a la toma de decisiones clínicas a nivel nacional. Esto es relevante para la investigación en curso, ya que parte de la justificación por la que se ha desarrollado es precisamente aportar evidencia actual y confiable relacionado con los abordajes que se pueden emplear para sacar el máximo provecho a las terapias avanzadas, como lo son los biológicos.

Cob Guillen E.³² realizó una tesis llamada “Evaluación de respuesta a tratamiento con anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital San Juan de Dios en el periodo de julio del 2021 a junio del 2023” durante el 2024, en la que evaluó pacientes con EII que fueron tratados con anti-TNF en el Hospital San Juan de Dios, para determinar su respuesta al tratamiento, el manejo en el fallo terapéutico primario y la pérdida de respuesta secundaria.

Por medio de un análisis cuantitativo y cualitativo de diferentes variables, tales como la edad, el nivel de calprotectina fecal, el género, el tipo de anti-TNF, el tipo de EII, tabaquismo, etc se evaluó la efectividad de los biológicos y el nivel de falla terapéutica, luego se comparó con la literatura internacional para determinar cómo se ha manejado este tipo de abordajes a nivel nacional.

Al igual que la tesis anterior, este trabajo presenta información que puede ser utilizada en un análisis comparativo tal como el que se lleva a cabo en esta investigación, ya que no sólo se busca determinar la eficacia de terapias avanzadas, sino también los riesgos que estas conllevan y de esta forma proveer evidencia que pueda ser consultada para futuros trabajos de investigación.

CAPITULO II – MARCO TEÓRICO

En este capítulo se establecerán las bases teóricas que permiten el entendimiento de la enfermedad inflamatoria intestinal y las estrategias terapéuticas implementadas para su tratamiento, con el fin de poner al lector en contexto de la problemática que se está abordando, considerando lo que ya se ha descubierto sobre la enfermedad, además, se recopilarán los conceptos que amplíen el conocimiento acerca de la efectividad comparativa y la seguridad de los fármacos aprobados para tratar la EII, mismos que son utilizados para alcanzar la remisión profunda libre de esteroides y reducir las complicaciones propias de esta patología.

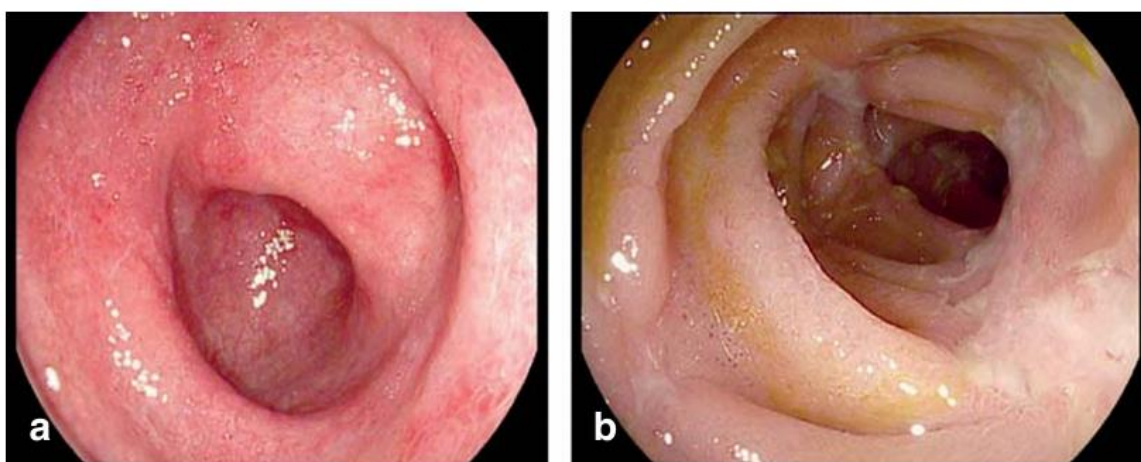
2.1 Enfermedad inflamatoria intestinal

Se define como una inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal de causa desconocida, que se caracteriza por provocar cuadros de diarrea con sangre en algunas ocasiones, estreñimiento, dolor abdominal y síntomas en otros órganos, como los ojos y la piel. Esta enfermedad es de origen multifactorial, lo cual indica que no existe una fisiopatología claramente definida, pero se han descubierto diversos factores implicados en su aparición y desarrollo. La colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las dos principales formas en las que se presenta esta patología⁷.

La EC y la CU tienen una sintomatología bastante similar y hasta se podría decir que es inespecífica, es por esto que su diagnóstico muchas veces se retrasa. En ambos casos los pacientes se presentan con dolor abdominal y diarrea, pero en el caso de la CU, se tiende a presentar además sangrado con las deposiciones. La EC se caracteriza por el daño de la pared intestinal, desde la mucosa hasta la base, a lo que se le conoce como daño transmural y es lo que la hace tan peligrosa, ya que puede llegar a causar fistulas y estenosis severa; mientras que la CU se limita a la inflamación de la mucosa a nivel del colon, sin riesgo de fistulas, pero esto no la hace más inofensiva, ya que la inflamación persistente puede provocar el desarrollo de células cancerosas o estenosis severa³³.

En la siguiente imagen se aprecia a la izquierda un intestino con inflamación moderada y continua, encontrada en pacientes con CU y como se observa, el daño es superficial, mientras en la imagen de la derecha, se observa ya un daño más profundo e intermitente, que, con el paso del tiempo, no hace más que aumentar, este es característico de la EC. Como se explicó anteriormente, en la EC la inflamación es tan severa, que puede alcanzar hasta la lámina propia y causar fistulas³³.

Figura 1. Imagen endoscópica del intestino con CU y EC.



Fuente: Imagen tomada de referencia ³³

2.1.1 Fisiopatología

Esta enfermedad tiene una fisiopatología bastante compleja, debido a que múltiples factores intervienen para que una persona desarrolle la EII, más aún si esta tiene ciertas características genéticas que podrían facilitar y ampliar el ciclo de inflamación y liberación de moléculas proinflamatorias. Para tener un mejor entendimiento de los diversos caminos que llevan al desarrollo de esta enfermedad, se explicarán de forma independiente, pero siempre teniendo presente que ocurren de forma simultánea provocando el desequilibrio inmunológico y físico intestinal^{7,33}.

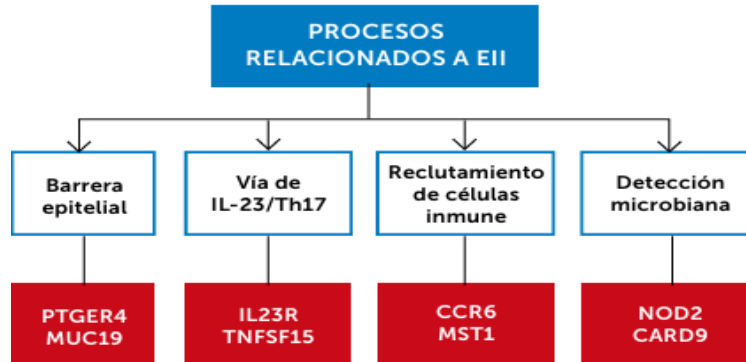
- Factores genéticos

Uno de los mayores descubrimientos se realizó en 2001, cuando se identificó en el cromosoma 16 un gen que se ve implicado en la aparición de la EII y codifica para el dominio de oligomerización de unión a nucleótidos 2 (NOD2) con 3 posibles variantes de su secuencia. Esta proteína del sistema inmune se encarga de detectar componentes bacterianos y regular la respuesta inflamatoria. El gen se expresa principalmente en las células del epitelio intestinal o en las del sistema inmune innato y se habla de un riesgo de 20 a 40 veces mayor de padecer la enfermedad si hay dos alelos iguales del gen, ya que su función de reconocimiento bacteriano es ineficiente en estos pacientes, mientras que las personas que reciben un alelo diferente de cada padre, tienen un riesgo mucho menor⁷.

Al día de hoy se han hecho varios estudios que buscan determinar aquellos genes que están directamente relacionados con la aparición de la EII, sin embargo, la posibilidad de que esas variantes genéticas sean heredados es muy baja (26% en EC y 19% en CU). Por otra parte, se ha evidenciado que más de 160 genes de riesgo, se asocian con el desarrollo de la EC y la mayoría de ellos afectan la interacción del microbioma con el intestino^{7,33}.

Se han detectado diversos procesos que se ven afectados debido a la mutación de estos genes y, de hecho, varios de los medicamentos más novedosos se han desarrollado a partir de esos descubrimientos. En la siguiente imagen se muestran algunos de ellos y los genes que se relacionan con la deficiencia presentada, por ejemplo, el gen CCR6, que provoca un reclutamiento descontrolado de células inmunitarias, que terminan por liberar muchas citoquinas proinflamatorias y empeoran el cuadro clínico y otros procesos como la formación de moco protector sobre la pared intestinal, que en estos pacientes está disminuido⁷.

Figura 2. Procesos afectados en la EII y los genes implicados en cada uno.



Fuente: Imagen tomada de referencia ⁷

- Factores inmunológicos

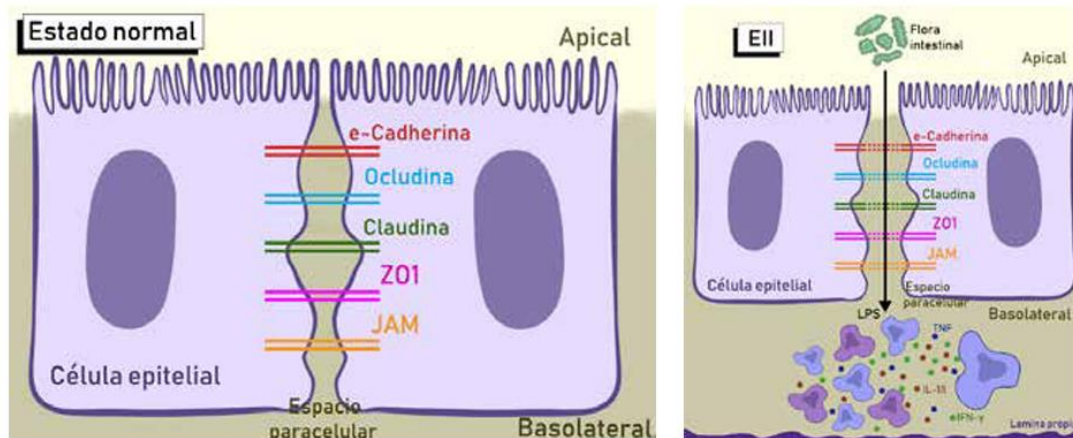
Los defectos en la protección física y celular de la pared intestinal corresponden a algunos de los elementos clave que se deben estudiar para entender las razones por las que se desarrolla esta enfermedad. Los pacientes presentan función irregular del sistema inmune innato; que comprende células de barrera epitelial, neutrófilos, macrófagos, entre otras y adaptativo; que comprende linfocitos T y B, células dendríticas, etc^{33,34}.

Existe un equilibrio muy delicado entre las células epiteliales intestinales; encargadas de regular el paso hacia la circulación, el microbioma intestinal y las células inmunitarias locales. En la EII se encuentran alteraciones importantes en este equilibrio, por ejemplo, en las uniones estrechas entre las células epiteliales, se ha detectado una función deficiente de la claudina y ocludina, lo que provoca que bacterias y toxinas alcancen la lámina propia, provocando inflamación³⁵.

En la siguiente imagen se observa una célula epitelial en su estado normal, donde estas uniones funcionan como una barrera para evitar que las bacterias, que viven en el intestino, entren a la circulación atravesando los espacios entre las células, en cambio, los pacientes

con EII no cuentan con esa protección o bien, esta disminuida, por ende, las bacterias atraviesan las células y provocan la reacción del sistema inmune, lo que desarrolla la inflamación crónica.

Figura 3. Alteración de función en uniones estrechas en pacientes con EII.



Fuente: Imagen tomada de referencia ⁷

Además de fungir como una barrera física, las células epiteliales secretan una especie de moco en respuesta a los microorganismos que comúnmente habitan en el lumen intestinal, que permite limitar su colonización al lumen, por otra parte, induce y modula la respuesta inmunológica local. Células inmunitarias como los macrófagos y neutrófilos complementan esta protección sin sobre reaccionar a las bacterias y sus desechos metabólicos. En los pacientes con EII la función de las células inmunitarias esta alterada y activan diversas vías que terminan con la producción de grandes cantidades de citoquinas como el TNF-alfa y las interleucinas, esto provoca que las células endoteliales y estromales produzcan más citoquinas proinflamatorias, promuevan el reclutamiento de neutrófilos y aceleren el proceso de inflamación local, por otro lado la producción de moco disminuye y se vuelve menos eficiente para proteger la pared intestinal^{34,35}.

Una vez que las bacterias han invadido la mucosa y se han activado los procesos inflamatorios por las células inmunitarias que actúan a nivel local, el sistema inmune adaptativo se activa a través de células presentadoras de antígenos, las cuales dan inicio a la producción de señales anti y pro inflamatorias, que activan linfocitos locales y circulantes, para que acudan al sitio donde se desarrolla el proceso inflamatorio. Los leucocitos son atraídos y atraviesan la capa endotelial, esto se logra por la expresión de moléculas de unión o integrinas, tanto en la superficie de las células endoteliales, como en la de los leucocitos. El heterodímero $\alpha 4\text{-}\beta 7$ es el encargado de mediar este proceso migratorio en el intestino^{33,35}.

Este desequilibrio entre la producción de señales anti y pro inflamatorias, que da como consecuencia la migración de leucocitos a la mucosa intestinal, es el resultado de una respuesta exagerada de las células T inmunitarias y pese a que se encuentra una alteración de la función de estas células tanto en la CU como en la EC, el comportamiento es distinto, lo que explicaría las diferencias la forma en que se presenta la inflamación en ambas^{7,35}.

Mientras que en la CU la inflamación es consecutiva y superficial, en la EC se presenta de forma intercalada y transmural, como se explicó anteriormente, esto se debe a que, los linfocitos T, en respuesta a las señales químicas en el ambiente intestinal, se convierten en células Th1 y Th17 y provocan la inflamación profunda, que genera granulomas y fibrosis, por otro lado, en los pacientes con CU estas células se diversifican en células Th2, que producen grandes cantidades de citoquinas IL-5, sin embargo, no sigue un comportamiento clásico, ya que presenta niveles bajos de IL-4, mientras que la producción de IL-13 por células natural killer (NK) se ve aumentada en la lámina propia³⁴.

Las células mieloide innatas juegan un papel central en el desarrollo de esta enfermedad debido a los potentes efectos proinflamatorios de las citoquinas que secretan, entre las cuales se encuentran la TNF- α y la IL-6. Estas citoquinas actúan como mensajeros químicos que el cuerpo utiliza para activar procesos inflamatorios y en la EII se han encontrado en exceso. Existen otras vías por las cuales se potencia la inflamación intestinal, las cuales se siguen

pero lo que se ha estudiado hasta ahora, ha servido como base para la formulación de medicamentos avanzados y la aplicación de biológicos antiinflamatorios³⁵.

- Factores ambientales

La EII no se puede explicar únicamente basándose en los factores genéticos e inmunológicos, ya que como se vio anteriormente, la incidencia y prevalencia ha aumentado siguiendo un patrón específico y es mayor en naciones industrializadas o zonas urbanizadas, esto implica que factores ambientales y dietarios juegan un papel importante en su desarrollo en pacientes genéticamente susceptibles. La alimentación y el microbioma intestinal han llamado la atención a los investigadores y se ha determinado que ambos forman parte de patogenia de la EII ^{7,34}.

Se han descubierto cerca de mil especies de bacterias que habitan el intestino, mayormente en el íleon terminal y el colon e intervienen en tantos procesos metabólicos que se les puede considerar un órgano más, es por esto que alteraciones en esta población, pueden provocar la inflamación y función anormal del intestino y por ende desencadenan enfermedades como esta. En pacientes con EII existe una disbiosis del microbioma, lo que significa que hay mayor cantidad de bacterias perjudiciales y aquellas beneficiosas, han disminuido su población. Este desequilibrio microbiano junto con la deficiente protección de la barrera mucosa es una mezcla perfecta para provocar la inflamación crónica característica de la enfermedad³⁴.

Una vez que se entiende el importante rol que juega el microbioma mediando entre el ambiente exterior y la mucosa intestinal, la alimentación que puede regularlos, se vuelve parte crucial de la ecuación. Se ha demostrado mediante estudios que las dietas ricas en grasas saturadas y carnes procesadas aumenta el riesgo de padecer EII. Por otra parte, una dieta rica en fibra puede reducir en un 40% el riesgo de padecer la EC. La fibra, al ser metabolizada

por las bacterias, produce ácidos grasos de cadena corta, los cuales tienen propiedades antiinflamatorias³⁴.

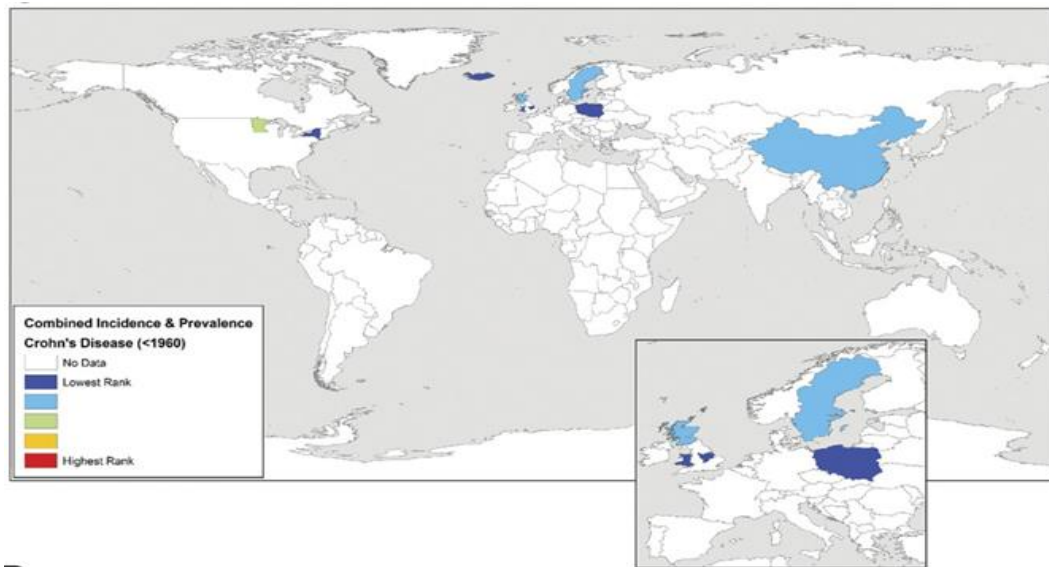
2.1.2 Epidemiología

Históricamente ha sido asociada a países industrializados, en los cuales la prevalencia ha llegado a superar el 0.5% de la población total y las afectaciones son innumerables, ya que, al ser un padecimiento crónico, pero con baja mortalidad, la gente vive con ella por mucho tiempo entre periodos de remisión y recaídas. La tendencia a través de los años es de crecimiento acelerado en países en vías de desarrollo, en los que la incidencia es cada vez mayor, con un aumento en los nuevos casos reportados cada año^{36,37}.

Esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud global que ha ido en aumento conforme pasa el tiempo, sin embargo, no en todos los países recientemente industrializados se desarrollan estudios epidemiológicos confiables o del todo no se realizan, por tanto, estos datos podrían ser mayores al día de hoy. Lo que sí es seguro, es que la tendencia creciente se ha mantenido en América latina, lo cual se traduce en una carga para el paciente y los sistemas de salud³⁷.

En la figura 5 se observa un mapa mundial en el que se evidencia la incidencia y prevalencia de la EC con colores, en donde el azul representa la menor tasa y el rojo la mayor tasa. Esto se realizó con la información epidemiológica recopilada de los diferentes países hasta el 1996. Se nota que para ese entonces la EC era aún una enfermedad rara con una baja aparición de casos nuevos, los cuales prevalecían con el tiempo. Además, se denota lo explicado anteriormente acerca de la relación entre el urbanismo y la aparición del trastorno gastrointestinal, pues factores como la dieta o la poca exposición a microorganismos en la niñez, se asocian a la disbiosis o desequilibrio del microbiota intestinal, encontrados en estos pacientes³⁶.

Figura 5. Incidencia y prevalencia global de la EC hasta 1996.



Fuente: Imágenes tomadas de la referencia ³⁶

En la figura 6 se presenta, al igual que en la figura 5, la tasa de incidencia y prevalencia de la CU hasta 1996. En la misma se muestra una mayor tasa en países industrializados, pero en territorios más pequeños.

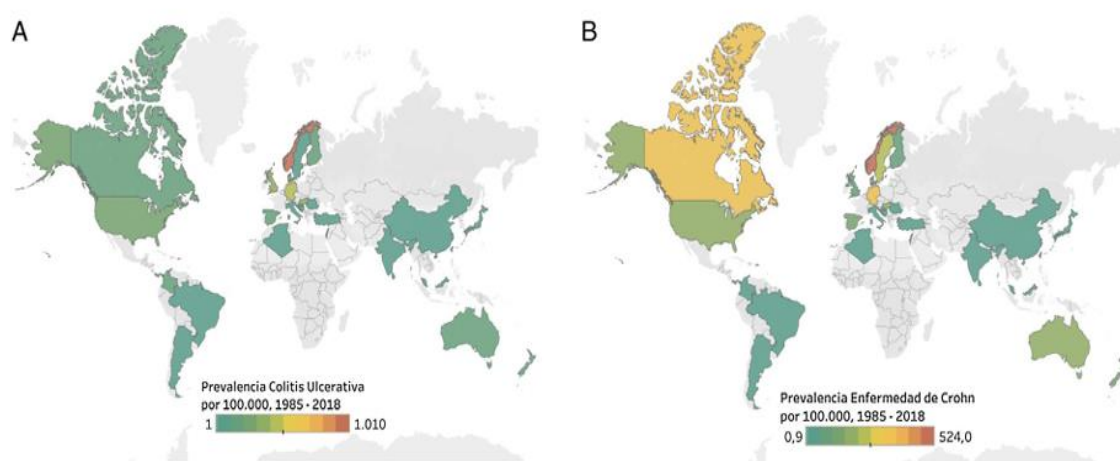
Figura 6. Incidencia y prevalencia de la CU en 1996



Fuente: Imágenes tomadas de la referencia ³⁶

Para 2018, la EII había sido ampliamente estudiada y muchos más reportes sobre su epidemiología estaban disponibles, sin embargo, estos datos pueden que aún no sean totales, ya que esta enfermedad es mal diagnosticada muy a menudo. En la figura 7 se observa una comparación sobre la prevalencia, tanto de la CU como de la EC, que ha aumentado a nivel mundial desde 1985 hasta 2018 y ya no es exclusiva de países desarrollados, sino que ha seguido un patrón de expansión global, afectando en gran medida el continente americano. En el mapa se marca con color verde la menor tasa de prevalencia y con rojo la mayor tasa.³⁶

Figura 7. Prevalencia de la EII a nivel global en 2018



Fuente: Imagen tomada de referencia ³⁶

El estudio epidemiológico realizado por Molodecky et al.³⁶ sigue siendo la base para entender la evolución de esta enfermedad y su expansión a nivel mundial. Debido a que la incidencia ha aumentado en naciones en vías de desarrollo, se puede considerar la urbanización como un factor potencial de riesgo, ya que conforme se modifica el estilo de vida va cambiando la dieta, además aumenta el uso de antibióticos, lo cual se relaciona con el incremento observado por los investigadores, sin embargo, también hay factores genéticos e inmunológicos que explican gran parte de los síntomas y las complicaciones de la misma.

En Latinoamérica el panorama no es alentador, pues diversos estudios y revisiones sugieren que sigue el patrón visto antes en países industrializados como Estados Unidos, y la tendencia sigue siendo creciente. Fernández et al.³⁸ realizaron el primer estudio epidemiológico en Colombia, el cual confirma lo evidenciado en la literatura a nivel mundial, con una incidencia que tiende a incrementar cada año, al igual que la prevalencia en pacientes diagnosticados. La evidencia coincide en que esta enfermedad está afectando a adolescentes y adultos jóvenes en edades productivas tanto académica como laboralmente.

En Costa Rica, para 1961 ya se habían presentado casos de CU y para entonces la prevalencia estimada era de 1,68 por 100 000 habitantes, sin embargo, no existían estudios robustos para determinar con claridad la incidencia de la enfermedad. En 1992 Rodríguez Jenskin³⁹ realizó un estudio con 50 pacientes y determinó que un mayor porcentaje de pacientes eran hombres y en su mayoría provenientes de provincias del área metropolitana como San José y Heredia, lo que confirma la hipótesis que relaciona la EII con las zonas urbanizadas.

Por otro lado, la EC también ha presentado un aumento en la incidencia a nivel nacional. Para el 2009, se atendieron 28 pacientes en la consulta externa de gastroenterología del Hospital Calderon Guardia, de los cuales 25 fueron diagnosticados entre 2001 y 2009. Nuevamente se presentó una mayoría de pacientes de sexo masculino, provenientes de la gran área metropolitana con una edad promedio de 39 años⁴⁰.

No existen datos estandarizados acerca de la incidencia y prevalencia de la EII en la actualidad en Costa Rica, sin embargo, se han realizado revisiones bibliográficas en las que se busca comparar la incidencia de esta enfermedad entre Costa Rica y otros países en vías de desarrollo de la región, con la poca información que se cuenta. En un estudio epidemiológico realizado por Zamora Villalobos⁴¹ en 2023 se evidenció un comportamiento creciente en la incidencia en países como Costa Rica, Panamá y Colombia, mientras que

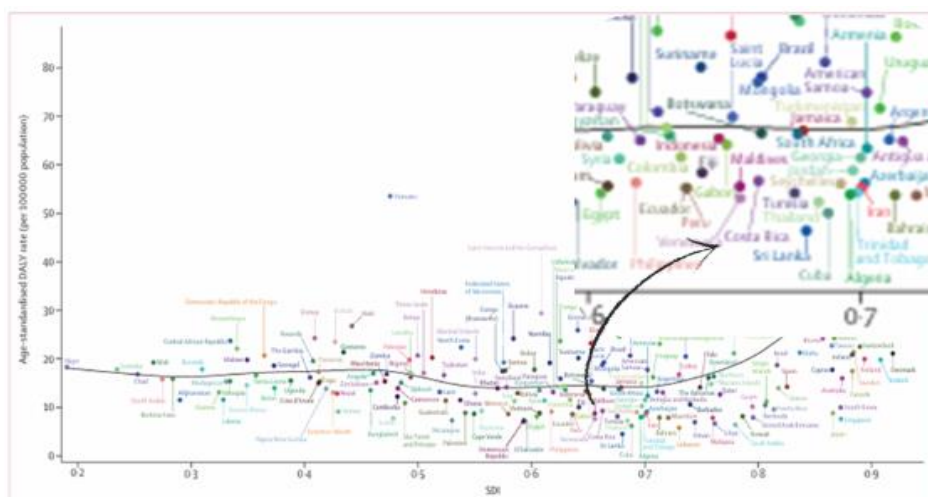
Argentina se mantenía como uno de los países con menos tasa de incidencia a nivel regional y Estados Unidos con la tasa más alta, seguido por México.

2.1.3 Impacto económico y social de la EII

El mayor estudio realizado sobre la carga que esta enfermedad representa, fue realizado en 2017, el mismo ofrece una visión estadística masiva, ya que incluyó a más de 190 países de distintos tamaños poblacionales, lo cual ayuda a comparar la prevalencia con diversos territorios y su incremento con el paso del tiempo. Para ese momento 6,8 millones de personas a nivel mundial ya estaban diagnosticados con la EII y según los datos recopilados, la mortalidad de la enfermedad ha disminuido considerablemente, gracias a los grandes avances en tratamientos, sin embargo, la morbilidad ha aumentado en consecuencia, lo que quiere decir que muchos pacientes viven con la enfermedad y sus complicaciones⁴².

En la siguiente imagen se aprecia por región, los años de vida ajustados por discapacidad con relación al índice sociodemográfico, que indica que tan desarrollado o industrializado esta un país o región. Habla básicamente sobre la cantidad de años de vida activa perdidos debido a la enfermedad, que causa síntomas debilitantes, cirugías, hospitalizaciones y en algunos casos, la muerte prematura. La línea negra representa los años que se espera, estadísticamente, que pase un paciente en el hospital o incapacitado por la enfermedad. Se puede observar cómo Costa Rica y la región centroamericana, se encuentran por debajo de lo que se estima, lo cual muestra una oportunidad para tomar medidas que ayuden a disminuir aún más esa carga al paciente y al mismo sistema de salud⁴².

Figura 8. Años de vida ajustados por discapacidad provocada por la EII.

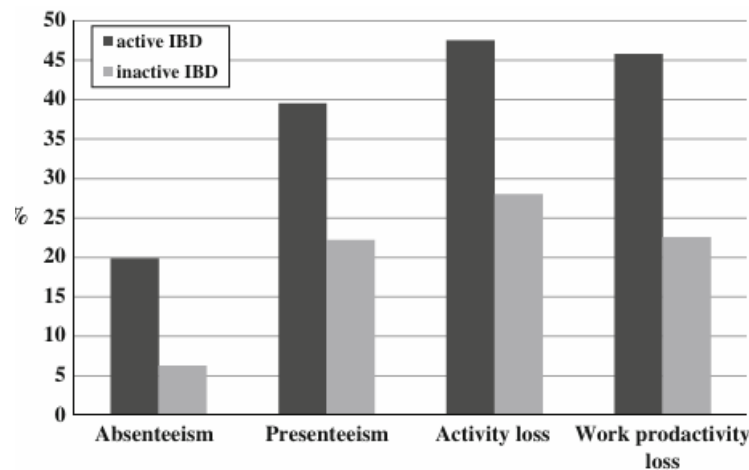


Fuente: Imagen tomada de la referencia ⁴²

Para el 2017 3.9 millones de mujeres y cerca de 3 millones de hombres vivían con la enfermedad a nivel mundial y como se indicó anteriormente, esta cifra ha ido en aumento, esto se traduce a una carga económica importante para los sistemas de salud, no solo por los tratamientos, sino también por el manejo de las posibles complicaciones, que incluyen cirugías como la colectomía. En 1990 la EII era la quinta causa principal de años vividos con discapacidad, para el 2017 pasó a ser la cuarta. Además de las complicaciones propias de la enfermedad, los pacientes pueden desarrollar ansiedad, depresión y otros efectos emocionales^{42,43}.

Mandel et al.⁴³ desarrollaron un estudio para evaluar el nivel de discapacidad y pérdida de productividad que experimentaban los pacientes con EII y el impacto de esto tanto para el paciente y su familia, como para los sistemas de salud. Como se ha mencionado anteriormente, esta enfermedad es progresiva, por lo tanto, las complicaciones y mayor riesgo de discapacidad, aumenta con los años tras el diagnóstico, es por esto alcanzar una remisión profunda y duradera es tan crítico para disminuir este riesgo. Seguidamente se presenta la figura 9, en la cual se explica de manera gráfica la afectación causada por la EII en la productividad de los trabajadores.

Figura 9. Ausentismo, presentismo, baja actividad y baja productividad en pacientes con EII.



Fuente: Imagen tomada de la referencia ⁴³

En la figura anterior se puede observar cómo los pacientes con EII se ausentan más de sus trabajos y en general de actividades sociales cuando hay periodos de enfermedad activa, además, su productividad disminuye, lo que quiere decir que, pese a presentarse en sus trabajos, igual no rinden de la misma forma, que si no tuvieran una recaída. Estos pacientes ven un impacto negativo en sus ingresos, no solo por el hecho de aumentar su ausentismo, sino también por las visitas al hospital que deben costear, sin contar con los exámenes de control que se solicitan muchas veces y los medicamentos. En caso de que el paciente se trate por medio de la seguridad social, como ocurre con la mayoría de personas en Costa Rica, esta carga de exámenes, tratamientos y hospitalizaciones recae sobre el estado, generando un impacto grande en los gastos anuales⁴³.

2.2 Grupos farmacológicos aprobados para tratar la EII.

El descubrimiento de los múltiples factores fisiopatológicos involucrados en la inflamación crónica de la EII ha impulsado el desarrollo de diversas alternativas farmacológicas dirigidas a su control. Tradicionalmente, estos esquemas se prescriben de

manera secuencial según la respuesta clínica del paciente; no obstante, con frecuencia se observa un estancamiento en los niveles inferiores del algoritmo terapéutico escalonado. Este fenómeno suele derivar de las barreras en el acceso a terapias avanzadas o de una falsa percepción de control inflamatorio basada únicamente en la resolución de los síntomas. Actualmente, el objetivo primordial de estas estrategias consiste en inducir y mantener una remisión profunda y sostenida, promoviendo así la curación de la mucosa para detener la progresión hacia complicaciones estructurales severas. Asimismo, se persigue de forma prioritaria la eliminación del uso de corticosteroides en pacientes que han desarrollado dependencia a estos agentes^{44,45}.

A lo largo de los años se han descubiertos diversas dianas terapéuticas hacia las cuales se dirigen medicamentos avanzados pensados para desinflamar y lograr una remisión clínica, endoscópica e histológica profunda, lo cual implica una regulación no solo de los síntomas, sino también del funcionamiento de la maquinaria celular⁴⁴. A continuación, se describirán aquellos grupos farmacológicos utilizados, tanto en la CU como en la EC, su mecanismo de acción y los principales representantes de cada uno.

2.2.1 Aminosalicilatos

Este es el grupo farmacológico mayormente utilizado en la EII y uno de los más antiguos, por lo que su formulación ha sido sometida a modificaciones para disminuir los efectos adversos y controlar el sitio de liberación del principio activo. Se encuentran en formulaciones para uso oral (comprimidos y granulos) y tópica (enemas, espumas y supositorios). Se encargan de inhibir la síntesis de prostaglandinas, citocinas y leucotrienos en las células epiteliales. Hace un tiempo se descubrió la acción de la 5-ASA sobre el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR- γ), lo que resulta en un incremento en la expresión del receptor, el cual se encarga de mantener la integridad de la mucosa gastrointestinal, regulando la inflamación. La sulfasalazina, es parte de la primera generación de aminosalicilatos y la mesalazina (5-ASA), es de la segunda generación⁴⁵.

La 5-ASA es formulada también con la olsalazina o balsalazida mediante un enlace azo, el cual es roto por las azoreductasas producidas por las bacterias en el colon, dando como resultado la liberación de la sulfapiridina y el ácido-5-aminosalicílico, que es la parte activa del fármaco. Existen otros sistemas de liberación que permiten una acción lenta y prolongada del fármaco, que inicia en el intestino proximal, e involucra el duodeno, el yeyuno, el íleon y el colon. La estratificación del riesgo cobra mayor relevancia para evitar el sub-tratamiento, ya que algunos pacientes con cuadros clínicos moderados a severos, necesitan un tratamiento antiinflamatorio más específico y potente. Lo anterior debido a que la 5-ASA tiene una acción meramente superficial, dependiente de la presencia del receptor PPAR- γ para controlar mejor el cuadro clínico, sin embargo, la inflamación en estos casos es más agresiva y destructiva^{45,46}.

2.2.2 Corticosteroides

Estos fármacos están indicados para controlar la actividad moderada, tanto de la CU como de la EC y para pacientes no respondedores a la 5-ASA. Pese a sus conocidos efectos adversos, muchas veces los ciclos se prolongan por más tiempo del recomendado o bien, se repiten constantemente. Se sabe que de un 30% a un 40% de los pacientes se vuelven dependientes de ellos. Son inhibidores de la producción de mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos y citocinas. Entre los corticosteroides utilizados para tratar la EII se incluyen formas intravenosas (hidrocortisona, metilprednisolona y dexametasona), orales con efecto sistémico (prednisona, prednisolona y deflezacort) y tópicos (budesonida, budesonida multi-matriz y beclometasona dipropionato). La budesonida multi-matriz (MMX) utiliza un sistema de liberación lento que se activa en el colon, además tiene un metabolismo hepático de casi un 90%, por lo tanto, sus efectos adversos sistémicos son menores en comparación con los otros esteroides, más no se elimina del todo^{45,46}.

El uso de esteroides se recomienda únicamente para inducir la remisión y no se debe extender el tratamiento por más de 8 semanas, además, es preferible usar las formulaciones con menor alcance sistémico para evitar los efectos secundarios. Cabe resaltar que los pacientes deben esperar al menos 8 semanas o más, antes de iniciar un nuevo ciclo de corticosteroides y se debe seguir una retirada paulatina del fármaco para no exponer al paciente a una supresión de la glándula suprarrenal. Aún con esas recomendaciones, el uso crónico de estos fármacos es parte de la realidad. Gracias a múltiples estudios clínicos que empezaron desde 1970, se sabe que los pacientes pueden responder a los corticosteroides, sin embargo, después de un año de seguimiento, más de la mitad de los pacientes desarrollan corticodependencia (imposibilidad de suspender en 3 meses o recaída en los tres meses posteriores al retiro) o requieren una colectomía por fallo terapéutico⁴⁴.

2.2.4 Inmunomoduladores

Estos fármacos son comúnmente utilizados como ahorradores de esteroides o en combinación con terapias biológicas. Las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) son análogos de las purinas que se convierten en nucleótidos de 6-tioguanina, una vez terminado este proceso, son incorporados al ADN/ARN de los linfocitos T induciendo la muerte celular o inhibiendo su proliferación. Como se explicó anteriormente, en la EII las células T están involucradas en una serie de procesos metabólicos que generan citoquinas proinflamatorias^{45,46}.

El metotrexato, por otra parte, funciona inhibiendo la enzima dihidrofolato reductasa, lo que provoca una disminución de la síntesis de timidilato y purinas, además aumenta la liberación de adenosina, la cual es una molécula producida por el organismo con un potente efecto antiinflamatorio. Es importante destacar que este medicamento no es efectivo como monoterapia para tratar la CU y usualmente se combina con biológicos anti-TNF para tratar EC severa⁴⁶.

La Sociedad Británica de Gastroenterología (SBG)⁴⁷ recomienda realizar mediciones de la enzima TPMT y NUDT15 antes de iniciar tratamiento con tiopurinas para evitar toxicidad medular, ya que una disminución o alteración en estas enzimas, responsables del metabolismo de las purinas, puede desencadenar en una supresión de la médula ósea y por ende, anemia, leucopenia, sangrados, etc. En cuanto al tratamiento con metotrexato, se recomienda iniciar tratamiento concomitante con ácido fólico, para disminuir los posibles efectos de la reducción de folatos causada por el mismo medicamento.

Las ciclosporinas son potentes agentes inmunosupresores que actúan inhibiendo la calcineurina, lo que disminuye la producción de citocinas y en general limita la acción del sistema inmune. Estos medicamentos han sido ampliamente utilizados después de un trasplante de órganos para evitar el rechazo por parte del paciente receptor y han encontrado utilidad en la EII para controlar la inflamación severa tanto en CU como en EC. Pese a ser muy efectiva para controlar la enfermedad y reducir las cirugías, al cabo de un año de tratamiento, cerca de un 80% de pacientes igual deben ser intervenidos quirúrgicamente^{46,48}.

2.2.5 Agentes biológicos

Estos fármacos han sido utilizados para tratar la EII desde la aprobación del primer agente biológico en 1998, se definen como anticuerpos monoclonales, lo que significa que son proteínas producidas en el laboratorio que imitan los anticuerpos endógenos, además se desarrollan a partir de un único clon de linfocitos B, las mismas se dirigen a moléculas específicas involucradas en la regulación inmunitaria. Como ya se ha explicado antes, la EII se explica en gran medida por una hiperreactividad del sistema inmune a nivel intestinal y gracias a su especificidad para controlar citocinas inmunológicas (TNF-alfa, IL-12/IL23) es que estos agentes han cambiado radicalmente el curso de la enfermedad^{47,48}.

Los anti-TNF forman parte de estos agentes y han sido utilizado con éxito para tratar tanto la CU como la EC. Tal como se observó antes, en los pacientes con esta enfermedad se han

descubierto gran cantidad de moléculas proinflamatorias, entre ellas el TNF- α , que está relacionada con la causa inicial y el mantenimiento del proceso inflamatorio intestinal. El infliximab, fue el primer anti-TNF aprobado para tratar la EII, seguido por el adalimumab, el certolizumab y golimumab⁴⁸.

Otros agentes biológicos utilizados actualmente son las anti-integrinas. Estas proteínas están dirigidas a la integrina $\alpha 4\beta 7$ y su efecto sobre ella provoca que las células T no migren al intestino inflamado, lo cual es una acción que inicia el sistema inmune para luchar contra los microorganismos que invaden la mucosa, pero promueve mayor inflamación y por ende daño tisular. El vedolizumab es el representante actual de estos agentes y es el que ha demostrado mayor efectividad selectiva para regular la migración de células T al tracto gastrointestinal y no aumenta el riesgo de infecciones oportunistas, como sí lo hacía el Natalizumab⁴⁸.

Los agentes anti interleucinas 12 y 23 (anti-IL-12 y anti-IL-23), son los últimos biológicos incorporados a este grupo. Su acción principal es bloquear las sub-unidades p40 y p19 de IL-12 y IL-23, con lo cual se logra detener las vías inflamatorias Th1 y Th17, relacionadas con el proceso inflamatorio en enfermedades autoinmunes. El ustekinumab es capaz de bloquear las sub-unidad p40 en ambas interleucinas, sin embargo, los agentes risankizumab, mirikizumab, y guselkumab, actúan bloqueando solo la sub-unidad p19 en la IL-23. Pese a que estos biológicos han sido ampliamente utilizados para tratar enfermedades como la psoriasis, no fue hasta 2022 y 2024 que se aprobó su uso en EC y CU, respectivamente^{47,48}.

2.2.6 Moléculas pequeñas

Este grupo farmacológico es de los más prometedores para tratar la EII, ya que permiten detener la señalización intracelular que activa la inflamación, además por su tamaño tan pequeño, favorece la producción a gran escala y al utilizar la vía oral, facilita su administración, pues no requiere de un ambiente hospitalario ni profesionales en salud, para

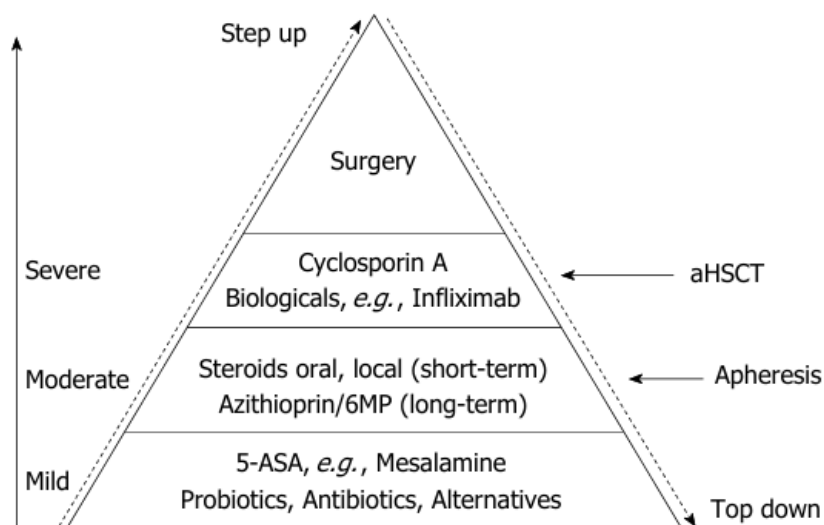
utilizarlo, como sí sucede con algunos biológicos. En 2018 se aprobó el tofacitinib para tratar la CU, el cual es un inhibidor de la Janus quinasa (JAK), un importante transductor de señal desde los receptores de citocinas, usando la vía de señalización JAK-STAT. Parte de sus efectos secundarios incluyen la inmunosupresión, lo cual podría asociarse a infecciones oportunistas⁴⁸.

2.3 Estrategias de tratamiento para la EII

Debido a que esta enfermedad es multifactorial, existe una gran cantidad de medicamentos que se pueden utilizar para inducir y mantener la remisión, lo cual busca alcanzar una curación de la mucosa que permita reducir las complicaciones, es por esta razón que los gastroenterólogos han desarrollado estrategias para tratar a estos pacientes. El abordaje más utilizado es el escalonado, en el cual se utilizan fármacos con poca efectividad, pero alta seguridad en las primeras etapas de la enfermedad y van cambiando a terapias más avanzadas en dependencia de si funcionan o no para alcanzar la remisión profunda, sin criterios claro sobre cuando avanzar en los tratamiento⁴⁹.

En la imagen 10 se observa la posición de cada tratamiento, ya sea farmacológico o quirúrgico, con respecto a la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico o después del fallo del tratamiento previo, donde la cirugía representa el tratamiento que se utiliza en última instancia, esto usualmente ocurre en estados severos o moderados de la enfermedad, mientras que en casos leves se instaure un tratamiento como la 5-ASA, probióticos y en algunos casos antibióticos como el metronidazol, que van escalando a tratamiento avanzados, esto se le conoce como abordaje *step-up*. Se dice que el abordaje es *top-down* cuando se utilizan tratamientos avanzados en etapas tempranas de la enfermedad o inmediatamente tras el diagnóstico^{2,4}.

Figura 10. Abordajes de tratamiento para la EII.



Fuente: Imagen tomada de referencia⁴⁹

Existen tratamientos experimentales como la aféresis; que consiste en remover leucocitos activados de la circulación con el fin de disminuir la inflamación sistémica, o el trasplante de células madre hematopoyéticas, que es una intervención muy compleja, usada en casos en los que el paciente no responde a las terapias avanzadas. Como se ve en la imagen anterior, son utilizados en etapas moderadas a severas de la enfermedad.

2.3.1 Abordaje escalonado o *step-up*

Según diversas organizaciones internacionales, tales como la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) y la Sociedad Británica de Gastroenterología (SBG), tratar la EII de forma escalonada con aminosilatos (5-ASA y sulfasalazina), corticosteroides (prednisolona o budesonida) e inmunosupresores (azatioprina o metotrexato) como primera línea es lo recomendable en presentaciones leves de la enfermedad. En pacientes que no responden a esos tratamientos o se vuelven dependientes a los corticosteroides, se deben usar tratamientos avanzados, tales como los agentes biológicos (infliximab, adalimumab o vedolizumab) o las moléculas pequeñas (tofacitinib o upadacitinib), esto dependerá de la

gravedad de la enfermedad y la tolerancia del paciente a los mismos. El término *step-up* se refiere a una estrategia de tratamiento secuencial que inicia con fármacos menos eficaces pero potencialmente más seguros y prosigue con tratamiento más eficaces pero potencialmente más tóxicos ^{45,47}.

Si bien la elección del tratamiento debe ser individualizado en dependencia de la localización y gravedad de la inflamación encontrada, en la mayoría de pacientes recién diagnosticados se utilizan los corticosteroides (prednisona o budesonida) para inducir la remisión, mientras que la 5-ASA, las tiopurinas (azatioprina) y el metotrexato se utilizan para mantenerla, esto debido a la seguridad asociada a estos tratamientos y no precisamente debido a su efectividad. En muchos casos, se debe intervenir a los pacientes quirúrgicamente, antes de tener la oportunidad de iniciar un tratamiento avanzado, ya que la progresión de la enfermedad no se ha logrado detener de forma adecuada ^{48,49}.

Una vez que se ha alcanzado la remisión, se utiliza la 5-ASA para mantener este estado, sin embargo, muchos pacientes siguiendo esta estrategia presentan recaídas constantes, lo cual conduce al uso recurrente de corticosteroides para inducir la remisión y volver al tratamiento de mantenimiento. Esto confirma que el control de los síntomas no siempre está asociado con un control profundo de la inflamación y tal como se ha explicado antes, los pacientes entran en un círculo vicioso de inflamación que provoca que la enfermedad progrese y empeore ⁴⁹.

2.3.2 Abordaje *top-down*

Esta estrategia emplea fármacos que han demostrado ser mucho más eficaces para detener la inflamación, como los anti-TNF, las anti integrinas o las moléculas pequeñas, como primera línea de tratamiento o bien, en menos de 2 años después del diagnóstico. Pese a que estos fármacos son más eficaces, los efectos adversos que pueden provocar, son de más

cuidado, por lo cual requieren de un seguimiento más cercano por parte de los profesionales de salud, además se debe evaluar que el paciente sea apto para recibirlos⁵⁰.

2.3.3 La ventana de oportunidad

El abordaje *top-down* nació en gran parte, debido a que ensayos clínicos han demostrado que en la EC hay un tiempo límite en el cual el daño intestinal puede ser irreversible y, pese a que el abordaje *step-up* podría ser eficaz para controlar los síntomas, se ha evidenciado que la ausencia de síntomas no siempre indica un control de la inflamación, por ende, estos pacientes pueden estar progresando en la enfermedad sin darse cuenta. En la EC, si no se logra una remisión profunda, lo que significa control de los síntomas y curación de la mucosa, se podría desarrollar tejido cicatricial, que cierra el lumen intestinal y dificulta el tránsito intestinal aún más, o bien, fístulas, que complican la enfermedad a tal punto de requerir cirugías^{49,51}.

Se estableció que los primeros 2 años después de diagnosticada la enfermedad son cruciales para controlar la inflamación, ya que alcanzar una remisión profunda en ese tiempo podría cambiar el curso de la misma y dar a los pacientes una mejor calidad de vida, ya que se disminuyen las recaídas, las hospitalizaciones y en general las complicaciones. Este es uno de los puntos fuertes que se defienden cuando se habla del abordaje *top-down*, pues estos tratamientos avanzados son los únicos que han demostrado tener la capacidad de cambiar el curso de la enfermedad⁵¹.

2.3.4 Beneficios de la intervención temprana

Los tratamientos avanzados no son pensados solo para disminuir o erradicar la sintomatología, como se ha explicado anteriormente, estos fármacos están pensados para promover la curación de la mucosa de tal forma que se rompa el círculo vicioso de inflamación que se ha propagado en el intestino, tanto en la CU como en la EC, sin embargo,

en la EC es mucho más importante, ya que asegura que la enfermedad no progresará a complicaciones mayores, como la estenosis o las fistulas. Cabe resaltar que se ha demostrado que la disminución de los síntomas no está directamente relacionada con la curación profunda de la mucosa, por lo que se debe apuntar a tratamientos que sí sean capaces de lograr la remisión clínica y endoscópica profunda⁵¹.

Las terapias avanzadas han sido diseñadas para ser selectivas a las citocinas pro-inflamatorias, por tanto, van directo a atacar las causas de la inflamación, es por esto que logran un control de la misma sin afectar otros órganos o sistemas del paciente. El reto, como se explicó anteriormente, no viene de la poca efectividad que puedan tener, sino más bien, de los cuidados que los centros de salud deben tener con los pacientes que las utilizan, es por esto que en países industrializados se cuenta con centros especializados para tratar la EII⁵⁰.

Pese a los beneficios que se pueden obtener de los tratamientos avanzados con los que se cuenta actualmente, una gran cantidad de pacientes nunca han utilizado ninguno y aunque se sabe que no todos ellos son candidatos para estas terapias, se puede estar limitando a muchos otros que sí pueden aprovechar estas terapias. En Latinoamérica el acceso a los tratamientos avanzados está limitado por su alto costo, sin embargo, la recurrencia de la enfermedad, las constantes hospitalizaciones y las cirugías podrían estar representando un costo mayor^{4,51}.

2.4 Perfil de seguridad y principales efectos adversos

- Aminosalicilatos

Estos fármacos son en general muy bien tolerados, sin embargo, esto depende de cual generación de aminosalicilatos se use. La Sulfasalazina puede provocar efectos adversos en un 10% a un 45% de los pacientes y se deben en su mayoría al grupo sulfa, además estos efectos son dosis-dependientes, lo que quiere decir que se pueden disminuir al administrar el medicamento con las comidas o bien, reducir la dosis. Los principales efectos adversos

incluyen náuseas, dolor de cabeza, fatiga, erupciones cutáneas, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson; el cual es una enfermedad que causa la muerte de las células epidérmicas y de las mucosas, hepatitis, neumonía y anemia hemolítica. Debido a que la sulfasalazina interviene con la absorción de folatos, se debe administrar ácido fólico de forma concomitante con el tratamiento^{45,52}.

Las nuevas formulaciones de mesalamina son muy bien aceptadas por los pacientes, sin embargo, también se asocian con efectos adversos, tales como dolor de cabeza, erupciones cutáneas y dispepsia son los más frecuentes. Al combinar la mesalamina con olsalazina se aumenta la diarrea como efecto secundario y se presenta en un 10 a un 20 por ciento de los pacientes, lo cual se puede deber a su capacidad para estimular la secreción de cloruro y líquidos en el intestino. Los pacientes tratados con mesalamina deben tener un control cercano de la función renal, ya que, aunque no se ha afirmado con certeza, puede estar involucrada en el desarrollo de nefritis intersticial, lo que quiere decir que puede inflamar el tejido renal, provocando que no se filtren y se eliminen las toxinas del torrente sanguíneo⁵².

- Corticosteroides

Los efectos secundarios de estos fármacos están directamente relacionados con la duración del tratamiento, que como se mencionó anteriormente, se recomienda no sea mayor a las 8 semanas. Es importante tener presente, que su naturaleza lipofílica permite que se acumulen en la grasa localizada y repetir ciclos puede causar efectos adversos graves debido a esto. Entre los efectos secundarios más reportados se encuentran, cambios de humor, hiperglucemia, retención de líquidos, hipertensión y alteraciones del sueño. A largo plazo o por repetición de ciclos sin respetar los tiempos de descanso, se puede presentar la característica cara de luna o la joroba, osteoporosis, glaucoma, supresión de la función suprarrenal o mayor sensibilidad a infecciones oportunistas^{8,45}.

- Inmunomoduladores

En el momento de prescribir estos fármacos se debe tener muy presente los riesgos principales que conllevan, entre los cuales se encuentran, la supresión de la médula ósea, toxicidad a nivel hepático y pancreatitis aguda, es por esta razón que antes de iniciar este tratamiento, se deben ordenar exámenes de sangre, pruebas de la función hepática y la evaluación de la actividad de las enzimas TPMT y NUDT15, como se explicó anteriormente, estas encimas determinan si el paciente es propenso a desarrollar una leucopenia grave^{45,48}.

El paciente debe ser educado en cuanto al uso de protección solar adecuada y constante, ya que estos fármacos se han relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma, el cual es exitosamente tratado si se detecta a tiempo, por lo que la vigilancia constante al usar estos medicamentos para mantener la remisión, es vital⁴⁵.

- Terapias biológicas

La capacidad que tienen estas moléculas de inducir una respuesta en el sistema inmune genera la mayoría de sus efectos no deseados. Los anti-TNF como el infliximab o adalimumab se asocian con un mayor riesgo de infecciones oportunistas, entre las más riesgosas esta la reactivación de tuberculosis latente o hepatitis B, además se ha reportado un tipo de psoriasis inducida por los fármacos. Además, al ser proteínas complejas, existe el riesgo de que el mismo organismo desarrolle anti cuerpos contra ellas, que podrían provocar reacciones a la infusión, como fiebre o escalofríos y una potencial perdida de respuesta. Se han desarrollado moléculas más selectivas, como el vedolizumab, que tienen un mejor perfil de seguridad y suelen presentar una leve inflamación nasal y de la faringe o bien, dolor de cabeza^{48,52}.

Antes y durante la instauración de terapias biológicas se debe evaluar la presencia de anticuerpos que determinan la infección posterior o activa de tuberculosis, hepatitis B o C y VIH, además de la actualización del esquema de vacunación con virus inactivos. Debido a que los biológicos han sido relacionados con la aparición de ciertas neoplasias, se debe mantener vigilancia constante durante el tratamiento de mantenimiento.⁵²

- Moléculas pequeñas

Debido a que su acción se ejerce a nivel intracelular y sistémico, las moléculas pequeñas como los inhibidores JAK o los moduladores de S1P tienden a necesitar de mayor vigilancia. Los inhibidores JAK se asocian con la reactivación del virus herpes zóster, además de alteraciones en el metabolismo de las grasas, que puede desencadenar elevación de los triglicéridos y el colesterol, acné y en poblaciones de mayor riesgo, tromboembolismo venoso o afecciones cardíacas. Los moduladores S1P presentan riesgos específicos relacionados con la conducción cardíaca, lo que podría provocar un ritmo del corazón enlentecido de forma transitoria, usualmente después de la primera dosis. El edema macular, que indica acumulación de líquido en la mácula, que es la zona central de la retina, es un efecto adverso poco común de los moduladores S1P, sin embargo, es muy grave y por ende la vigilancia constante es indispensable para asegurar un uso óptimo de estas terapias^{48,49}.

CAPITULO III – MARCO METODOLÓGICO

A lo largo de este capítulo se explicará la metodología utilizada para desarrollar esta investigación, que se clasifica como una revisión bibliográfica narrativa. El objetivo principal de este apartado es detallar el diseño metodológico, los criterios de inclusión y exclusión aplicados a las fuentes de información, así como la estrategia utilizada para la recopilación y análisis de los datos, asegurando la rigurosidad y validez del trabajo realizado.

3.1 Tipo de investigación

Esta es una revisión bibliográfica de tipo narrativa. Este tipo de revisiones no sistemáticas, pueden abarcar todo el ámbito de la enfermedad, lo que quiere decir que indagan sobre sus causas, fisiopatología, síntomas, tratamientos, entre otros, con el fin de dar una visión global y actualizada de la misma. En este caso, se está enfocando la revisión en los tratamientos y las estrategias que se aplican para optimizar los mismos⁵³.

Este tipo de investigación permite dar una perspectiva histórica o detallar puntos clave que se han estudiado acerca de la enfermedad, dando la oportunidad al lector de conocer lo que se ha descubierto sobre la fisiopatología y como se ha utilizado para desarrollar nuevas terapias. Para investigadores que están empezando a desarrollarse en el área o estudiantes, este tipo de revisiones son ideales, ya que se aprende mucho sobre el tema, pero no son tan rigurosas como las revisiones sistemáticas, por lo que lo escrito y presentado pueden tener sesgos⁵³.

3.2 Fuentes de información

Para la recopilación de la información se utilizaron bases de datos tales como PubMed y Cochrane Library como fuentes principales, sin embargo, también se utilizaron artículos provenientes de bases de datos como SciElo, Medline, Elsevier, BINASS y repositorios universitarios, los cuales fungieron como base para entender la realidad del tema de estudio

a nivel nacional, regional y mundial. Con el fin de darle mayor confiabilidad a los datos utilizados para esta revisión se procuró utilizar publicaciones con niveles de evidencia 1a hasta el 2b en el análisis de los resultados.

La elección de las publicaciones utilizadas se basó en criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, los cuales se centraron en responder a los diferentes objetivos y de esta manera buscar información relevante y confiable para sustentar la investigación. Al ser un tema de discusión actual, las fuentes de información son abundantes, sin embargo, a nivel regional y nacional, muy pocas cuentan con un nivel de evidencia aceptable.

3.3 Criterios de búsqueda

Con el fin de optimizar la búsqueda en las diferentes bases de datos, se determinaron palabras clave por cada objetivo específico, las cuales se definen como descriptores del mismo. Estas palabras se relacionan directamente con los conceptos fundamentales del objeto de estudio y fueron utilizadas para crear cadenas de búsqueda unidas por operadores booleanos AND, OR y NOT.

Las bases de datos principales, elegidas por su rigurosidad y alcance en las ciencias de la salud, fueron PubMed y Cochrane Library, sin embargo, se obtuvieron artículos de bases de datos secundarias como SciELO, Medline, Elsevier, BINASS y repositorios universitarios. Por otra parte, se delimitó la temporalidad a 5 años (2020-2025), con lo cual se asegura que el tema siga siendo relevante en la actualidad, además se buscaron publicaciones tanto en inglés como en español.

En la siguiente tabla se detallan, por objetivo, las palabras clave que se seleccionaron para ser utilizadas en las diferentes bases de datos y formaron parte de las cadenas de búsqueda que se crearon con el fin de recuperar la mayor cantidad de publicaciones posibles. Además,

se definen los motores de búsqueda principales que fueron utilizados, la temporalidad en la que se limitó la búsqueda y los idiomas permitidos.

Tabla 1. Criterios de búsqueda.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Temporalidad	Idioma
Sintetizar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la introducción temprana de terapias avanzadas versus la estrategia de tratamiento convencional para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal.	Resultados clínicos, Curación mucosa intestinal.	PubMed, Cochrane Library.	2020-2025	Español e inglés
	Terapia biológica avanzada. <i>Top-down</i> .			
	Estrategia <i>Step-up</i> . Aminosilatos y corticosteroides.			
Comparar la incidencia de complicaciones estructurales (como estenosis, fistulas o úlceras profundas) y su impacto clínico entre pacientes bajo	Estructura pared intestinal.	PubMed, Cochrane Library.	2020-2025	Español e inglés
	Inflamación crónica y progresiva.			
	Tejido cicatricial. Fístula.			

tratamiento convencional y aquellos expuestos a un abordaje <i>top-down</i> temprano.	Complicaciones en EII.			
	Fallo estrategia <i>top-down</i> . Fallo estrategia <i>step-up</i>			
Contrastar el perfil de seguridad y la incidencia de eventos adversos asociados a las terapias avanzadas (agentes biológicos y moléculas pequeñas) frente a la terapia convencional (aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores) en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.	Efectos adversos. Perfil de seguridad. Biológicos en EII. Moléculas pequeñas en EII.	PubMed, Cochrane Library.	2020-2025	Español e inglés
	Efectos adversos aminosilatos. Corticosteroides. Acumulación esteroides.			
	Uso incorrecto biológicos. Seguimiento adecuado.			

Fuente: Elaboración propia, 2026

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Se han determinado estos criterios para optimizar la búsqueda de la información en las bases de datos mencionadas y cualquier otra fuente de información adicional. En cuanto a la temporalidad, se delimitó la búsqueda a 5 años, con el fin de obtener información actual sobre

el tema de estudio, que permita aportar evidencia que pueda ser consultada, ya sea para proseguir una línea investigativa o bien, para revisar datos relevantes sobre la EII y su manejo en la actualidad.

Por otra parte, se incluyeron artículos tanto en inglés como en español, esto para ampliar las fuentes de información y recopilar datos sobre el manejo de la EII en países industrializados, ya que como se explicó en el inicio de este trabajo, son los que tienen mayores niveles de incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Además, se incluyeron solo aquellas publicaciones que se pudieron revisar en su totalidad, no solo el resumen.

En la tabla N° 2 se describen los criterios en los que se ha basado la inclusión o exclusión de las diferentes publicaciones encontradas, con el propósito de delimitar la cantidad de artículos que se van a revisar en profundidad y aquellos que serán al final utilizados para sustentar esta revisión.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Publicaciones realizadas entre enero de 2020 y diciembre de 2025.	Publicaciones fuera de esa temporalidad.
Publicaciones en inglés o español.	Publicaciones en cualquier otro idioma.
Publicaciones con acceso a texto completo.	Publicaciones sin disponibilidad libre o solo con acceso al resumen.
Publicaciones relacionadas con las palabras clave extraídas de los objetivos.	Cualquiera que no mencione al menos 1 de estas palabras clave.
Pacientes con EII (EC o CU), adolescentes y adultos.	Cualquier otra afección inflamatoria intestinal o publicaciones dirigidas a pediatría.

Publicaciones que evalúen específicamente el abordaje <i>top-down</i> (uso temprano de biológicos, inmunomoduladores y moléculas pequeñas.) y/o el <i>step-up</i> (uso de aminosilatos y corticosteroides como primera línea.)	Publicaciones sobre medicamentos experimentales, que aún no forman parte de las guías actuales.
Artículos que reporten sus resultados acerca de inducción o mantenimiento de la remisión, curación mucosa, prevención de complicaciones (estenosis, fístula, cirugía) y perfiles de seguridad de los medicamentos usados.	Publicaciones en las que los resultados no sean relacionados con los puntos mencionados.
Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), meta-análisis, estudios de cohorte observacional y artículos de revistas científicas.	Reportes de casos pequeños, editoriales, opinión de expertos.

Fuente: Elaboración propia, 2026

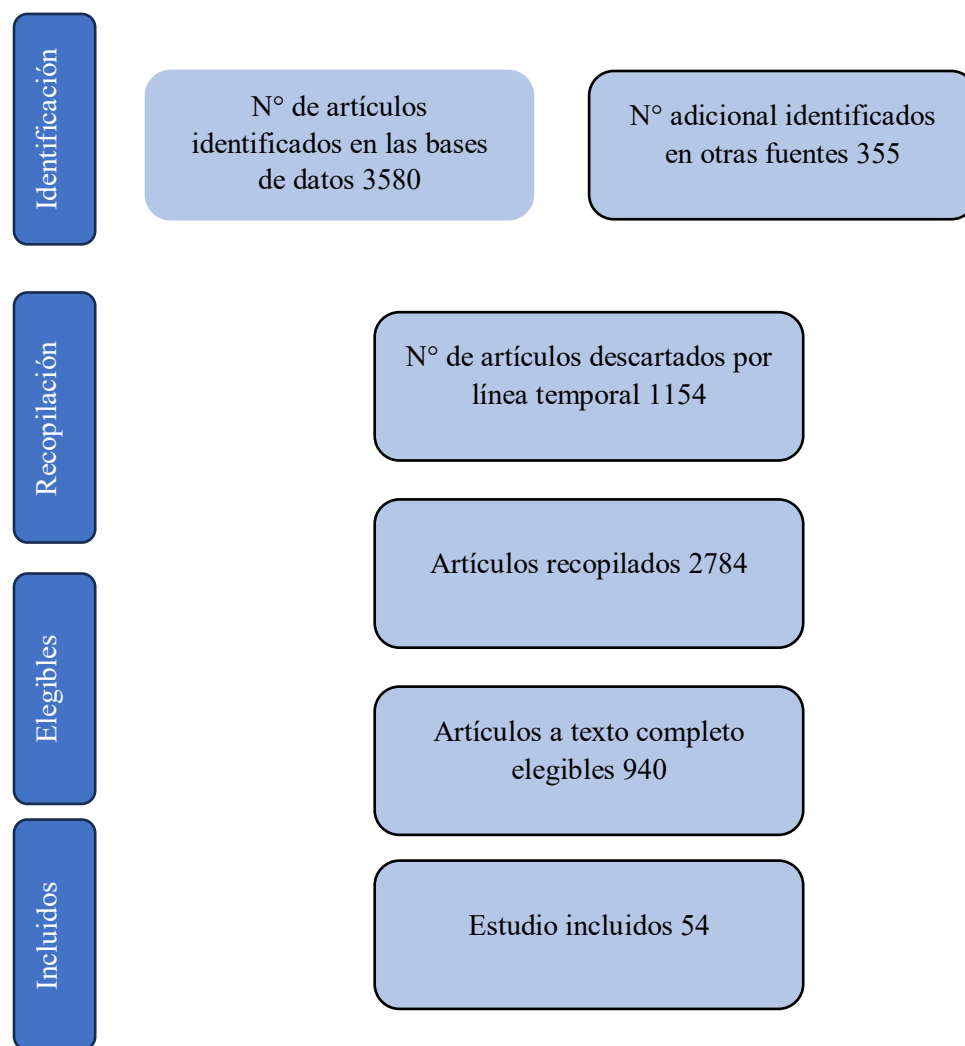
3.5 Proceso de selección de la información

Para la selección de los artículos a utilizar en el análisis de los resultados, se diseñó una estrategia estructurada, pero flexible, que permitió recopilar y filtrar la información de manera que cumpliera con los criterios previamente establecidos. Este proceso es esencial para asegurar la utilidad de los artículos elegidos, además, se priorizaron aquellas publicaciones consideradas como fuentes primarias de información, tales como artículos científicos, lo cual asegura la validez y confiabilidad de los datos contenidos en ellas.

Se utilizaron las palabras clave obtenidas de cada objetivo específico para diseñar cadenas de búsqueda que pudieran ser utilizadas en las bases de datos seleccionadas. Estas cadenas se crearon utilizando operadores booleanos, tales como [AND], [OR] y [NOT], con lo cual se

aseguró que se conectara la enfermedad con las estrategias de tratamiento, además se añadió el termino [MeSH], que ayuda a encontrar los artículos indexados por la *National Library Medicine* (NLM) de Estados Unidos en PubMed, los cuales tienen un nivel de evidencia muy aceptable. En el siguiente diagrama se detalla la cantidad de artículos encontrados y los resultados obtenidos de estos al aplicar los diferentes criterios de inclusión y exclusión, iniciando por la temporalidad, que en este caso fue de 5 años (2020-2025).

Figura 11. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda de artículos.



Fuente: Elaboración propia, 2026

Utilizando las palabras clave y las cadenas de búsqueda creadas, se obtuvieron diferentes cantidades de artículos por base de datos, las cuales se fueron sumando para obtener el número total de artículos encontrados, que en este caso fueron 3580 de las bases principales y 355 de las secundarias. Cada vez que se obtenía un resultado, se le aplicaba la temporalidad, con lo cual se descartaba una cierta cantidad de artículos, que también se sumaron, dando un total de 1154 artículos. Se aplicaron todos los criterios de exclusión, tales como, artículos que no se podían acceder a texto completo, aquellos que se dirigían a una población pediátrica exclusivamente, los que no cumplían con el nivel de evidencia buscado y aquellas que evaluaban terapias que no habían sido aprobadas para tratar la EII. Una vez concluida la exclusión, se aceptaron 54 artículos, que fueron empleados para el desarrollo del análisis de los resultados de la revisión.

3.6 Clasificación según niveles de evidencia

En esta sección se clasifican las publicaciones encontradas según su nivel de evidencia, de acuerdo con la jerarquía de evidencia científica diseñada por David Sackett, los cuales se detallan en el anexo A. Esto permite valorar la calidad metodológica de los artículos científicos seleccionados, los cuales deben situarse en su mayoría en los niveles 1 y 2, para que la investigación sea robusta, lo cual es fundamental si se pretende desarrollar una revisión que sea relevante a nivel nacional.

En la siguiente tabla se categorizaron los 40 artículos seleccionados para el desarrollo del análisis comparativo según su nivel de evidencia, con el fin de determinar porcentualmente la calidad de la información utilizar. Esta revisión cuenta con un buen porcentaje de revisiones sistemáticas, que son parte del mayor nivel de evidencia, lo que indica que la información es confiable y proviene de estudios bien diseñados, que aportan resultados consistentes⁵⁴.

Tabla 3. Clasificación de artículos según nivel de evidencia.

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	Porcentaje
1a	Revisión sistemática con metaanálisis de ECCA	12	12	22.22%
1b	Revisión sistemática de ECCA (sin trato estadístico) ECCA de más de 100 pacientes	0		
2	Estudios experimentales preclínicos en animales o estudios transversales.	0	0	0%
3	Ensayos clínicos no controlados, estudios de cohortes con control histórico, estudios de casos control con control histórico y estudios transversales de calidad media.	20	20	37.03%
4	Revisión narrativa o revisión sin metodología sistemática, opinión de expertos, estudios preclínicos/observacionales	22	22	40.74%
Total		54	54	100%

Fuente: Elaboración propia, 2026.

CAPITULO IV – ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

En este apartado se desarrollará el análisis de los resultados obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda establecida anteriormente, con el fin de profundizar en cada objetivo planteado al inicio de esta revisión y dar respuesta a las interrogantes que giran en torno a las estrategias de tratamiento para la EII tomando en cuenta los nuevos fármacos disponibles, su efectividad y el perfil de seguridad.

4.1 Análisis objetivo I: Sintetizar la evidencia clínica disponible sobre la eficacia de la introducción temprana de terapias avanzadas versus la estrategia de tratamiento convencional para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Con los diversos estudios realizados sobre los factores que intervienen en el desarrollo de la EII, se han descubierto nuevas dianas terapéuticas para inducir y mantener la remisión de esta patología e incluso, promover la curación de la mucosa, sin embargo, la respuesta clínica y endoscópica en general sigue siendo modesta. Aproximadamente 50% a un 60% de pacientes logran disminuir los síntomas, mientras solo un 30% a un 35% logran una remisión endoscópica prolongada.⁴⁹ Esto genera un debate sobre la necesidad de buscar otras estrategias de tratamiento, que permitan sacar el máximo provecho a los biológicos y moléculas pequeñas. El presente análisis se hace con el fin de entender cómo los fármacos aprobados para tratar la EII se pueden utilizar de forma óptima, siempre pensando en mejorar la calidad de vida de los pacientes y cómo mantener la pirámide de tratamiento rígida, puede estar impactando negativamente.

4.1.1 Remisión clínica: *top-down* versus *step-up*.

El uso temprano de biológicos, siguiendo un abordaje *top-down*, se ha asociado con mayores tasas de remisión clínica en comparación con la escalada tradicional o *step-up*, en pacientes con EC, así lo demuestran Ungaro et al.²¹ en su metaanálisis, donde analizaron datos de 18,471 pacientes, dando seguimiento por aproximadamente 64 semanas. Se descubrió que quienes siguieron la estrategia *top-down* tuvieron dos veces más probabilidad

de alcanzar la remisión clínica profunda que quienes siguieron la estrategia *step-up*. Esto se indica con un 95% de certeza, lo cual refuerza la idea de un beneficio real para estos pacientes.

Las terapias avanzadas son capaces de modular el sistema inmune de una manera potente y específica, gracias a la inhibición de diversas vías que liberan moléculas proinflamatorias y, por ende, se asocian con mayores tasas de remisión clínica y la capacidad de cambiar el curso natural de la enfermedad. Los más utilizados son los biológicos anti-TNF, que bloquean una proteína pleiotrópica, lo que quiere decir que produce múltiples efectos según el tipo de célula con que interactúa. Los biológicos anti-TNF se unen al TNF- α circulante y al intracelular, este último induce la apoptosis celular de linfocitos proinflamatorios, reduciendo la producción de otras citocinas inflamatorias como las IL-1 y IL-6. Las anti-integrinas, como el vedolizumab, bloquean la integrina $\alpha 4\beta 7$, responsable de permitir el anclaje de los linfocitos T efectores, que buscan infiltrarse en el tejido inflamado para causar más inflamación. Esta acción ocurre exclusivamente en el endotelio venosa gastrointestinal, por lo que sus efectos sistémicos son mucho menores que aquellos causados por un uso inadecuado de corticosteroides^{27,49}.

Las interleucinas IL-12/IL-23 son responsables de la diferenciación y activación de las subpoblaciones de linfocitos T colaboradores Th1 y Th17. El inhibidor de interleucinas de primera generación (ustekinumab), bloquea de manera específica la subunidad p40 en ambas interleucinas disminuyendo la población de estas células, sin embargo, el riesgo de infecciones oportunistas es mayor por no ser específico. La segunda generación de estos anticuerpos (risankinumab y guselkumab) se une exclusivamente a la subunidad p19, específica de la IL-23, con lo cual se logra inhibir únicamente la vía Th17 y esto mejora significativamente su perfil de seguridad. A pesar de que las moléculas pequeñas no son fármacos biológicos, su bajo peso molecular les permite atravesar la membrana celular y actuar sobre dianas intracelulares. Las JAK son enzimas intracelulares adheridas a los receptores de múltiples citocinas inflamatorias y al activarse fosforilan enzimas STAT, las

cuales encienden genes inflamatorios, al inhibirlas se bloquea simultáneamente la señalización de diversas citocinas (IL-2, IL-4, IL-6, IL-15)^{27,49}.

Mantzaris et al.⁵⁵ evaluaron la efectividad comparativa del anti-TNF adalimumab al iniciar el tratamiento en etapas tempranas de la EC versus un inicio tardío en un estudio multicéntrico retrospectivo. Un grupo siguió el abordaje *top-down*, mientras que el otro siguió el abordaje tradicional. La tasa de remisión clínica alcanzada a la semana 26 por el grupo *top-down* fue mayor (60.7%) frente al grupo *step-up* (47.2%) y la tendencia se mantuvo hasta la semana 52, donde la tasa de remisión fue de 78.8% y 60.3% respectivamente. Un detalle muy importante sale a relucir en este estudio y es el hecho de que los pacientes del grupo *top-down* que habían tenido exposición previa a anti-TNF con fallo terapéutico, no lograban una remisión clínica significativamente superior a los del grupo *step-up*, siendo las tasas de remisión 58.3% y 53.2% respectivamente.

A partir del estudio realizado por Mantzaris et al.⁵⁵ se demuestra una de las limitantes que presentan los biológicos y es su inmunogenicidad. Hay una cantidad de pacientes que presentan fallo terapéutico y progresión de la inflamación pese a mantener un tratamiento con biológicos, esto se explica por la capacidad que tienen estas moléculas de estimular el sistema inmune, provocando que se creen anticuerpos contra ellas, además, el aclaramiento del fármaco se acelera por la alta frecuencia de deposiciones. En este escenario, el medicamento es administrado con la dosis y frecuencia aprobada, sin embargo, es neutralizado o desechado rápidamente, disminuyendo su concentración en sangre y, por ende, su efectividad. Este efecto adverso, se ha mitigado en la práctica clínica diaria, al combinar el anti-TNF con un agente inmunomodulador (azatioprina o metotrexato), pese a que su uso no ha sido formalmente aprobado.

Si bien los biológicos han demostrado ser superiores para inducir la remisión libre de esteroides que tanto se busca para estos pacientes, es crucial dar un seguimiento adecuado para prevenir un posible fallo terapéutico. Múltiples estudios han evidenciado una mejor

respuesta clínica en pacientes que no habían sido expuestos a anti-TNF previamente en comparación con quienes ya habían iniciado tratamiento avanzado con pérdida de respuesta o fallo terapéutico inicial y desde el punto de vista farmacodinámico tiene mucho sentido, por lo explicado anteriormente respecto a la inmunogenicidad. Horin et al.⁵⁶ mencionan en su metaanálisis, que las vías inflamatorias que se activan al inicio de la EII son mayormente mediadas por el TNF- α , sin embargo, con el transcurso de la enfermedad o el fallo terapéutico, estas vías pueden mutar y la inflamación puede ser mediada por interleucinas como las IL-12 y 23, lo cual podría explicar la baja tasa de remisión clínica mencionada anteriormente, al utilizar otro anti-TNF.

Horin et al.⁵⁶ concluyeron que una intervención temprana con medicamentos biológicos en la EC se relacionaba con un incremento en las tasas de remisión clínica si se comparaba con pacientes que llevaban progresión mayor de la enfermedad. De un total de 3592 pacientes, entre los cuales, algunos tenían 18 meses o más de lidiar con la enfermedad y otros tenían menos de 18 meses desde el diagnóstico, se evaluó la eficacia de los biológicos y como se esperaba, aquellos con menor tiempo y nula exposición a biológicos, obtuvieron mejores resultados (41.4%) comparado con los que tenían más de 18 meses o múltiples fallas terapéuticas (29.8%). Estos resultados confirman que el tiempo de la enfermedad afecta directamente la eficacia de los biológicos, ya sea porque el sistema inmune crea anticuerpos contra ellos o bien, porque la dinámica inflamatoria de la enfermedad varía.

Estos resultados sugieren que el abordaje *top-down* de manera temprana tras el diagnóstico se asocia con mayores tasas de remisión clínica. La adherencia rígida a la estrategia *step-up* tradicional puede interferir negativamente con la efectividad futura de las terapias avanzadas, al exponer al paciente a ciclos de inmunomodulación inespecífica, utilizando corticosteroides de forma inadecuada y fármacos menos efectivos, como la azatioprina o el metotrexato. Mientras se evalúa la efectividad de estos fármacos convencionales, la cascada inflamatoria continúa su curso transmural, como es el caso en la EC, mientras en la CU, se aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal por un mal manejo de la inflamación. Lo anterior vuelve la patología significativamente más compleja

de controlar. Si bien es un hecho documentado que los corticosteroides logran inducir la remisión inicial, su uso prolongado o la incapacidad de la 5-ASA para asegurar el mantenimiento terapéutico a largo plazo propicia un ciclo de recaídas donde cada brote acumula una mayor progresión del daño estructural⁵⁶.

Estudios realizados en estos últimos 5 años coinciden con el hecho de que el abordaje *top-down* es capaz de modificar el curso de la EC y no solo inducir la remisión profunda, sino también mantenerla con el tiempo. Datos del ensayo *Predicting Outcomes For Crohn's disease using a molecular biomarker* (PROFILE) sugieren que aquellos pacientes que siguen el abordaje *step-up* tienen 13.5 veces más probabilidades de sufrir recaídas en comparación con los pacientes tratados con biológicos en etapas tempranas de la enfermedad²⁸. Estos datos confirman lo discutido por Horin et al.⁵⁶ ya que el tratamiento escalonado inicia con corticosteroides para inducir la remisión clínica y sigue con aminosalicilatos para mantenerla, sin embargo, el hecho de que las vías inflamatorias activas son mediadas por citocinas específicas (TNF-alfa, IL-12, IL-23) demuestra que utilizar medicamentos que bloqueen estas vías específicamente, ayudará a controlar de manera más efectiva la inflamación.

4.1.2 Curación de la mucosa o remisión endoscópica.

Como se ha mencionado anteriormente, la remisión clínica por sí sola, no es un indicativo certero de que la mucosa intestinal haya sanado, por lo tanto, no se debe asociar directamente la reducción de los síntomas con la remisión endoscópica. Varios estudios señalan que el uso de biológicos en etapas tempranas de la EC se relaciona con una mejora significativa en la curación de la mucosa, mientras que la demora en la aplicación de estas terapias puede desencadenar un daño irreversible de la pared intestinal. Ungaro et al.²¹ demostraron que los pacientes que siguieron el abordaje *top-down* tuvieron casi el triple de probabilidad de alcanzar la remisión endoscópica, comparados con aquellos que siguieron una estrategia *step-up*. Hay una oportunidad estadísticamente significativa de que estos pacientes consigan

cambiar el curso natural de esta enfermedad y, por ende, eviten las complicaciones severas, como fistulas en la EC o cáncer colorrectal en la CU.

En la estrategia de tratamiento *step-up*, se utilizan medicamentos antiinflamatorios, tales como budesonida o prednisolona IV para inducir la remisión y una vez alcanzada, se utiliza 5-ASA para mantenerla; si bien esta estrategia ha demostrado eficacia, en muchos casos los pacientes presentan recaídas o fallos terapéuticos que obligan a escalar la terapia a medicamentos inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina y metotrexato). Para casos severos, ya sea por la extensión de la enfermedad o refractariedad a los tratamientos previos, se utilizan agentes biológicos (infliximab, vedolizumab, ustekinumab) o moléculas pequeñas (toficinib), lo cual se justifica hasta ahora por el perfil de seguridad que presentan. Esta enfermedad tiene un carácter progresivo y el tiempo es un factor determinante para que estos pacientes logren una remisión profunda, no solo clínica, sino también, endoscópica, por lo que un control adecuado de la inflamación puede ser mucho más beneficioso que el posible riesgo asociado⁵⁷.

El abordaje *top-down*, como ya se ha mencionado, plantea que el uso de medicamentos biológicos, pese a requerir de cuidados especiales por parte de los centros de salud, representa un beneficio real para pacientes con EC, ya que han demostrado eficacia para lograr la remisión clínica y endoscópica, lo cual se traduce como la curación de la mucosa. Schnitzler et al.²² lo demostraron así en su estudio retrospectivo, en el cual evaluaron el efecto del Infliximab en pacientes con EC que siguieron un abordaje *top-down* y lo compararon con los que fueron tratados con la estrategia tradicional. De un total de 242 pacientes, 94 tuvieron una intervención temprana con el biológico y un 45.9% alcanzó la remisión endoscópica a los 24 meses, mientras que 148 tuvieron una intervención tardía, de los cuales un 25.6% logró la curación de la mucosa. Entendiendo que la estenosis se desarrolla por la cantidad acumulada de tejido cicatricial, la alta tasa de curación mucosa explica el hecho de que solo el 9.8% del grupo *top-down* desarrolló estenosis, en comparación con el 29.1% del grupo *step-up*.

Con base a lo expuesto previamente, lograr la remisión endoscópica debe ser un objetivo fundamental en el tratamiento de la EII cuando se trata de los pacientes con EC que tengan factores de mal pronóstico y las terapias avanzadas son capaces de lograr esta meta. Para reforzar esta premisa Zhang, et al.²⁵ realizaron una revisión con metaanálisis que demostró que una intervención temprana con biológicos daba a los pacientes con EC 47% más de probabilidad de lograr una remisión endoscópica en comparación con los que recibían una intervención tardía, lo cual redujo en un 67% el riesgo de recaída en el grupo *top-down*.

Como ya se ha explicado, el tiempo de inicio de la terapia biológica es un factor determinante para lograr una remisión endoscópica profunda, ya que lograr una remisión clínica no es indicador confiable de que se ha logrado detener la inflamación y esto, en pacientes con EC es muy peligroso, debido al gran riesgo que supone la irreversibilidad del daño intestinal si no se logra una curación de la mucosa a tiempo. Hsieh et al.⁵⁸ concluyeron con su revisión sistemática, que el inicio con biológicos en los 3 años después del diagnóstico de EC, se asociaba una mayor probabilidad de lograr la curación mucosa y disminuía la probabilidad de recaídas; sin embargo, la evidencia para determinar si el beneficio era igual en la CU, era limitada y el único estudio que se evaluó, sugería que el uso de biológicos en la CU se relacionaba con un incremento de las colectomías.

4.1.3 Colitis ulcerosa: *top-down* versus *step-up*.

La evidencia confirma el beneficio real de un inicio temprano con biológicos y moléculas pequeñas para alcanzar una remisión libre de esteroides, promover la curación de la mucosa y evitar las recaídas en pacientes con EC en comparación con un inicio tardío, siguiendo una estrategia escalonada; sin embargo, cuando se trata de la CU, el panorama es distinto, ya que el patrón de inflamación es más superficial y controlable con la 5-ASA, por tanto no se ha necesitado establecer una ventana de oportunidad que indique el momento adecuado para iniciar con tratamientos avanzados y estos quedan como tratamientos de rescate. Debido a que las recaídas aumentan pese al tratamiento instaurado, se necesitan más estudios del

mundo real que determinen el beneficio de usar terapias avanzadas de forma temprana en estos pacientes también, sin sesgos de selección, ya que en la mayoría de los estudios actuales, los pacientes asignados al grupo *top-down*, presentan factores de muy mal pronóstico.²⁰

Berg et al.⁵⁹ explican en su revisión que los estudios realizados con biológicos establecen el inicio temprano a los 3 años después del diagnóstico, tomando como base el tiempo establecido para la EC. En diversos estudios del mundo real se determinó que aquellos que iniciaron el tratamiento de forma precoz, tuvieron tasas de colectomía, pérdida de respuesta secundaria y hospitalizaciones similares a quienes iniciaron tarde, siguiendo el abordaje convencional. Atia et al.⁶⁰ lo discuten también en su estudio de cohorte retrospectivo, que abarcó dos décadas. En este estudio se reportó un aumento exponencial en el uso de tratamientos biológicos, sin embargo, las tasas de colectomías después de 1, 3 y 5 años tras el diagnóstico permanecieron constantes.

Los investigadores concluyeron que el hecho de derivar pacientes con factores de extremado mal pronóstico al grupo de uso temprano de biológicos, se relaciona con el aumento del requerimiento quirúrgico en ese grupo. Debido a que la mayoría de estudios que han arrojado esos resultados, son observacionales (del mundo real) y no ensayos clínicos aleatorizados, un sesgo de indicación por parte de los gastroenterólogos puede estar influyendo. En la práctica clínica diaria, los médicos no suelen prescribir terapias avanzadas de alto costo a pacientes con cuadros leves, sino que las reservan para aquellos pacientes que ingresan a emergencias con brotes fulminantes, úlceras profundas y riesgos de perforación, muchos con pronóstico de cirugía. Esta es la explicación dada por los investigadores para el contraste entre los ensayos clínicos y lo observado en la práctica clínica diaria⁶⁰.

Atia et al.⁶⁰ resaltan que, pese a tener los biológicos y moléculas pequeñas como parte de los lineamientos de tratamiento institucional en muchos países, su uso se aprueba demasiado tarde, cuando ningún medicamento sería eficaz para inducir la remisión en un intestino con

daños irreversibles. La CU puede ser controlada fácilmente con 5-ASA y corticosteroides en su fase leve, sin embargo, utilizar esa estrategia de tratamiento por mucho tiempo, ignorando el ciclo de remisión-recaída, podría estar afectando la posibilidad de cambiar el curso natural de la enfermedad con las terapias avanzadas. Ya se ha explicado como el tiempo y la exposición fallida a diversas terapias (corticosteroides e inmunomoduladores) son factores que pronostican el fracaso de terapias avanzadas.

En Costa Rica, se han realizado investigaciones para determinar la efectividad de los biológicos tanto en la EC como en la CU. Irene Vargas¹¹ realizó un estudio observacional descriptivo de registros médicos de manera retrospectiva. Se valoró la respuesta clínica de pacientes con EII en la semana 24 y la semana 52 de tratamiento con anti-TNF-alfa en gastroenterología del Hospital México. Los biológicos mostraron una alta tasa de efectividad (76%) en el mantenimiento de la remisión. Cabe resaltar que el objetivo de oro a la hora de tratar estos pacientes, es conseguir una remisión clínica libre de esteroides y en este estudio se demostró que el uso de terapias biológicas logró reducir la cantidad de ciclos de esteroides utilizados por paciente de un 62% a un increíble 10%. Resultados similares obtuvieron Ogata et al.⁶¹ con el biológico adalimumab, cuando evaluaron su efectividad y seguridad para tratar la CU en un estudio de vida real. Se determinó que más de un 50% de pacientes lograron mantener la remisión libre de esteroides hasta la semana 52.

Estudios recientes han demostrado la superioridad del abordaje *top-down* en el tratamiento de la colitis ulcerosa aguda grave (CUAG). Este cuadro clínico, caracterizado por una liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias, principalmente el TNF- α , suele desencadenarse como consecuencia de recaídas recurrentes o por la falta de adherencia al tratamiento convencional. Agrawal et al.⁴⁴ analizaron un estudio en el cual se evaluaba la eficacia de las terapias avanzadas para inducir remisión en pacientes con cuadros de CUAG sobre el uso convencional de corticosteroides sistémicos. Un grupo de 120 pacientes recibieron corticosteroides y el otro grupo de 101 pacientes, alguna terapia avanzada (infliximab, vedolizumab y ustekinumab). Al día 14 el porcentaje de remisión clínica fue de 22.5% y 35% respectivamente. Los datos ponen en evidencia que más del 65% de los

pacientes bajo corticoterapia no lograron controlar la actividad inflamatoria; en consecuencia, continuaron acumulando daño estructural en el colon debido a la tendencia de intensificar las dosis de aminosalicilatos (5-ASA y sulfasalazina) en lugar de introducir tempranamente una terapia avanzada.

4.1.3 Estratificación del riesgo

A nivel nacional hay un creciente interés por investigar los tratamientos biológicos, debido al aumento en la incidencia y prevalencia de la EII en el país. Cob Guillén³² considera que, pese a la efectividad de los biológicos para controlar la inflamación, aún falta mucho para poder optimizar estrategias de tratamiento que den resultados más favorables, y que como se sabe, los biológicos requieren de un seguimiento estrecho por parte de los centros de salud y muchas veces se necesitan centros especializados para que, algoritmos de tratamiento como el *top-down*, den resultados realmente beneficiosos. Además, es importante la estratificación del riesgo de cada paciente al momento del diagnóstico, con el fin de evitar el sobretratamiento al igual que el sub-tratamiento.

Como se ha observado en este análisis, múltiples estudios a nivel internacional han evaluado la eficacia del abordaje *top-down* para inducir y mantener la remisión en pacientes con EC y en comparación, es superior a la estrategia tradicional o *step-up* en la mayoría de los casos, sin embargo, no se ha demostrado lo mismo en pacientes con CU. Estos resultados se explican gracias a las diferencias fisiopatológicas y moleculares entre EC y CU, mientras una es agresivamente progresiva y transmural, la otra progresa lentamente con un daño más superficial, pero igual de cuidado cuando hay factores de mal pronóstico asociados. Es debido a esta evidencia que no se puede dejar de mencionar la gran necesidad de estratificar el riesgo de los pacientes al momento del diagnóstico, ya que esto ayudará a tomar decisiones respecto a la estrategia de tratamiento que los beneficiará más^{30,60}.

4.2 Análisis objetivo II: Comparar la incidencia de complicaciones estructurales (estenosis, fístulas o úlceras profundas) y su impacto clínico entre pacientes bajo tratamiento convencional y aquellos expuestos a un abordaje *top-down*.

Pese a seguir una estrategia de tratamiento, hay pacientes que presentan recaídas constantes y desarrollan complicaciones. Esto ha generado una preocupación en la comunidad médica, ya que es un indicio de que, pese a tener muchos medicamentos disponibles, puede que su uso no sea el óptimo. Mediante la revisión de la literatura, se pretende evidenciar si el uso precoz de terapias avanzadas (biológicos y moléculas pequeñas), es capaz de disminuir en mayor medida las complicaciones estructurales y, por ende, la tasa de cirugías, en comparación con el abordaje convencional o *step-up*.

La EII tiende a desarrollar una inflamación mediada por citocinas del sistema inmune (TNF-alfa, IL12-IL23) y los aminosalicilatos, pese a tener mejores perfiles de seguridad, no tienen la misma capacidad de contenerla e inducir la curación de la mucosa, como lo hacen los biológicos⁵². Las terapias avanzadas son capaces de modular el sistema inmune de una manera potente, gracias a la inhibición de diversas vías que liberan moléculas proinflamatorias, tal como se explicó anteriormente en este análisis.

4.2.1. Ciclo de remisión-recaída y su impacto en el desarrollo de complicaciones.

Existe evidencia contundente que señala que la remisión clínica es insuficiente para detener la progresión del daño intestinal. Esto se debe a que, pese a la ausencia de síntomas, los pacientes pueden mantener una actividad inflamatoria subclínica persistente y, como consecuencia, experimentar recaídas frecuentes y hospitalizaciones. Ante un brote, y siguiendo una estrategia de tratamiento escalonada, usualmente se inicia un nuevo ciclo de corticosteroides (como prednisolona o budesonida) para inducir la remisión; de manera simultánea se incrementa la dosis de aminosalicilatos (5-ASA, sulfasalazina) o bien, se introducen inmunomoduladores (azatioprina, metotrexato) como terapia de mantenimiento.

Durante años se asumió que la disminución de los síntomas reflejaba un control adecuado de la inflamación; sin embargo, se ha demostrado que, en pacientes con EC, la ausencia de síntomas no se relaciona la curación de la mucosa, por lo tanto, el retraso en la aplicación de terapias avanzadas representa una deficiencia crítica en la calidad de la atención médica²¹.

Ungaro et al.²¹ quienes, en su metaanálisis evaluaron a 596 pacientes con EC, demostraron que el grupo *top-down* tenía un 69% menos de probabilidad de recaída en comparación con el grupo *step-up*; mencionaron cómo este ciclo de remisión-recaída lleva al paciente al desarrollo de complicaciones, tales como estenosis, fistulas o úlceras profundas. La presencia de las mismas es un indicio de un daño progresivo que en muchos casos es irreversible. En la EC, complicaciones como la estenosis y las fistulas son más comunes, por el carácter transmural de la inflamación y su rápida progresión, mientras que en la CU son más bien raras. No obstante, las úlceras profundas y la estenosis se pueden desarrollar también en este fenotipo de la EII como consecuencia de un mal control de la inflamación por un tiempo prolongado.

Revés et al.⁶² por medio de su investigación, determinaron que el inicio de terapias biológicas dentro de los 24 meses posteriores al diagnóstico, se asociaba con mejores resultados en cuanto a remisión endoscópica y por ende, una disminución en la cantidad de recaídas. Los pacientes que inician tratamientos avanzados después de los 24 meses tienen mayor probabilidad de desarrollar complicaciones, ya que no solo acumulan tejido fibroso por la cicatrización, sino que también aumenta el riesgo de desarrollar fistulas, que desencadenen nuevas complicaciones, como infecciones recurrentes o dolor intenso en el área fistulada. Lo anterior se aplica más a aquellos que padecen EC y no tanto en los que padecen CU, debido al carácter progresivo y mucho más agresivo que sigue la EC.

Después de iniciar el tratamiento convencional, a un año tras el diagnóstico el 10.4% de pacientes con CU son hospitalizados en comparación con el 29.3% de pacientes con EC, mientras que a los 5 años estos datos aumentan a 21.5% y 44.3% respectivamente, lo cual

confirma el hecho de que la progresión de la enfermedad es más agresiva en la EC que en la CU; sin embargo, ambas presentan riesgo de complicarse al punto de volver el daño intestinal irreversible. Debido a la alta heterogeneidad de los resultados mostrados en los estudios que evaluaron Tsai et al.⁶³ decidieron realizar un análisis de meta-regresión, con lo cual se observó un descenso en la tasa de recaídas en los últimos años del estudio, que se realizó entre 2014 y 2020, lo cual se explicó por el aumento en el uso de terapias avanzadas, al menos en pacientes con EC, aplicando algoritmos de tratamiento *top-down*.

Tal como se explicó previamente, el abordaje *top-down* implica el uso de terapias avanzadas en etapas tempranas de la EII y el abordaje *step-up*, que se usa tradicionalmente, deja estos tratamientos como última opción, después de que el paciente no ha respondido a los aminosalicilatos. Siendo esta una enfermedad progresiva, el tiempo sigue siendo un factor determinante para obtener los mejores resultados de estas novedosas terapias y saber cuál es el mejor momento para aplicarlas, es vital. Un grupo de expertos en EII desarrolló el "Paris Definition", que toma en cuenta la duración de la EC y el uso previo de agentes modificantes de la misma. Gracias a esto, se ha establecido una ventana de oportunidad (≤ 18 meses), en la cual, el uso de terapias avanzadas es capaz de cambiar el curso de la enfermedad y disminuir las complicaciones⁵⁹. En cuanto a la CU, no hay una guía establecida que determine esa ventana de oportunidad, además la probabilidad de hacer una intervención tardía es muy baja, debido al patrón inflamatorio superficial presente en este fenotipo de la EII, es por esto que no hay tanta investigación al respecto, como sí la hay en la EC²⁰.

4.2.2 Complicaciones estructurales (estenosis, fistulas y úlceras profundas).

La EII se caracteriza por una progresión del daño intestinal, si no es tratada de forma correcta y oportuna. Como se ha mencionado, el tiempo es un factor determinante para detener el daño provocado por la inflamación y prevenir su progresión. Schnitzler et al.²² explican en su revisión sistemática que los biológicos anti-TNF, como el infliximab, no solo inducen la remisión clínica, sino que también logran una remisión endoscópica profunda si

se utilizan en etapas tempranas de la EC. En consecuencia, su uso precoz muestra una disminución significativa de las complicaciones en comparación con el uso tardío. De un total de 242 pacientes con EC, de los cuales 94 siguieron un abordaje *top-down* y 148 *step-up*, solo el 9.8% del primer grupo desarrollo estenosis en comparación con el 29.1% del segundo. Esto sugiere que el riesgo de desarrollar un estrechamiento del lumen intestinal es 3 veces mayor si se sigue un abordaje *step-up*.

Ogata et al.⁶¹ confirman lo demostrado por Schnitzler et al.²² En su estudio sobre la efectividad y seguridad de biológicos como el adalimumab, para tratar pacientes con CU, se detectó una gran cantidad de pacientes utilizando concomitantemente corticosteroides (46.6%) y tiopurinas (43.6%), además un 25.6% de pacientes ya habían utilizado infliximab. A pesar de esos antecedentes de tratamiento, según la clasificación de Montreal, un 66.8% de ellos había desarrollado una inflamación extensa del colon o pancolitis. Estos hallazgos confirman lo planteado en la literatura respecto a la inflamación subclínica con la que viven muchos pacientes, la cual califican como un factor determinante en la incidencia del fallo terapéutico primario con el infliximab. Se debe recordar que medicamentos como los biológicos, disminuyen su efectividad en enfermedad estenosante, donde se ha acumulado gran cantidad de tejido cicatricial (estenosis fibrótica), esto porque los síntomas que presenta el paciente se deben al fallo en la mecánica del intestino, que se vuelve rígido y no a la inflamación en sí. En casos como estos la colectomía se vuelve la única opción.

Los resultados anteriores respaldan el concepto de ventana de oportunidad que se ha utilizado para identificar el tiempo en el cual el daño intestinal puede ser reversible y el curso de la enfermedad cambiado. Rodríguez et al.⁶⁴ también mencionan este concepto en su estudio multicéntrico retrospectivo, en el cual ponen a prueba los biológicos anti-TNF para el control de la estenosis, que es una complicación asociada con una larga progresión de la EC o recaídas constantes. En este estudio se separa a los pacientes que iniciaron el tratamiento biológico en los primeros 18 meses tras el diagnóstico y los compararon con aquellos que lo iniciaron después. Al igual que estudios discutidos previamente, estos investigadores determinaron que un inicio temprano con medicamentos biológicos da a los

pacientes un 62% menos de probabilidad de sufrir una estenosis del lumen intestinal en comparación con los que tienen más tiempo con la enfermedad y progresan en el daño.

Pacientes con cuadros severos, refractarios a tratamientos convencionales, como los inmunomoduladores, desarrollan fistulas que, de no ser controladas correctamente, pueden agravar el cuadro clínico. Tal como exponen Wetwittayakhleng et al.⁶⁵ el abordaje óptimo exige un drenaje quirúrgico inicial, que precederá a la inmunosupresión biológica. Los investigadores destacan que los objetivos terapéuticos han cambiado y el cierre clínico superficial resulta insuficiente, estableciéndose la curación radiológica profunda, documentada mediante resonancia magnética pélvica, como el verdadero objetivo. La terapia convencional no es la indicada para lograr este gran objetivo, ya que se requiere una modulación específica del sistema inmunitario. El infliximab es el tratamiento de elección en estos casos. La evidencia ha demostrado que la penetración tisular en la enfermedad perianal requiere concentraciones séricas valle de antagonistas del TNF- α significativamente superiores a las necesarias para la cicatrización de la mucosa luminal, obligando a una monitorización terapéutica estricta para evitar el fracaso del tratamiento.

McCurdy et al.⁶⁶ confirman lo expresado por Wetwittayakhleng et al.⁶⁵ en su estudio de mundo real, en el cual se dio seguimiento a pacientes con EC para determinar la incidencia de complicaciones después de iniciar terapia biológica, con el fin de prevenir la progresión del daño a una enfermedad fistulizante más severa. Los investigadores concluyeron que los biológicos anti-TNF lograron reducir en un 34% el riesgo de desarrollar complicaciones lumbinales penetrantes y un 12% el riesgo de desarrollar fistulas perianales, en comparación con otros biológicos como el vedolizumab, que, por su acción localizada en el endotelio intestinal, no alcanza las concentraciones tisulares necesarias.

4.2.3 Consecuencias directas de las complicaciones estructurales (Cirugías)

Diversos estudios han confirmado los beneficios del uso temprano de terapias biológicas, los cuales han logrado demostrar con un alto grado de certeza, la capacidad que tienen estos medicamentos para cambiar el curso natural de la EC. Mantzaris et al.²³ a través de su estudio multicéntrico retrospectivo, lograron evidenciar la estrecha relación entre la estrategia de tratamiento *top-down* y la disminución de resecciones intestinales, las cuales se practican en pacientes que han alcanzado un nivel de estenosis o fistulización intestinal que es irreversible. En este caso 171 pacientes fueron evaluados y divididos entre los que iniciaron tratamiento con Adalimumab antes de los 24 meses tras el diagnóstico, siguiendo un abordaje *top-down* y los que siguieron la estrategia *step-up*, lo que significa que iniciaron el tratamiento después de los 24 meses. A la semana 52 solo un 6.5% del primer grupo había sido intervenido quirúrgicamente, en contraste con el 11.9% del segundo.

Si, pese a contar con las terapias avanzadas, los profesionales siguen utilizando algoritmos de tratamiento que perpetúan la inflamación al no alcanzar una remisión endoscópica profunda, los pacientes con requerimientos quirúrgicos aumentarán. Así es como se pronostica la EII cuando no es tratada de forma óptima a tiempo. Buisson et al.⁶⁷ consideran que aún si el algoritmo de tratamiento *top-down* no se utilizó para prevenir la aparición de complicaciones, al menos se puede utilizar para evitar que pacientes con una resección intestinal ya realizada, vuelvan a entrar al ciclo de remisión-recaída que ya se mencionó previamente.

Por lo explicado en el párrafo anterior, Buisson et al.⁶⁷ realizaron un metaanálisis para determinar si el abordaje *top-down* era superior al *step-up* para prevenir la recurrencia en pacientes que habían sido sometidos a la cirugía de resección intestinal. Ellos evidenciaron que, pese a que ambos grupos lograron una remisión clínica similar tras la intervención, el grupo *top-down* presentó solo un 46.8% de recurrencia endoscópica a los 6 meses después de la operación en comparación con un 65.9% del grupo con tratamiento convencional, esto quiere decir que aunque ambos grupos no presentaban síntomas, los que presentaron recurrencia endoscópica a los 6 meses, tienen mayor riesgo de desarrollar un nuevo brote, que usualmente cursan con mayor agresividad.

Se ha confirmado a través de múltiples estudios, que la inflamación primero se desarrolla en forma silenciosa y una vez instaurada, se manifiesta por medio de la sintomatología conocida en la EII, como la diarrea o el dolor abdominal, es por esa razón que la remisión endoscópica es un objetivo mucho más valioso que la remisión clínica, ya que aún sin síntomas, la inflamación podría estar progresando, tal como lo explicaron Buisson et al.⁶⁷ En sintonía con esa evidencia, Ungaro et al.⁶⁸ por medio de un metaanálisis sobre los resultados del estudio *Control Algorithm using Lowest Markers in Crohn's disease* (CALM), descubrieron una significativa relación entre una remisión endoscópica profunda con un descenso en el riesgo de la progresión del daño intestinal en pacientes con EC moderada a severa, esto en etapas tempranas de la enfermedad, donde el daño intestinal puede ser reversible.

Entendiendo el hecho de que la estrategia de tratamiento escalonado requiere de tiempo para que los medicamentos administrados hagan efecto y luego más tiempo para realizar pruebas diagnósticas y determinar si funcionaron o no, se puede intuir la razón por la que estrategias de tratamiento como el abordaje *top-down* están tomando fuerza hoy en día, ya que alcanzar una remisión profunda en etapas tempranas de la EC da a los pacientes un 81% menos de probabilidad de presentar eventos adversos graves, tales como cirugía de resección intestinal, estenosis, fistulas o necesidad de usar corticosteroides sistémicos, así se demostró en el estudio CALM, analizado por Ungaro et al.⁶⁸

Los medicamentos biológicos no son nuevos, sin embargo, su uso para tratar al EII sí es reciente. Muchos médicos aún no se sienten cómodos prescribiendo estos medicamentos, a pesar de la gran cantidad de evidencia que respalda su uso en etapas tempranas de la EC, y prefieren apegarse al tratamiento convencional por seguridad, pero, ¿qué tan seguro es llevar al paciente a un daño intestinal irreversible que termine en el quirófano? Jenkinson et al.⁶⁹ realizaron un estudio que mostró cómo el uso temprano de biológicos, siguiendo un abordaje *top-down*, se relacionó con la disminución de requerimientos quirúrgicos en los últimos 26 años, durante los cuales, el abordaje *step-up* ha sido mayormente utilizado. Para el año 2000

solo 5.7% de pacientes utilizaban biológicos en etapas tempranas de la EC y el riesgo de cirugía para entonces era de un 20.4%, sin embargo, para el 2010 un 44.9% de pacientes habían seguido utilizado biológicos dentro de los 2 primeros años tras el diagnóstico y el riesgo de cirugía cayó a un 13.0%.

Brunet et al.⁷⁰ Concuerdan con lo expuesto por Jenkinson et al⁶⁹ y han explicado que la transición de terapias convencionales a un mayor uso de biológicos de manera precoz en la EC, siguiendo un abordaje *top-down* se ha asociado con una disminución en la cantidad de cirugías. Durante el estudio, se observó que por cada 1000 pacientes al año la tasa de resección intestinal bajó de un 24.1% a un 18.0%; las ostomías, que implican la colocación de una bolsa por la cual los pacientes expulsan las heces, cayeron de un 13.2% a un 9.8% y las hospitalizaciones debidas a la enfermedad pasaron de un 92.7% a un 71.2%. Este estudio tuvo lugar en Cataluña, España, entre el 2011 y 2017, lo que indica que esos números pueden ser mayores al día de hoy.

El comportamiento explicado posteriormente, con relación a las cirugías, no es aislado, ya estudios a nivel mundial han llegado a conclusiones muy similares. Lowe et al.⁷¹ analizaron la información de alrededor de 1.795.266 hospitalizaciones relacionadas con la EII en Estados Unidos y determinaron que, pese a que la cantidad había aumentado durante los 8 años que llevó el estudio, el desenlace de la mayoría no era fatal, como sí ocurría antes. Este cambio se atribuyó al mayor uso de tratamientos especializados que requieren vigilancia estrecha en el hospital o bien, al aumento de pacientes diagnosticados de forma oportuna. Estos resultados no son desalentadores, ya que, pese a existir más admisiones que antes, la tasa de cirugías bajo de un 10.0% a un 8.8% en EC y de un 7,7% a un 7.5% en CU. Ellos sugieren que el uso temprano de biológicos en la EC se relaciona directamente con el descenso en la cantidad de cirugías, sin embargo, en la CU no parece haber gran cambio.

Law et al.⁷² muestran resultados similares a los expuestos por Lowe et al.⁷¹ y explican que, los pacientes con EC que inician terapia con biológicos de forma temprana, siguiendo

el abordaje *top-down*, tienen 37% menos de probabilidad de ser intervenidos quirúrgicamente en comparación con los que siguen el tratamiento tradicional, mientras que los pacientes con CU que recibieron biológicos temprano, parecen no poder evitar la colectomía. La EC es transmural (afecta todas las capas del intestino) y tiende a progresar inevitablemente hacia daño estructural (estenosis y fistulas). En la EC, hay una ventana de oportunidad estrecha y bien definida, si no se controla la inflamación a tiempo el intestino se deforma y requiere cirugía. La Colitis Ulcerosa, por el contrario, es superficial (se limita a la mucosa). Por tanto, la inflamación crónica no genera la misma remodelación fibrótica y estenosante. Esto sugiere que, en la CU, el daño irreversible tarda mucho más en consolidarse, por lo que introducir un biológico de forma tardía sigue siendo capaz de revertir la inflamación mucosa sin que el paciente haya perdido la oportunidad de sanar.

Después de analizar los estudios y ensayos seleccionados para responder a este segundo objetivo, se puede entender mejor la importancia de clasificar bien a los pacientes desde el diagnóstico y ser capaz de reconocer factores de mal pronóstico, con el fin de darles la posibilidad de cambiar el curso complicado de la enfermedad, utilizando los tratamientos correctos para cada caso. Las terapias avanzadas no deben ser pensadas solo como rescate, sino como parte importante de la amplia gama de fármacos que se han aprobado para contrarrestar la inflamación mediada por citocinas del sistema inmunológico, característica de la EII.

4.3 Análisis objetivo III: Contrastar el perfil de seguridad y la incidencia de eventos adversos asociados a las terapias avanzadas (agentes biológicos y moléculas pequeñas) frente a la terapia convencional (aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores) en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Se han estudiado los tratamientos para la EII desde el punto de vista de los resultados clínicos, sin embargo, más importante que alcanzar un objetivo terapéutico, es hacerlo de forma segura. Esta es la razón por la que un medicamento puede no ser tomado en cuenta

como primera opción de tratamiento. Durante el análisis de este último objetivo, se discutirá con la evidencia científica disponible el perfil de seguridad y los principales efectos adversos relacionados con los tratamientos avanzados (agentes biológicos anti-TNF/IL y moléculas pequeñas) y los tratamientos convencionales (aminosalicilatos, corticosteroides e inmunomoduladores). Con el fin de hacer una comparación y determinar, no solo las ventajas, sino también las limitaciones de ambos abordajes.

4.3.1 Terapia escalonada convencional o *step-up*.

- Riesgos asociados al uso de aminosalicilatos.

Los fármacos tradicionalmente elegidos como primera línea para inducir y mantener la remisión en la EII, poseen un perfil de seguridad favorable y son bien tolerados por los pacientes. Al respecto, Park et al.⁷³ describen que los principales efectos adversos asociados a los aminosalicilatos suelen ser leves, destacando la presencia de fiebre, cefalea, emesis, dolor muscular, dolor abdominal y diarrea. Aunque las nuevas generaciones de este grupo farmacológico han reducido significativamente estas reacciones, aún se reportan efectos adversos raros pero graves; tales como pleuritis, pericarditis, pancreatitis, nefritis intersticial y hepatotoxicidad, que exigen un monitoreo clínico estricto.

La sulfasalazina fue el primer aminosalicilato utilizado en la EII, aunque originalmente fue desarrollado para tratar la artritis reumatoide. Este medicamento es en realidad un profármaco, ya que se compone de la sulfapiridina, unida por un enlace diazoico al ácido-5-aminosalicílico, siendo este último el principio activo. Por lo tanto, depende del microbioma del colon para disociarse, con ayuda de la enzima azoreductasa, producida por estas bacterias. Al ser liberada, la molécula de sulfapiridina es absorbida por el colon y provoca la mayoría de efectos adversos. Debido a que esta molécula tiene un metabolismo hepático, se sugiere que los individuos acetiladores lentos, condición determinada genéticamente, presentan

mayores niveles de sulfapiridina libre, por ende, son más propensos a presentar efectos no deseados⁷⁴.

La investigación farmacéutica respecto a estos fármacos ha permitido desarrollar formulaciones de liberación controlada que disminuyen gran parte de los efectos adversos. Además, se liberan grandes cantidades de 5-ASA sin la necesidad de la sulfapiridina. Esta es la principal razón por la que los médicos se estancan en este escalón del tratamiento, sin embargo, el riesgo de mantener una inflamación subclínica, es alto. Es importante destacar que el manejo inadecuado de la inflamación se considera un evento adverso, que desencadena complicaciones graves, tales como úlceras profundas, estenosis o fistulas, estas últimas exclusivas de la EC. Por otra parte, los aminosalicilatos se asocian con malestares estomacales, como acidez y gastritis, por lo que es muy común el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) de forma concomitante con estos fármacos.⁷³

Mizuno et al.⁷⁵ confirman lo expuesto por Park et al.⁷³ y Sambuelli et al.⁷⁴ en su estudio y describen los efectos adversos desarrollados por aquellos pacientes intolerantes a la 5-ASA, además mencionan que la intolerancia a este tratamiento se asocia con un mayor riesgo de hospitalizaciones. De un grupo de 793 pacientes, 59 eran intolerantes y presentaron síntomas como diarrea (59.3%), fiebre (22.0%), cefalea (10.1%) y erupciones cutáneas (6.7%). Pese a seguir el tratamiento y no presentar intolerancia, 7.4% del grupo de pacientes tolerantes a 5-ASA fueron hospitalizados, debido a la gran extensión de la inflamación y los bajos niveles de albumina que presentaban, que como se ha mencionado antes, son factores de mal pronóstico.

Algunos pacientes con Colitis Ulcerosa (CU) que presentan intolerancia a la 5-ASA, desarrollan el cuadro clínico a los pocos días de instaurada la terapia. Ante este escenario, es común que los médicos sospechen un fallo terapéutico y escalen el tratamiento; sin embargo, se debe evaluar rigurosamente al paciente, dado que estos síntomas pueden corresponder a una reacción de hipersensibilidad al fármaco y no a una recaída genuina de la enfermedad.

Muchos pacientes son clasificados de manera errónea como fallo terapéutico a la 5-ASA y escalados a inmunomoduladores, corticosteroides sistémicos y biológicos de forma innecesaria, ya que una optimización de la terapia instaurada sería suficiente, siempre y cuando se demuestre que el brote no se debe a un mal control de la inflamación⁷⁵.

El inicio de terapias avanzadas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que presentan un cuadro clínico inicial de moderado a severo está respaldado por instituciones como la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA). De hecho, en escenarios críticos como la colitis ulcerosa aguda grave (CUAG), las guías internacionales recomiendan el uso de estas terapias como primera línea mediante un abordaje *top-down*. Pese a esta evidencia, en Costa Rica prevalece el uso de la estrategia *step-up* para el manejo de cuadros moderados a severos, debido a que la aprobación de terapias avanzadas sigue siendo un proceso complejo y prolongado. Nuevamente se demuestra la importancia de estratificar el riesgo de todos los pacientes con EII antes de empezar una terapia y mantener una vigilancia constante, para garantizar el éxito de la misma^{2,19}.

A pesar de que los aminosalicilatos son tan bien tolerados, no se debe descuidar la vigilancia por parte del personal de salud, para detectar eventos adversos raros, pero graves. Sambuelli et al.⁷⁴ en su análisis mencionan que la insuficiencia renal es un evento adverso infrecuente, reconocido como una complicación del tratamiento con mesalazina, pese a esto, se debe monitorear la función renal en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, comorbilidades significativas o aquellos que reciben algún otro medicamento que pueda tener efecto nefrotóxico. Esto con el fin de prevenir un cuadro de insuficiencia renal aguda por el medicamento.

Se debe destacar la importancia de consumir ácido fólico durante el tratamiento con sulfasalazina, ya que este fármaco se asocia con el déficit de folatos, por consiguiente, puede generar anemia megaloblástica. El medicamento es un inhibidor competitivo de la absorción de folatos y, además, bloquea la enzima dihidrofolato reductasa. Esta es la razón por la que

mujeres que planean quedar embarazadas, deben aumentar la cantidad de ácido fólico. Normalmente se consumen 2mg, pero la dosis se puede aumentar hasta 5mg⁷⁴.

- Uso crónico o recurrente de corticosteroides.

Los corticosteroides son un grupo farmacológico ampliamente utilizado para controlar la inflamación y modular el sistema inmune en diversas afecciones; por lo tanto, no se considera una terapia específica de la EII. Kumar et al.⁴ señalan que los efectos adversos más comunes asociados a ellos incluyen acné, cefalea, desbalance electrolítico, hiperglicemia e hipertensión. El uso crónico, definido como un desescalamiento terapéutico incorrecto o el uso recurrente de estos fármacos puede generar osteoporosis, incremento en el riesgo de infecciones oportunistas, osteonecrosis avascular e insuficiencia adrenal. Asimismo, el uso inadecuado de estos agentes se asocia con una necesidad primaria de cirugía, al reactivar la enfermedad subyacente (EII) de forma mucho más agresiva que el cuadro inicial, tras un retiro brusco. En consecuencia, se sugiere que la implementación temprana de terapias avanzadas resulta esencial, no solo para el control de la enfermedad, sino también para mitigar las complicaciones a largo plazo.

La budesonida MMX tópica es muchas veces preferida por médicos y pacientes, esto gracias a su favorable perfil de seguridad y facilidad de aplicación. Este medicamento es capaz de inducir la remisión en pacientes con CU localizada en el recto y el colon sigmoides sin mayores efectos adversos, debido a su poca absorción sistémica. A pesar de esto, no se recomienda su uso en pacientes con actividad inflamatoria de mayor extensión, ya que no ha mostrado eficacia significativa. Quera et al.⁹ resaltan la importancia de utilizar los corticosteroides de manera consciente, siguiendo una estrategia adecuada tanto en la implementación como en el desescalamiento, debido a que esto se traduce en un cuidado de calidad para los pacientes.

La EII por sí misma, se asocia con un riesgo aumentado de osteoporosis y fracturas. Esta manifestación extraintestinal de la enfermedad es el resultado de cambios en los huesos, debido a las alteraciones inmunológicas. El uso crónico de corticosteroides aumenta significativamente este riesgo, por lo cual, se recomienda consumir vitamina D y calcio de forma concomitante, como un tratamiento coadyuvante. En concordancia con lo expuesto por Quera et al.⁹ Zhdanava et al.⁷⁶ realizaron un estudio en el cual se cuantificó la carga que genera el uso crónico de corticosteroides en pacientes con EII para los sistemas de salud. Lamentablemente, una de las principales razones para el desarrollo de este estudio, fue el uso frecuente de corticosteroides de forma crónica para tratar esta enfermedad, pese a que múltiples guías advierten de los efectos adversos y las complicaciones que pueden generar en la vida del paciente.

La carga del uso crónico de corticosteroides, no solo afecta los centros de salud económicamente, sino también la salud del paciente. Zhdanava et al.⁷⁶ determinaron el impacto en ambos aspectos, para esto se formaron dos grupos. En un grupo estaban los pacientes tratados con la estrategia tradicional que, a su vez, se subdividió en pacientes dependientes de corticosteroides (DC) y no dependientes (NDC). En el otro grupo, pacientes con terapias avanzadas, siguiendo la misma subdivisión. El riesgo de infecciones oportunistas aumentó un 14% en el subgrupo *top-down* con pacientes DC y un 29% en el subgrupo de terapia convencional con pacientes DC. Las terapias avanzadas; pese a requerir más vigilancia por parte del personal de salud, logran controlar mejor la inflamación sin un aumento desproporcional del riesgo de infecciones. Esto se traduce en una disminución de las hospitalizaciones relacionadas con la enfermedad.

En sintonía con lo expuesto por Zhdanava et al.⁷⁶ Farraj et al.⁷⁷ concluyeron que aquellos pacientes con uso crónico de corticosteroides, tienen mayor probabilidad de desarrollar efectos adversos más graves, porque, como ya se mencionó antes, aumentan la severidad de complicaciones propias de la enfermedad, como lo es la osteoporosis. Los investigadores llegaron a esta conclusión después de evaluar a 283 970 pacientes con EII, de los cuales 18 030 mantenían un uso concurrente de corticosteroides de manera crónica. Estos pacientes

presentaron mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, infecciones oportunistas y eventos tromboembólicos agudos.

- Riesgos asociados al uso de inmunomoduladores convencionales.

Entre los inmunomoduladores más usados están las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina), además del metotrexato, el cual pertenece a la familia de los folatos. Únicamente se utilizan cuando el paciente ha fallado a los medicamentos previos o bien, si no los ha tolerado⁷³. Fármacos como la azatioprina están asociados con diversos efectos adversos, entre los más comunes están: náuseas, emesis, malestar general (15%); lo cual se disminuye al administrar el medicamento por las noches y aumentar la dosis paulatinamente, además cefalea, anorexia, fatiga, pérdida de peso, estomatitis, alopecia, artralgia, debilidad muscular y erupciones cutáneas (10%). Existen reacciones adversas idiosincráticas, que no dependen de la dosis, tales como fiebre, erupciones cutáneas y artralgias. Más del 5% al 10% de pacientes no toleran las tiopurinas debido a estas reacciones⁷⁸.

La mayoría de los efectos adversos se relacionan con la presencia de metabolitos tóxicos, como la 6-metilmercaptopurina en el caso de la azatioprina. Es por esto que estas limitaciones se han superado al implementar combinaciones de medicamentos, que son coadyuvantes en el tratamiento. El alopurinol se utiliza en conjunto con la azatioprina para reducir el metabolito tóxico, funcionando como un modulador hepático que desvía el metabolismo hacia la vía de mayor eficacia terapéutica, que produce el metabolito 6-tioguanina. Pese a que la combinación demostró una mayor eficacia y disminución de efectos adversos, el riesgo de mielosupresión es alto, por lo que se recomienda disminuir la dosis de las tiopurinas de un 25% a un 33% de la dosis original y determinar la actividad de la enzima tiopurin-metil-transferasa (TPMT), para medir la concentración de cada metabolito y determinar si hay efectos no deseados, falta de adherencia o refractariedad al tratamiento^{73,78}.

La hepatotoxicidad es otro de los efectos adversos de cuidado en pacientes tratados con tiopurinas. Si se detecta la presencia de colestasis, ictericia o la concentración de transaminasas hepáticas es muy elevado, se suspende el tratamiento. Una alternativa terapéutica en estos casos es la 6-mercaptopurina, esto porque se ha reportado que pacientes que presentan hepatotoxicidad con azatioprina la toleran mejor. Debido a que las dosis de los inmunomoduladores son peso-dependientes, ante escenarios de mielosupresión, hepatotoxicidad o pérdida de respuesta, se debe indagar si el paciente ha experimentado variaciones en el peso o si toma medicamentos concomitantes⁷⁸.

La mielosupresión es uno de los efectos adversos dependientes de la dosis más común (2% a 12%) y una de las principales razones por las que se puede discontinuar el medicamento. En estos casos, la evaluación genética para determinar el comportamiento del metabolismo hepático es crucial, esto porque aquellos pacientes con mayor presencia y actividad de la TPMT, serán más propensos a desarrollarla, por ende, la dosis deberá ser modificada y aumentada lentamente hasta la dosis de mantenimiento deseada. Las tiopurinas se asocian además con el riesgo de desarrollar cáncer. El linfoma (no Hodgkin) es el más común y se presenta sobre todo en personas adultas mayores. El linfoma de las células T hepatoesplénicas se da más en hombres jóvenes que llevan terapias combinadas de tiopurinas con agentes anti-TNF por 2 años o más, es por esto que el uso de ustekinumab en pacientes con neoplasias activas o de remisión reciente es preferible⁷⁸.

El metotrexato es considerado como un tratamiento de segunda línea, en caso de fallo terapéutico o hipersensibilidad a las tiopurinas. Estos pacientes toman ácido fólico de manera concomitante, para disminuir los efectos adversos relacionados a la deficiencia de folatos, los cuales van desde anemia megaloblástica, fatiga severa, problemas neurológicos y graves defectos congénitos en el feto. Es importante mencionar que el metotrexato está totalmente contraindicado en pacientes que planean quedar embarazadas o que ya lo están, debido a lo explicado anteriormente. A diferencia del metotrexato y la azatioprina, biológicos como el infliximab o adalimumab pueden utilizarse de forma segura durante el embarazo, según la guía actual en Costa Rica^{2,73}.

Los riesgos del uso a corto y largo plazo de estos fármacos moduladores del sistema inmune son bien conocidos, incluyendo la supresión de la médula ósea, la hepatotoxicidad, el cáncer no melanoma y el linfoma, especialmente con las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina). Además de los riesgos ya discutidos, se les debe adjudicar el riesgo de un control inadecuado e ineficiente de la inflamación y el retraso en la implementación de terapias avanzadas, los cuales también deben ser considerados en el momento de evaluar el daño potencial de la intervención farmacológica¹⁹.

- Riesgo de infecciones oportunistas y reactivación de patologías latentes.

Inmunomoduladores, tales como la azatioprina, la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina, están vinculados con un alto riesgo de desarrollar infecciones oportunistas durante el tratamiento e incluso después de discontinuado. Se debe resaltar la contraindicación del uso de vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con estos moduladores del sistema inmune. Se recomienda la vacunación al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento o 3 a 6 meses después del retiro del mismo. Es debido a este riesgo que los pacientes deben pasar por un proceso de tamizado o cribado para el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), además, debido al riesgo de activación de patologías latentes, como es el caso de la tuberculosis, se deben hacer un ensayo de liberación de interferón gamma, antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento con estos medicamentos^{73,78}.

Si bien, los corticosteroides no están indicados como terapia de mantenimiento para la EII, en muchos casos se desarrolla un uso crónico de ellos, ya sea por el uso recurrente de estos fármacos para controlar recaídas o debido a la corticodependencia presente en algunos pacientes. Cualquiera sea la razón, estudios han demostrado que aún en tratamiento con corticosteroides sistémicos para inducir la remisión clínica y con tratamiento de mantenimiento, después de un año de seguimiento, más del 50% de pacientes presentan

corticodependencia o requieren colectomías. El hecho de que sí se logre inducir la remisión y mantenerla con 5-ASA en cierto porcentaje de pacientes, ha afectado las decisiones de los especialistas, que se estancan en este escalón de la jerarquía de tratamiento. No se debe olvidar el hecho de que muchos pacientes entran en una remisión clínica, más no endoscópica, donde lo único que se ha controlado son los síntomas, más no la raíz del problema⁷⁶.

Es en estos escenarios donde el riesgo de desarrollar infecciones oportunistas es mayor, ya que los corticosteroides tienden a acumularse en el tejido graso, permitiendo que sus efectos sistémicos se mantengan por un periodo prolongado después de retirados. Este riesgo aumenta aún más cuando se combinan los corticosteroides con inmunomoduladores (azatioprina / metotrexato) o cuando se usan inadecuadamente. En muchas ocasiones, cuando se está introduciendo un tratamiento de mantenimiento en pacientes con uso crónico o recurrente de corticosteroides, ambas terapias se dan juntas por un tiempo, mientras el retiro del fármaco se termina⁷⁷. Sulais et al.⁷⁹ recopilaron información de 9229 pacientes con EII, de los cuales un 69.7% había sido expuesto a corticosteroides desde el diagnóstico. Un 66.0% utilizó prednisolona y un 13.7% budesonida. De aquellos pacientes con exposición previa a la prednisolona, un 31.4% reportó recibir al menos curso del medicamento mayor a las 12 semanas de duración. El uso de budesonida se asoció con un porcentaje menor de efectos adversos reportados (27.4%) en comparación con la prednisolona (61.9%).

4.3.2 Terapias dirigidas o abordaje *top-down*.

- Riesgos asociados al uso de agentes biológicos y moléculas pequeñas.

Los anti-TNF son los biológicos mayormente utilizados para tratar la EII y es debido a su potente efecto inmunosupresor sistémico que presentan un perfil de reacciones adversas más amplio. Estos fármacos se relacionan con la reactivación de infecciones bacterianas, fúngicas y virales, por lo tanto, un cribado de tuberculosis latente es vital antes de iniciar el

tratamiento. La inmunogenicidad causa la mayor parte de sus efectos adversos y se detallará más adelante la razón por la que se presenta y las acciones tomadas para mitigarlas. Cabe destacar que el adalimumab solo se asocia a reacciones locales en el sitio de inyección. Hay un riesgo incrementado, aunque bajo en estudios de vida real, de desarrollar linfomas y cáncer de piel no melanoma, además de un riesgo potencial de exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva, el cual se asocia más a pacientes con artritis reumatoide que aquellos con EII⁸⁰.

Gracias a la investigación farmacéutica, nuevas dianas terapéuticas se han descubierto y con ellas la posibilidad de disminuir los efectos adversos. Las anti-integrinas- $\alpha_4 \beta_7$ (vedolizumab/etrolizumab) representan uno de estos logros, ya que se limitan a restringir la migración leucocitaria exclusivamente al endotelio intestinal, evitando la inmunosupresión sistémica. Al tener una acción local, el riesgo de provocar infecciones respiratorias o sistémicas graves es significativamente menor en comparación con los anti-TNF. Las principales infecciones reportadas van desde la nasofaringitis leve a gastroenteritis. Cleveland et al.⁸⁰ demostraron que el orden en que se administraban los biológicos mejoraba significativamente su perfil de seguridad. A continuación, se detallan los resultados.

A un total de 2052 pacientes (1273 EC y 779 CU) se les instauró diferentes estrategias de tratamiento y se concluyó que quienes iniciaron con la secuencia anti-TNF (infliximab → adalimumab) como su primer biológico tuvieron un riesgo ligeramente mayor de desarrollar displasias (7.7% → 8.6%) respectivamente. En todas las secuencias el riesgo de desarrollar displasias fue menor al 9% y el riesgo de cáncer colorrectal fue aún menor (4%). Diversos estudios sugieren que iniciar con terapias dirigidas y específicas como el vedolizumab, para luego escalar a otros biológicos de acción sistémica, mejora de manera significativa los resultados obtenidos⁸⁰.

Al igual que Cleveland et al.⁸⁰ Purnak et al.⁸¹ sugieren que nuevas opciones terapéuticas han presentado perfiles de seguridad más favorables que los anti-TNF. En su revisión explican que los inhibidores de las interleucinas IL-12/IL23, tales como el ustekinumab, muestran tasas de infecciones graves bastante menores que los anti-TNF y una baja

progresión de inmunogenicidad. Los efectos adversos principales son leves, como cefalea, fatiga o nasofaringitis. Estos hallazgos fortalecen la idea de muchos autores que defienden la monitorización terapéutica estricta al aplicar este tipo de tratamiento, ya que de esto depende mucho el éxito o fracaso de las mismas. Además de un seguimiento cercano por parte del personal de salud, es importante establecer secuencias de tratamientos avanzados que ofrezcan mejores resultados, tanto en su eficacia para curar la mucosa, como en su perfil de seguridad.

Pese a que las moléculas pequeñas, como los inhibidores de la Janus Kinasa (upadacitinib o tofacitinib) o el modulador del receptor esfingosina-1-fosfato (ozanimod) no presentan inmunogenicidad, actúan sobre dianas intracelulares sistémicas, por lo que tienen advertencias de seguridad muy específicas. Purnak et al.⁸¹ detallan que la inhibición de la vía JAK debilita la inmunidad celular contra virus encapsulados, tales como el de varicela zoster. Este es el efecto adverso dosis-dependiente más característico de este grupo, sin embargo, la infección no llega a ser severa. En pacientes especiales, como adultos mayores, fumadores o con comorbilidades, se debe vigilar la hemostasis, ya que se han descrito eventos de tromboembolismo venoso. En cuanto al modulador del receptor S1P, se pueden presentar eventos cardiovasculares, esto debido a la expresión de estos receptores en los miocitos cardíacos, no obstante, con un incremento gradual de la dosis, se pueden contrarrestar.

- Inmunogenicidad

Al tratarse de anticuerpos monoclonales, los medicamentos biológicos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa caracterizada por la producción de anticuerpos antifármaco, un fenómeno que precipita su neutralización y acelera su aclaramiento sistémico. Se estima que más de un 40% de los pacientes presenta un fallo primario a los agentes anti-TNF, y cerca del 46% manifiesta una pérdida de respuesta secundaria al cabo de un año. De acuerdo con Davis et al.⁸² los anticuerpos monoclonales comparten similitudes estructurales con las inmunoglobulinas humanas y se categorizan de acuerdo con su origen genético en murinos, quiméricos, humanizados y completamente humanos. Las variantes compuestas en su totalidad por secuencias peptídicas humanas

muestran un perfil de inmunogenicidad atenuado gracias a su alta similitud con las macromoléculas endógenas

Singh et al.⁷⁸ resaltan en su metaanálisis, la superioridad de la combinación infliximab + azatioprina para tratar la EII moderada a severa, sobre la monoterapia de ambos fármacos. Se ha demostrado que esta combinación es capaz de mantener la eficacia de los biológicos al disminuir la reacción del sistema inmune del paciente, evitando así la formación de anticuerpos contra el fármaco. Estos resultados se explican, gracias a la capacidad de las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina) de aumentar la concentración del biológico disponible al mitigar la inmunogenicidad, lo cual se tradujo en una disminución del 27% en las complicaciones provocadas por un manejo subóptimo de la inflamación. Cabe aclarar que se necesitan más ensayos con metodologías robustas para determinar la eficacia y seguridad de otros anti-TNF/IL combinados con tiopurinas.

Davis et al.⁸² concluyeron que los biológicos y las moléculas pequeñas han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades autoinmunes, incluyendo la EII. Como ya se ha mencionado antes, el componente inmunitario juega un rol principal en el desarrollo de la inflamación crónica en pacientes con esta patología. El uso de terapias avanzadas es cada vez mayor y las nuevas indicaciones aprobadas son más cada día. Un uso consiente, una vigilancia estrecha y la implementación de estrategias preventivas contra las complicaciones infecciosas y la inmunogenicidad es crucial para asegurar que el beneficio de usarlas siga siendo mayor al riesgo.

- Riesgo de infecciones oportunistas y reactivación de patologías latentes

Como se explicó anteriormente, los biológicos están ligados a un potencial riesgo de desarrollar infecciones oportunistas o activar microorganismos encapsulados. Los anti-TNF han sido mayormente asociados a este efecto adverso, ya que bloquean vías inmunitarias cruciales para el control de patógenos intracelulares y granulomatosos. La tuberculosis es la infección oportunista de riesgo más crítico y se activa cuando el TNF- α disminuye, ya que la

integridad del granuloma que contiene la *Mycobacterium tuberculosis* se ve comprometida, lo que puede causar formas de infección diseminada o extra pulmonar grave⁸³.

Los inmunosupresores biológicos son muy potentes, por lo que son capaces de provocar la replicación activa y la reactivación del virus de la hepatitis B, lo cual genera un riesgo de insuficiencia hepática aguda y el virus de la varicela zoster. Además, se ha observado que la susceptibilidad a micosis extremas oportunistas, como histoplasmosis, coccidioidomicosis y aspergilosis, se eleva durante el tratamiento. Las guías internacionales y la evidencia científica exigen el cumplimiento estricto de un protocolo de tamizaje (criado/test serológico) y la toma de medidas de prevención al obtener los resultados^{19,45}.

Las medidas mencionadas anteriormente van desde la optimización del esquema de vacunación, hasta la aplicación de tratamiento contra los patógenos detectados. Es ideal que el esquema de vacunas sea evaluado y optimizado desde el diagnóstico, ya que se contraindica la aplicación de vacunas vivas atenuadas (sarampión-rubéola-parotiditis, varicela o fiebre amarilla) un mes antes del inicio de la terapia biológica y las inactivas (neumococo, influenza estacional, virus del papiloma humano (VPH), hepatitis A, hepatitis B y meningococo) tendrán mayor oportunidad de generar anticuerpos, antes de iniciado el mismo⁸⁴.

En sintonía con la evidencia actual Cleveland et al.⁸⁰ concluyeron en su estudio que la secuenciación de los biológicos mejoraba significativamente su perfil de seguridad y disminuía la aparición de infecciones oportunistas. Ellos determinaron que utilizar la secuencia vedolizumab → adalimumab como tratamiento de primera línea en pacientes sin previa exposición a biológicos disminuía el desarrollo de infecciones oportunistas. De un total de 2052 pacientes solo un 4.7% desarrolló alguna infección post inicio de esa secuencia. Por el contrario, usar una secuencia conformada por 2 anti-TNF (infliximab → adalimumab) mantuvo el riesgo en un 13% y 17% respectivamente. Estos resultados son similares a los presentados por el ensayo clínico directo VARSITY, en el cual se demostró que pacientes con moderada a severa CU que iniciaron tratamiento con vedolizumab presentaron una menor

tasa de infecciones oportunistas, en comparación con los que iniciaron con adalimumab, los cual se explica por su acción específica en el intestino y no a nivel sistémico.

4.3.3 Impacto en el balance riesgo-beneficio

El debate entre utilizar el abordaje *top-down* o la estrategia convencional para mantener la remisión en pacientes con EII está más activo que nunca, debido a que cada vez hay más evidencia que sustenta el beneficio de usar tratamientos especializados para controlar la inflamación mediada por el sistema inmune, que caracteriza a esta enfermedad. Como se mencionó al inicio de este análisis, el perfil de seguridad de un grupo farmacológico podría inclinar la balanza riesgo/beneficio hacia la izquierda, con lo que se podría descartar su uso o limitarlo a situaciones muy específicas⁸³.

La estrategia convencional o *step-up* inicia con fármacos de baja toxicidad como los aminosalicilatos, escalando progresivamente a corticosteroides sistémicos (inductores de remisión), inmunomoduladores y, por último, después de un fallo terapéutico documentado del escalón previo, los biológicos o moléculas pequeñas. Para aquellos pacientes con un curso de enfermedad genuinamente leve, esta estrategia parece ser la indicada, sin embargo, el monitoreo por parte de los centros de salud debe ser estricto y mantener vigilancia sobre la actividad endoscópica, para evitar que la inflamación progrese hasta un punto irreversible. La 5-ASA es muy bien tolerada y sus principales efectos adversos son leves. Cabe resaltar que la eficacia demostrada por este grupo farmacológico se limita a un subgrupo de pacientes cuya inflamación es muy superficial y de curso poco agresivo, aunque los múltiples fallos terapéuticos y el uso recurrente de corticosteroides pueden cambiar el comportamiento de la misma⁸⁰.

Pese a que muchos pacientes logran controlar sus síntomas, la realidad es que no todos logran que su mucosa intestinal sane por completo y es considerable la cantidad de pacientes que terminan en el quirófano. Los médicos se estancan en un escalón del tratamiento y

proceden a aumentar dosis y combinar la 5-ASA con corticosteroides en ciclos, que algunas veces no se retiran correctamente. El tiempo que se pierde entre el inicio de un tratamiento y la espera por los resultados, marca un antes y un después en la progresión del daño estructural, que progresa de forma más agresiva en la EC, en comparación con la CU. Es importante tener presente que el daño tisular en el intestino llega a un punto en el que la cirugía es el único tratamiento posible. Estos pacientes llegan al quirófano arrastrando efectos adversos propios del uso crónico de corticosteroides y el mal manejo de la inflamación. Estos factores de riesgo superan con creces los supuestos beneficios de evitar terapias avanzadas^{80,81}.

El abordaje *top-down* apuesta por el uso temprano de terapias avanzadas y la evidencia acumulada a favor de este abordaje, ha logrado que guías internacionales, tales como la AGA, recomienden el uso de terapias avanzadas desde el diagnóstico en pacientes con EII de moderada a severa y en ciertos casos de urgencia, como la colitis ulcerosa aguda grave (CUAG), que se explicó como parte de las complicaciones de la enfermedad. Aunque el abordaje *top-down* ha demostrado superioridad en la modificación estructural de la EC, la evidencia poblacional reciente cuestiona la universalidad de esta estrategia terapéutica en pacientes con CU¹⁹.

Estudios a gran escala, como el realizado por Han et al.⁸⁵ evidencian que el inicio temprano de biológicos (dentro de los primeros 24 meses tras el diagnóstico) en pacientes con CU produce desenlaces clínicos similares al inicio tardío en términos de prevención de colectomías y hospitalizaciones. Si bien los ensayos clínicos muestran eficacia superior de los biológicos en la CU comparada con la terapia convencional, en estudios de la vida real los resultados son distintos, mostrando un aumento de las colectomías, sin embargo, esto se atribuye a un sesgo por parte de los gastroenterólogos, que indican terapias avanzadas exclusivamente a pacientes con cuadros de estenosis severos, en los cuales la cirugía es el único tratamiento posible⁸¹.

Se ha evidenciado que las terapias avanzadas son capaces de reducir las complicaciones a largo plazo hasta un 27% y permiten mantener la remisión profunda libre de esteroides, no obstante, los efectos adversos asociados a ellas limitan mucho su uso. Milutinovic et al.⁸³ manifiestan que el riesgo absoluto de sufrir una infección oportunista grave con el uso de biológicos es matemáticamente inferior al riesgo inminente de perder el colon por un mal manejo de la inflamación. Los beneficios para pacientes con enfermedad moderada a severa desde el diagnóstico y aquellos con factores de mal pronóstico (edad temprana, extensión de la enfermedad, úlceras profundas) son mayores que los riesgos inherentes, además, un monitoreo estrecho por parte del centro de salud, mejora en gran medida ese perfil de seguridad. La investigación farmacéutica ha avanzado en el campo de los biológicos, por lo que ya se han aprobado algunos con un perfil de seguridad mucho más favorable, como el vedolizumab.

4.3.4 Perfil de seguridad y efectos adversos: *top-down* versus *step-up*.

Se ha demostrado la eficacia de los agentes biológicos (como infliximab, adalimumab y vedolizumab) y las moléculas pequeñas (tofacitinib) empleados en el abordaje *top-down* para el mantenimiento de la remisión libre de esteroides y la curación de la mucosa en pacientes con EII. No obstante, estos fármacos cuentan con tasas de eficacia y perfiles de seguridad diferentes; algunos muestran una mayor efectividad, pero se asocian a riesgos críticos inherentes que no deben subestimarse. Particularmente, los inhibidores de la Janus quinasa (JAK), como el upadacitinib y el tofacitinib, cuentan con una advertencia de caja negra o *black-box warning*, emitida por la *Food and Drug Administration* (FDA), debido a riesgos potenciales de mortalidad, eventos cardiovasculares mayores, trombosis, neoplasias e infecciones oportunistas.⁸⁶ Cabe destacar que dichos fármacos fueron desarrollados inicialmente para la artritis reumatoide, población en la que se ha reportado una mayor incidencia de estos eventos. En contraste, los pacientes con EII muestran un perfil de seguridad más favorable, sin un incremento significativo de tales efectos adversos. Este comportamiento se atribuye a las diferencias demográficas entre ambas poblaciones, dado

que la EII predomina en adultos jóvenes, mientras que la artritis reumatoide prevalece en adultos mayores.

Se considera crucial manejar datos comparativos sobre el perfil de seguridad entre los biológicos y moléculas pequeñas, ya que algunos tienen mayor riesgo que otros. Los antagonistas de las interleucina-23 (IL-23) risankisumab y mirikizumab presentan un perfil de seguridad sumamente favorable, con bajas tasas de infecciones oportunistas serias, eventos cardiovasculares mayores y malignidad en ensayos clínicos. De acuerdo a lo expuesto por Fudman et al.⁸⁷ los efectos adversos más comunes en todos los ensayos analizados (3-14%) fueron leves. Entre estos se mencionan las infecciones en tracto respiratorio alto, reacciones en el sitio de la inyección, cefalea y dolor articular. Este grupo farmacológico no lleva etiqueta de caja negra e incluso, los datos sugieren que la terapia con ustekinumab conlleva hasta un 50% menos riesgo de infecciones serias en comparación con los anti-TNF- α y pueden ser utilizados sin problema en pacientes con neoplasias activas o de reciente remisión, siendo una mejor alternativa para las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina), las cuales están contraindicadas en estos casos.

En consensos nacionales^{2,88} e internacionales^{45,47,89} se utilizan los antagonistas del TNF- α como primera línea de tratamiento después de una enfermedad refractaria a la 5-ASA, corticosteroides e inmunomoduladores convencionales, sin embargo, estos biológicos están asociados a falta de respuesta primario o secundaria, debido a su alta inmunogenicidad, lo cual se ha tratado de paliar con el tratamiento combinado de un anti-TNF- α (infliximab o adalimumab) + un inmunomodulador (metotrexato o azatioprina). Pese al riesgo de inmunogenicidad que tienen los biológicos infliximab y adalimumab, siguen siendo mucho más efectivos que la 5-ASA, las tiopurinas o el metotrexato para controlar la inflamación transmural característica de la EC y los cuadros severos de CU. Nuevos biológicos han demostrado un mejor perfil de seguridad, tal es el caso del vedolizumab que, con su efecto local a nivel intestinal, disminuye muchos efectos adversos causados por la inmunosupresión sistémica. En conclusión, pese al riesgo que supone la pérdida de respuesta con los biológicos, se debe recordar que un inadecuado control de la inflamación se considera un

efecto adverso del fármaco utilizado. Además, el no alcanzar pronto una remisión profunda y constante aumenta el riesgo de no responder igual al tratamiento avanzado, ya que un intestino con excesiva fibrosis presenta un daño estructural irreversible. Es por eso que muchos pacientes igual deben ser sometidos a cirugías de resección intestinal, pese a iniciar tratamiento biológico temprano⁸⁷.

El riesgo de inmunogenicidad asociado a los agentes biológicos anti-TNF que se ha venido mencionando, puede poner en riesgo la efectividad esperada. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) sugiere que la combinación de inmunosupresores convencionales (azatioprina o metotrexato) con agentes biológicos anti-TNF (infliximab o adalimumab) podría mejorar en gran medida el perfil de seguridad de los biológicos, al reducir la creación de anticuerpos anti TNF y, por ende, mejorar la efectividad. En la estrategia de tratamiento escalonada se utilizan tanto la azatioprina como el metotrexato en monoterapia, sin embargo, los agentes biológicos han demostrado ser mucho más efectivos para el control profundo de la inflamación y esta combinación ha demostrado optimizar el tratamiento biológico sin aumentar los posibles efectos adversos, que se relacionan tanto con los inmunomoduladores convencionales, como con los agentes anti-TNF⁹⁰.

Un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de doble ciego y de 30 semanas de duración, denominado *Study of Naïve Patients in Crohn's Disease* lo demuestra. En el, 508 pacientes diagnosticados con EC fueron divididos en 3 grupos de acuerdo a la terapia administrada. En un grupo los pacientes fueron tratados con azatioprina, en el otro con infliximab y en el último, con la combinación de ambos fármacos. En la semana 26 el 56.8% de pacientes con terapia combinada alcanzaron la remisión libre de esteroides, en comparación con la monoterapia de azatioprina (30%) y la de infliximab (44.4%). Además de estos resultados, la tasa de curación mucosa fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada, mientras la incidencia de efectos adversos no tuvo una diferencia significativa entre los tres grupos⁸⁹. Pese a esa evidencia, la AGA ha recomendado el retiro paulatino de los inmunosupresores convencionales y dejar únicamente el agente biológico después de 6 meses de mantener la remisión libre de esteroides, excepto en aquellos pacientes con alto riesgo de

recaída, como los que ya han presentado pérdida de respuesta secundaria con un agente biológico antes⁹⁰.

A diferencia del abordaje *top-down*, el tratamiento escalonado relega los tratamientos avanzados a la categoría de fármacos de rescate para pacientes en estados severos de la enfermedad y se prefiere optar por tratamientos menos agresivos como la 5-ASA, las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina y 6-tioguanina), el metotrexato y los corticosteroides. Estos últimos no se incluyen en ninguna guía como tratamientos para el mantenimiento de la remisión, por el contrario, se aconseja un uso limitado, sin embargo, la realidad en los centros de salud es otra y la cantidad de pacientes dependientes a corticosteroides aumenta, demostrando no solo un control inadecuado de la inflamación, sino también una elevación en la incidencia de complicaciones asociadas a la EII, como la osteoporosis. En ese sentido, la balanza riesgo/beneficio se inclina hacia el lado de los tratamientos avanzados y el abordaje *top-down*, ya que un control óptimo de la inflamación no solo calma los síntomas, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes, al prolongar la remisión libre de esteroides⁸⁷.

Sulais et al.⁷⁹ explican como los reportes en bases de datos sobre efectos adversos, tales como FAERS y Vigibase muestran una tendencia creciente en el reporte de efectos adversos provocados por el uso de prednisolona/prednisona y budesonida en pacientes con CU, mientras que su uso en pacientes con EC muestra una tendencia a la baja en estos reportes. Lo anterior se explica por el creciente uso de terapias avanzadas en etapas tempranas de la EC, lo cual se asocia con una remisión libre de esteroides y la posible curación de la mucosa intestinal. Los corticosteroides producen una supresión inmunitaria fuerte, por lo que son eficaces para inducir remisión en pacientes con EII, sin embargo, su efecto inmunosupresor no es específico, por tanto, se relacionan con un incremento en el riesgo de infecciones sistémicas, incluyendo infecciones oportunistas y la reactivación de infecciones latentes. Una de las principales reservas que se tienen en relación con las terapias avanzadas, es su perfil de seguridad, no obstante, el inadecuado control de la inflamación con fármacos

antiinflamatorios inespecíficos y el uso incorrecto de corticosteroides representan un riesgo aún mayor⁹¹.

4.3.5 Elección de estrategia terapéutica individualizada.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) recomienda el uso de biológicos en pacientes con enfermedad moderada a severa y sugieren que un retraso en el uso de terapias avanzadas podría estar impactando negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Se considera que la poca disponibilidad y el difícil acceso a estos fármacos constituye una de las razones por las que la prescripción de biológicos no es tan elevada⁹⁰. Después de analizar los riesgos asociados a cada abordaje de tratamiento y tomando en cuenta que un manejo inadecuado de la inflamación, se considera un efecto adverso, es claro que ninguno de los dos abordajes se puede utilizar de forma generalizada. Tomando en cuenta el factor genético que influye tanto en la forma que se presentará la enfermedad como en la respuesta a los tratamientos, la estrategia terapéutica a utilizar se debe personalizar para cada paciente, sin retrasar el uso de agentes biológicos y moléculas pequeñas por ninguna razón, ya que han demostrado capacidad para desviar el curso natural de esta patología y su perfil de seguridad ha mejorado en gran medida.⁸¹

CAPITULO V – CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente apartado se muestran las principales conclusiones y recomendaciones que se han obtenido después del análisis realizado para cada objetivo de esta investigación, basadas en la evidencia científica actual respecto a las estrategias de tratamiento para la EII. Además, se mencionan las recomendaciones que se desprenden de cada conclusión a la que se ha llegado.

5.1 Conclusiones

5.1.1 Conclusiones objetivo I.

- Las terapias avanzadas superan notablemente a los tratamientos convencionales en el manejo de la EII, logrando mejores resultados en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y endoscópica. Esto se debe a la capacidad de los biológicos y moléculas pequeñas para bloquear las vías inflamatorias mediadas por el sistema inmune. Sin embargo, la respuesta clínica al abordaje *top-down* en la EC difiere de la observada en la CU, debido a las marcadas diferencias fisiopatológicas que caracterizan a ambas entidades.
- La efectividad de los tratamientos avanzados está condicionada por un monitoreo estricto de los pacientes para asegurar la adherencia y biodisponibilidad adecuada, mientras que los tratamientos convencionales requieren menor vigilancia, sin embargo, no son capaces de lograr la curación de la mucosa, como sí lo hacen las terapias avanzadas. Un control profundo de la inflamación libre de esteroides es uno de los objetivos de oro al tratar la EII.
- Los corticosteroides siguen siendo uno de los fármacos de preferencia para inducir una remisión rápida en pacientes con EII, no obstante, su uso en el mantenimiento de la remisión está completamente contraindicado por las guías de tratamiento internacionales, debido a sus efectos adversos a largo plazo. A pesar de la disponibilidad actual de terapias avanzadas dirigidas específicamente al bloqueo de

vías inflamatorias detectadas en esta patología, la evidencia demuestra una exposición crónica persistente a los corticosteroides, mayormente en países en vías de desarrollo. Por lo que existe una marcada inercia terapéutica en la práctica clínica real, misma que se atribuye al difícil acceso a terapias avanzadas o bien, a la prevalencia de presentaciones leves de la enfermedad.

5.1.2 Conclusiones objetivo II.

- El uso temprano de terapias avanzadas se relaciona con una disminución en las complicaciones estructurales (estenosis y fistulas) asociadas con la EC. Esta enfermedad es progresiva, por lo que un control óptimo y oportuno de la inflamación evita la formación de tejido fibrótico, que eventualmente provoca el cierre del lumen intestinal, además el uso de fármacos con alta biodisponibilidad tisular (infiximab) demostró mayor capacidad para el cierre de fistulas ya constituidas y la prevención de nuevas que la terapia convencional.
- En cuanto a la CU, debido a que la inflamación es limitada a la mucosa y los síntomas reflejan el estado de la misma, es seguro seguir un abordaje escalonado, no obstante, no se debe descuidar, ya que brotes muy frecuentes pueden llevar a complicaciones, tales como úlceras profundas o cáncer colorrectal. En presentaciones más severas o refractarias a los tratamientos convencionales, el uso del agente biológico infiximab es recomendado por las guías internacionales, sin embargo, la evidencia actual posiciona al vedolizumab como mejor opción para evitar la inmunogenicidad o bien, seguir una terapia combinada, como azatioprina + infiximab.
- La estrategia de tratamiento convencional con tiopurinas e inmunomoduladores, no es capaz de superar las tasas de remisión clínica y endoscópica alcanzada por los agentes biológicos y las moléculas pequeñas, por lo tanto, se prefieren en cuadros

moderados a severos de la EII, ya que la curación de la mucosa asegura la reducción de daños estructurales (estenosis, fistulas y úlceras profundas). Los cuidados antes y durante el tratamiento con estos grupos farmacológicos no son opcionales y representan gran porcentaje del éxito de los mismos.

5.1.3 Conclusiones objetivo III.

- Las terapias avanzadas (agentes biológicos y moléculas pequeñas), presentan un perfil de seguridad caracterizado por eventos adversos de mayor complejidad inmunológica e infecciosa en contraste con la terapia convencional. Sin embargo, su incidencia acumulada de eventos graves no supera de forma clínicamente significativa al uso crónico de corticosteroides o un control inadecuado de la inflamación. Nuevamente queda en evidencia que una vigilancia estrecha por parte del personal médico, ayuda a optimizar el uso de agentes biológicos de forma temprana.
- Ambos abordajes de tratamiento presentan efectos adversos que obligan a los centros de salud a mantener una monitorización constante de los pacientes durante el tratamiento, sin embargo, es mayor al utilizar terapias avanzadas, ya que los cuidados se deben tener incluso antes de empezar el tratamiento, con los procesos de cribado para detectar infecciones latentes, además la inmunogenicidad asociada a los biológicos anti-TNF obliga a los médicos y farmacéuticos a estar atentos a cualquier síntoma de pérdida de respuesta primaria, vigilando que la biodisponibilidad sea la adecuada. Aun así, el riesgo de mantener una inflamación subclínica sigue siendo mayor al utilizar la terapia convencional.
- La incidencia de eventos adversos relacionados con la terapia convencional está fuertemente ligada a la cronicidad de los tratamientos, particularmente la dependencia a corticosteroides y sus efectos metabólicos/óseos, mientras que el perfil de seguridad de los agentes biológicos y moléculas pequeñas se estabiliza tras la fase de inducción,

demonstrando ser opciones seguras y sostenibles para el mantenimiento de una remisión profunda libre de esteroides a largo plazo.

5.2 Recomendaciones

5.2.1 Recomendaciones objetivo I.

- Implementar protocolos que prioricen el abordaje *top-down* de manera preferente en pacientes con EC desde el diagnóstico, ya que han mostrado efectividad para desviar el curso natural de esta enfermedad. Asimismo, para la CU, se debe reservar este enfoque agresivo inicial para escenarios de emergencia específicos, como la CUAG. El diseño de las estrategias de tratamiento en la EII no debe ser estandarizados, sino estrictamente individualizados, basándose en la fisiopatología particular de cada variante y la gravedad del paciente.
- Diseñar y estructurar programas institucionales de farmacovigilancia y monitoreo estrecho por parte de los centros de salud (midiendo niveles séricos de fármaco, anticuerpos antifármaco y biomarcadores) para los pacientes bajo terapias avanzadas, con el fin de maximizar su biodisponibilidad y asegurar la adherencia al tratamiento. Pese a que la terapia convencional requiere menos supervisión, los sistemas de salud deben transicionar hacia el uso de agentes biológicos y moléculas pequeñas en casos moderados a severos, orientando los objetivos terapéuticos hacia metas como la curación de la mucosa.
- Implementar auditorías para combatir la inercia terapéutica y reducir la exposición crónica a los corticosteroides en los centros de salud. Esto incluye la creación de guías claras y concisa para el desescalamiento de los tratamientos con prednisona, prednisolona o budesonida, la capacitación continua del personal médico sobre sus riesgos a largo plazo, y el desarrollo de estrategias de gestión que faciliten y agilicen el acceso oportuno a las terapias avanzadas, garantizando que las limitaciones económicas o administrativas no prolonguen el uso de medicamentos contraindicados para mantener la remisión.

5.2.2 Recomendaciones objetivo II.

- Priorizar el uso temprano de terapias avanzadas en la EC desde fases iniciales del diagnóstico, abandonando la estrategia de tratamiento convencional para evitar la progresión hacia el daño estructural irreversible (estenosis y tejido fibrótico). Además, ante la presencia de EC fistulizante activa o en riesgo inminente de la misma, se debe priorizar la elección de agentes con alta biodisponibilidad y penetración tisular demostrada, específicamente el infliximab, como primera línea para lograr el cierre de la fistula y prevenir nuevas complicaciones.
- Mantener un abordaje escalonado para tratar la CU leve, basado en la monitorización endoscópica, implementando un seguimiento estricto para evitar brotes frecuentes que predispongan a úlceras profundas o cáncer colorrectal. En casos de refractariedad o severidad, se sugiere evaluar individualmente el perfil del paciente para seleccionar la terapia avanzada idónea. Se debe considerar el vedolizumab como primera opción si se busca minimizar el riesgo de inmunogenicidad a largo plazo, o bien, optimizar la monoterapia del agente biológico al combinarlo con azatioprina.
- Contraindicar el uso de AINES (ibuprofeno, diclofenaco, naproxeno) en pacientes con EII bajo cualquiera de los abordajes terapéuticos, ya que estos pueden desencadenar o empeorar un brote debido a su efecto sobre la mucosa gastrointestinal. Promover el paracetamol como alternativa para el dolor. Además, vigilar el uso desmedido de antidiarreicos (como loperamida) durante brotes severos, debido al riesgo de inducir megacolon tóxico.

5.2.3 Recomendaciones objetivo III.

- Evitar por parte de los centros de salud el retraso en la implementación del abordaje *top-down* por temor a su complejidad inmunológica o infecciosa, dado que su riesgo acumulado no supera al uso crónico de corticosteroides ni los peligros de una inflamación no controlada. En su lugar, se deben establecer protocolos de

capacitación continua para el personal médico, orientado a la detección temprana y el manejo de eventos adversos complejos, permitiendo así optimizar e instaurar de forma segura y precoz las terapias avanzadas.

- Estandarizar de forma obligatoria un protocolo de atención integral antes y durante el uso de agentes biológicos y moléculas pequeñas. Esto debe incluir un proceso riguroso de cribado pre-tratamiento para descartar infecciones latentes (como tuberculosis o hepatitis), y una estrategia de monitorización terapéutica de fármacos (TDM) periódica para vigilar la biodisponibilidad y detectar de forma oportuna la pérdida de respuesta por inmunogenicidad, asumiendo que este esfuerzo de vigilancia es preferible antes que exponer al paciente al riesgo de una inflamación subclínica por mantener el tratamiento con inmunosupresores convencionales.
- Diseñar e implementar, por parte de las y los profesionales en Farmacia, materiales educativos sobre la conservación adecuada de medicamentos biológicos, la técnica correcta de administración y el cumplimiento de los intervalos de dosificación; así como monitorear los efectos adversos más frecuentes y garantizar la prevención de riesgos asociados al tratamiento, incluyendo la verificación de que no se administren vacunas con microorganismos vivo atenuados durante la terapia biológica activa.

CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6.1 Referencias bibliográficas

1. World Gastroenterology Organization. Enfermedad inflamatoria intestinal [Internet]. Canada: WGO; 2015 [citado el 28 de enero de 2026]. Disponible en: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/inflammatory-bowel-disease-spanish-2015.pdf>
2. Caja Costarricense de Seguro Social. Lineamiento institucional para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica: enfermedad de Crohn: artículo 3 circular GM-CCF-3412-2024 [Internet]. San José: CCSS; 2024 [citado 28 de enero de 2026]. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/items>
3. Ren X, Xu J, Zhao X. Global trends and future projections in the burden of inflammatory bowel disease among adolescents and young adults (15–49 Years) From 1990 to 2021. *JGHOpen* [Internet]. 2025 [citado el 30 de enero de 2026]; 9(9): 1-12. DOI:10.1002/jgh3.70282.
4. Kumar, L. Dalal, R. A targeted review of clinical outcomes of advanced IBD therapies in Latin America. *Ther Adv Gastroenterol* [Internet]. 2025 [citado el 31 de enero de 2026]; 18(9): 1-15. DOI:10.1177/17562848251383799.
5. Le Berre C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Timely use of biologics in early Crohn's disease: the return of "hit hard and early"? *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019 [citado el 08 de febrero de 2026]; 64(11):3035-3037. DOI: 10.1007/s10620-019-05504-x.
6. Johnson SL, Bartels CM, Palta M, Thorpe CT, Weiss JM, Smith MA. Biological and steroid use in relationship to quality measures in older patients with inflammatory bowel disease: a US Medicare cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2015 [citado el 15 de febrero de 2026]; 5(9):1-7. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-008597.
7. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2019 Jul [citado el 15 de febrero de 2026]; 30(4):262-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2019.06.004>
8. Johnayro Rodríguez. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. *Rev Iatreia*. [Internet]. 2021 [citado el 15 de febrero de 2026]; 34(2): 137-150. DOI:10.17533/udea.iatreia.96.
9. Quera R, Núñez FP, Flores L. Evaluación del uso de corticoides como un marcador de atención de calidad en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol* [Internet]. 2024 [citado el 17 de febrero de 2026]; 44(4):339-345. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2022.10.017
10. Nancey S, Hébuterne X, Gilletta C, Hacques E, Roblin X. Prevalence of the oral corticosteroid exposure and excessive use in patients with inflammatory bowel disease:

Data from four french referral centers of the international DICE Study. J Clin Med [Internet]. 2024 [citado el 17 de febrero de 2026]; 13(9):1-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/doi/10.3390/jcm13092652>

11. Vargas I. Respuesta clínica al tratamiento biológico con anti factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en control en servicio de gastroenterología del Hospital México desde enero del 2013 hasta julio del 2018. [Tesis de postgrado en gastroenterología]. San José, Costa Rica; Universidad de Costa Rica; 2019.

12. Velayos F, Sandborn W. Positioning biologic therapy for Crohn's disease and ulcerative colitis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2007 [citado el 17 de febrero de 2026]; 102(10):2327-2332. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01429.x.

13. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, Magyakosi J, David G et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 [citado el 18 de febrero de 2026]; 21(10):1134-1142. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328330364e.

14. Fiorino G, Bonifacio C, Allocca M, Repici A, Balzarini L, Malesci A, et al. Bowel damage as assessed by the Lémann index is reversible on anti-TNF therapy for Crohn's disease. J Crohn's Colitis [Internet]. 2015 [citado el 18 de febrero de 2026]; 9(8):633-639. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv083.

15. Tsui JJ, Huynh HQ. Stop-down therapy a more effective alternative to conventional step-up therapy for Crohn's disease? Ann Gastroenterol [Internet]. 2018 [citado el 18 de febrero de 2026]; 31(4):413-424. DOI: 10.20524/aog.2018.0253.

16. Thompson W, Argáez C. Early biologic treatment versus conventional treatment for the management of Crohn's disease: A review of comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness. CADTH [Internet]. 2019 [citado el 18 de febrero de 2026]; 1-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31291070>.

17. Le Berre C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Timely use of biologics in early Crohn's disease: the return of "hit hard and early"? Dig Dis Sci [Internet]. 2019 [citado el 18 de febrero de 2026]; 64(11):3035-3037. DOI: 10.1007/s10620-019-05504-x.

18. Panchal H, Wagner M, Chatterji M, Taouli B, McBride R, Patterson JR, et al. Earlier anti-tumor necrosis factor therapy of Crohn's disease correlates with slower progression of bowel damage. Dig Dis Sci [Internet]. 2019 [citado el 20 de febrero de 2026]; 64(11):3274-3283. DOI: 10.1007/s10620-018-5434-4.

19. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. American Gastroenterological Association technical review on the management of moderate to severe ulcerative colitis. Gastroenterology [Internet]. 2020 [citado el 20 de febrero de 2026]; 158(5):1465-1496.e17. DOI: doi:10.1053/j.gastro.2020.01.007.

20. Solitano V, D'Amico F, Zacharopoulou E, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Early intervention in ulcerative colitis: Ready for prime time? *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado el 20 de febrero de 2026]; 9(8):2646. DOI: 10.3390/jcm9082646.
21. Ungaro RC, Aggarwal S, Topaloglu O, Lee W, Clark R, Colombel JF. Systematic review and meta-analysis: efficacy and safety of early biologic treatment in adult and paediatric patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020 [citado el 20 de febrero de 2026]; 51(9):831-842. DOI: 10.1111/apt.15685.
22. Schnitzler F, Seitz T, Tillack-Schreiber C, Lange S, Wagnershauser C, Ochsenkühn T. Early start of infliximab in Crohn's disease increases rates of endoscopic remission and decreases stenosis formation: Experiences from a single center cohort. *Crohns Colitis* 360 [Internet]. 2021 [citado el 22 de febrero de 2026]; 360(3): 1-8. DOI: 10.1093/crocol/otab060.
23. Mantzaris GJ, Atreya R, Gearry RB, Loftus EV Jr, Michielan A, Spinelli A, et al. The Effect of early vs delayed initiation of adalimumab on remission rates in patients with Crohn's disease with poor prognostic factors: The MODIFY study. *Crohns Colitis* 360 [Internet]. 2021 [citado 22 febrero de 2026]; 3(4): 2-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/crocol/otab064>
24. Buisson A, Blanco L, Manlay L, Reymond M, Dapoigny M, Rouquette O, et al. Top-down versus step-up strategies to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2023 [citado 22 de febrero de 2026]; 29(2):185-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izac065>
25. Zhang L, Jin Z, Hao J. Efficacy of early biologic therapy versus late/conventional therapy in children and adolescents with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* [Internet]. 2023 [citado el 22 de febrero de 2026]; 29(5):259-68. Disponible en: https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_190_23
26. Rejler M, Füchtbauer JD, Davíðsdóttir LG, Fejrskov A, Söderholm JD, Christensen R, et al. Nordic inflammatory bowel disease treatment strategy trial: protocol for the NORDTREAT randomized controlled biomarker-strategy trial. *BMJ Open* [Internet]. 2024 [citado el 24 de febrero de 2026]; 14(7):e083163. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/14/7/e083163>
27. Ananthakrishnan AN, Murad MH, Scott FI, Agrawal M, Haydek JP, Limketkai BN, et al. Comparative efficacy of advanced therapies for management of moderate-to-severe ulcerative colitis: 2024 American Gastroenterological Association evidence synthesis. *Gastroenterology* [Internet]. 2024 [citado el 24 de febrero de 2026]; 167(7):1460-1482. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2024.07.046>
28. Noor NM, Lee JC, Bond S, Dowling F, Brezina B, Patel KV, et al. A biomarker-stratified comparison of top-down versus accelerated step-up treatment strategies for patients with newly diagnosed Crohn's disease (PROFILE): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 [citado el 24 de febrero de 2026]; 9(5):415-427. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(24\)00034-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(24)00034-7)

29. Yarur AJ, Bressler B, Brett NR, Bassel M, Adsul S, Kamble P, et al. Real-world clinical effectiveness and safety of vedolizumab and adalimumab in biologic-naive patients with Crohn's disease: results from the EVOLVE study. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2025 [citado el 24 de febrero de 2026];59(7):640-647. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002056>
30. Oh SJ, Lee M, Kim JE, Oh CH, Jung S, Lee CK. Differential outcomes of early versus late anti-TNF therapy in ulcerative colitis and Crohn's disease: a nationwide propensity score-matched cohort study. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2025 [citado el 24 de febrero de 2026];13(8):1502-1512. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ueg2.70071>
31. Olivera PA, Balderramo D, Lasa JS, Zubiaurre I, Correa G, Lubrano P, et al. Real-world clinical characteristics and therapeutic strategies in patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Argentina: data from the RISE-AR study. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2025 [citado el 24 de febrero de 2026];48(8):502287. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2024.502287>
32. Cob Guillén E. Evaluación de respuesta a tratamiento con anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital San Juan de Dios en el periodo de julio del 2021 a junio del 2023 [Tesis de Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva]. San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2024.
33. Wehkamp J, Götz M, Herrlinger K, Steurer W, Stange EF. inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2016 Feb 5 [citado el 24 de febrero de 2026];113(5):72-82. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0072>
34. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2019 Jan [citado el 25 de febrero de 2026];94(1):155-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013>
35. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* [Internet]. 2011 Jun [citado el 25 de febrero de 2026];474(7351):298-306. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature10208>
36. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* [Internet]. 2012 Jan [citado el 25 de febrero de 2026];142(1):46-54.e42. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
37. Juliao Baños F, Kock J, Arrubla M, Calixto O, Camargo J, Cruz L, et al. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease in Colombia by demographics and region using a nationally representative claims database and characterization of inflammatory bowel disease phenotype in a case series of Colombian patients. *Medicine* [Internet]. 2021 Feb 19 [citado el 25 de febrero de 2026];100(7):e24729. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024729>
38. Fernández Ávila DG, Bernal Macías S, Parra Izquierdo V, Rincón Riaño DN, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalencia en Colombia de la enfermedad inflamatoria intestinal y el

compromiso articular asociado, según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2020 Jan [citado el 25 de febrero de 2026];27(1):3-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2019.10.006>

39. Rodríguez Jenkins O. Colitis ulcerativa: análisis de cincuenta pacientes. *Acta Med Costarric* [Internet]. 1992 [citado el 26 de febrero de 2026];35(1):23-28. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/items/ed20dbf5-1e78-4fe2-b8bb-28cdbc995f73>

40. Castro K, Ramírez C, Alvarado G. Descripción epidemiológica y tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn. *Acta Méd Costarric* [Internet]. 2020 Jul 23 [citado el 26 de febrero de 2026];55(4). Disponible en: <https://doi.org/10.51481/amc.v55i4.814>

41. Zamora D. Características epidemiológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en Costa Rica comparadas con México, Colombia, Panamá, Argentina y Estados Unidos del periodo 1990-2019 [Tesis de Licenciatura en Medicina y Cirugía]. San José, Costa Rica: Universidad Hispanoamericana; 2023. 106 p.

42. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan [citado el 26 de febrero de 2026];5(1):17-30. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30333-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30333-4)

43. Michael MD, Bálint A, Lovász BD, Gulácsi L, Strbák B, Golovics PA, et al. Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ* [Internet]. 2014 May [citado el 26 de febrero de 2026];15(Suppl 1):121-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0603-7>

44. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the management of recently diagnosed inflammatory bowel disease patients: a user's guide for adult and pediatric gastroenterologists. *Gastroenterology* [Internet]. 2021 Jul [citado el 26 de febrero de 2026];161(1):47-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.04.063>

45. American Gastroenterological Association. AGA living clinical practice guideline on the pharmacologic management of moderate-to-severe Crohn's disease [Guideline on the Internet]. Maryland: AGA Institute; 2025 [citado el 03 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.09.038>

46. Pithadia A, Jain S. Treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *Pharmacol Rep* [Internet]. 2011 May [citado el 03 de marzo de 2026];63(3):629-42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1734-1140\(11\)70575-8](https://doi.org/10.1016/S1734-1140(11)70575-8)

47. Moran G, Gordon M, Sinopoulou V, Radford S, Darie A, Vuyyuru S, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025. *Gut* [Internet]. 2025 Jun [citado el 03 de marzo de 2026];74(Suppl 2):s1-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-334395>

48. Hashash J, Limdi J, Shapiro J, Shah A. Medical management of inflammatory bowel diseases. *BMJ* [Internet]. 2025 Dec 19 [citado el 05 de marzo de 2026];391:e079050. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj-2025-079050>
49. Stallmach A, Atreya R, Grunert P, Stallhofer J, De Laffolie J, Schmidt C. Treatment strategies in inflammatory bowel diseases. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2023 Nov 10 [citado el 05 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0142>
50. Solitano V, Hanžel J, Estevinho M, Sedano R, Massimino L, Ungaro F, et al. Reaching the therapeutic ceiling in IBD: can Advanced Combination Treatment (ACT) offer a solution? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2025 Aug [citado el 05 de marzo de 2026];77:101981. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2025.101981>
51. Siegel C. Refocusing IBD patient management: personalized, proactive, and patient-centered care. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Oct [citado el 05 de marzo de 2026];113(10):1440-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0246-x>
52. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Sep. [citado el 05 de marzo de 2026];18(10):2179-2191.e6. doi:10.1016/j.cgh.2020.01.008
53. Salinas FM. Sobre las revisiones sistemáticas y narrativas de la literatura en medicina. *Rev Chil Enferm Respir* [Internet]. 2020 [citado el 12 de marzo del 2026];36(1):26-32. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0717-73482020000100026>
54. Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2014 Dec [citado el 12 de marzo de 2026];31(6):705-18. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>
55. Mantzaris GJ, Zeglinas C, Theodoropoulou A, Koutroubakis I, Orfanoudaki E, Katsanos K, et al. The effect of early vs delayed initiation of adalimumab on remission rates in patients with Crohn's disease with poor prognostic factors: the MODIFY study. *Crohns Colitis 360* [Internet]. 2021 Oct 1 [citado el 12 de marzo de 2026];3(4):otab064. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/crocol/otab064>
56. Ben-Horin S, Novack L, Mao R, Guo J, Zhao Y, Sergienko R, et al. Efficacy of biologic drugs in short-duration versus long-duration inflammatory bowel disease: a systematic review and an individual-patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 Feb [citado el 12 de marzo de 2026];162(2):482-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.10.037>
57. Siegel C, Yang F, Eslava S, Cai Z. Treatment pathways leading to biologic therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in the United States. *Clin Transl Gastroenterol* [Internet]. 2020 Feb [citado el 12 de marzo de 2026];11(2):e00128. Disponible en: <https://doi.org/10.14309/ctg.00000000000000128>

58. Hsieh S, Wang X, Bai Z, Skidmore B, Shannon K, Brouwers M. Early biologic treatment for inflammatory bowel disease. *Can J Health Technol* [Internet]. 2024 Oct [citado el 12 de marzo de 2026];4(10). Disponible en: <https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf>
59. Berg DR, Colombel JF, Ungaro R. The role of early biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2019 Nov 14 [citado el 15 de marzo de 2026];25(12):1896-905. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izz059>
60. Atia O, Orlanski-Meyer E, Lujan R, Ledderman N, Greenfeld S, Kariv R, et al. Colectomy rates did not decrease in paediatric- and adult-onset ulcerative colitis during the biologics era: a nationwide study from the epi-IIRN. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2022 Jun 24 [citado el 15 de marzo de 2026];16(5):796-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab210>
61. Ogata H, Hagiwara T, Kawaberi T, Kobayashi M, Hibi T. Safety and effectiveness of adalimumab in the treatment of ulcerative colitis: results from a large-scale, prospective, multicenter, observational study. *Intest Res* [Internet]. 2021 Oct 31 [citado el 15 de marzo de 2026];19(4):419-29. Disponible en: <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00033>
62. Revés J, Mascarenhas A, José Temido M, Morão B, Neto Nascimento C, Rita Franco A, et al. Early intervention with biologic therapy in Crohn's disease: how early is early? *J Crohns Colitis* [Internet]. 2023 Nov 24 [citado el 15 de marzo de 2026];17(11):1752-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjad089>
63. Tsai L, Nguyen NH, Ma C, Prokop LJ, Sandborn WJ, Singh S. Systematic review and meta-analysis: risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in population-based cohort studies. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2022 Jun [citado el 22 de marzo de 2026];67(6):2451-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10620-021-07200-1>
64. Rodríguez I, Del Hoyo J, Pérez A, Garrido A, Casanova M, Chaparro M, et al. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. *United European Gastroenterol J* [Internet]. 2020 Nov [citado el 22 de marzo de 2026];8(9):1056-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/2050640620947579>
65. Wetwittayakhleng P, Al Khoury A, Hahn GD, Lakatos PL. The optimal management of fistulizing Crohn's disease: evidence beyond randomized clinical trials. *J Clin Med* [Internet]. 2022 May 28 [citado el 22 de marzo de 2026];11(11):3045. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11113045>
66. McCurdy J, Stwalley D, Olsen M, Deepak P. Comparative effectiveness of biologic therapies in preventing penetrating complications in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2024 Feb [citado el 15 de abril de 2026];22(2):377-385.e5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.08.017>
67. Buisson A, Blanco L, Manlay L, Reymond M, Dapoigny M, Rouquette O, et al. Top-down versus step-up strategies to prevent postoperative recurrence in Crohn's disease.

Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2023 Feb 1 [citado el 23 de abril de 2026];29(2):185-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izac065>

68. Ungaro R, Yzet C, Bossuyt P, Baert FJ, Vanasek T, D'Haens G, et al. Deep remission at 1 year prevents progression of early Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul [citado el 26 de abril de 2026];159(1):139-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.039>

69. Jenkinson PW, Plevris N, Siakavellas S, Lyons M, Arnott ID, Wilson D, et al. Temporal trends in surgical resection rates and biologic prescribing in Crohn's disease: a population-based cohort study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2020 Sep 16 [citado el 26 de abril de 2026];14(9):1241-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa044>

70. Brunet E, Vela E, Melcarne L, Clèries M, Pontes C, Llovet LP, et al. Time trends of Crohn's disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing use of biologics correlates with a reduced need for surgery. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Sep 8 [citado el 28 de abril de 2026];9(9):2896. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9092896>

71. Lowe SC, Sauk JS, Limketkai BN, Kwaan MR. Declining rates of surgery for inflammatory bowel disease in the era of biologic therapy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2021 Jan [citado el 10 de mayo de 2026];25(1):211-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11605-020-04832-y>

72. Law CCY, Tkachuk B, Lieto S, Narula N, Walsh S, Colombel JF, et al. Early biologic treatment decreases risk of surgery in Crohn's disease but not in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2024 Jul 3 [citado el 10 de mayo de 2026];30(7):1080-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ibd/izad149>

73. Park J, Cheon JH. Updates on conventional therapies for inflammatory bowel diseases: 5-aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators, and anti-TNF- α . *Korean J Intern Med* [Internet]. 2022 Sep 1 [citado el 10 de mayo de 2026];37(5):895-905. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2022.132>

74. Sambuelli AM. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal: revisión y algoritmos de tratamientos. *Acta Gastroenterol Latinoam* [Internet]. 2019 [citado el 17 de mayo de 2026]. Disponible en: <http://www.actagastro.org/>

75. Mizuno S, Ono K, Mikami Y, Naganuma M, Fukuda T, Minami K, et al. 5-Aminosalicylic acid intolerance is associated with a risk of adverse clinical outcomes and dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Intest Res* [Internet]. 2020 Jan 30 [citado el 24 de mayo de 2026];18(1):69-78. Disponible en: <https://doi.org/10.5217/ir.2019.00084>

76. Zhdanava M, Zhao R, Manceur AM, Ding Z, Boudreau J, Kachroo S, et al. Burden of chronic corticosteroid use among patients with ulcerative colitis initiated on targeted treatment or conventional therapy in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* [Internet]. 2024 Feb 3 [citado el 06 de junio de 2026];30(2):141-52. Disponible en: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2024.30.2.141>

77. Farraj KL, Pellegrini JR, Munshi RF, Russe-Russe J, Kaliounji A, Tiwana MS, et al. Chronic steroid use: an overlooked impact on patients with inflammatory bowel disease. *JGH Open* [Internet]. 2022 Dec [citado el 11 de junio de 2026];6(12):910-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jgh3.12841>
78. Singh A, Mahajan R, Kedia S, Dutta AK, Anand A, Bernstein CN, et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an update. *Intest Res* [Internet]. 2022 Jan 30 [citado el 14 de junio de 2026];20(1):11-30. Disponible en: <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00155>
79. Al Sulais E, Louis E, Bokemeyer B, Gecse KB, Parkes GC, Parkes M, et al. Differences in the adverse event burden of corticosteroid use in inflammatory bowel disease as reported between adverse event reporting systems and a patient questionnaire. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2025 Feb 4 [citado el 14 de junio de 2026];19(2):jjae138. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjae138>
80. Krugliak Cleveland N, Ghosh S, Chastek B, Bancroft T, Candela N, Fan T, et al. Evaluation of adverse clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease receiving different sequences of first- and second-line biologic treatments: findings from ROTARY. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2024 Sep 17 [citado el 17 de junio de 2026];24(1):314. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12876-024-03378-6>
81. Purnak T, Ertan A. Optimal management of patients with moderate-to-severe inflammatory bowel disease. *J Clin Med* [Internet]. 2024 Nov 21 [citado el 21 de junio de 2026];13(23):7026. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm13237026>
82. Davis J, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 [citado el 22 de junio de 2026];33(3):e00035-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/CMR.00035-19>
83. Sokic-Milutinovic A, Milosavljevic T. Inflammatory bowel disease: from conventional immunosuppression to biologic therapy. *Dig Dis* [Internet]. 2024 [citado el 25 de junio de 2026];42(4):325-35. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000535647>
84. Burmester GR, Gordon KB, Rosenbaum JT, Alikhan D, Lau WL, Li P, et al. Long-term safety of adalimumab in 29,967 adult patients from global clinical trials across multiple indications: an updated analysis. *Adv Ther* [Internet]. 2020 Jan [citado el 28 de junio de 2026];37(1):364-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01145-8>
85. Han M, Jung YS, Cheon JH, Park S. Similar clinical outcomes of early and late anti-TNF initiation for ulcerative colitis: a nationwide population-based study. *Yonsei Med J* [Internet]. 2020 [citado el 5 de julio de 2026];61(5):382. Disponible en: <https://doi.org/10.3349/ymj.2020.61.5.382>
86. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021

Dec [citado 2026 Jul 5];6(12):1002-14. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00312-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00312-5)

87. Fudman D, McConnell R, Ha C, Singh S. Modern advanced therapies for inflammatory bowel diseases: practical considerations and positioning. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2025 Feb [citado el 10 de julio de 2026];23(3):454-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.06.050>

88. Caja Costarricense de Seguro Social. Lineamiento institucional para el manejo terapéutico de Colitis Ulcerativa Inflamatoria Crónica: artículo 3 Circular GM-CCF-3392-2024 [Internet]. San José:CCSS; 2024 [citado 10 de julio de 2026]. Disponible en: <https://repositorio.binasss.sa.cr/items>

89. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Juliao F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)* [Internet]. 2017 Jan [citado el 15 de julio de 2026];82(1):46-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rgmxe.2016.07.003>

90. Scott FI, Ananthakrishnan AN, Click B, Agrawal M, Syal G, Haydek JP, et al. AGA living clinical practice guideline on the pharmacologic management of moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2025 Dec [citado el 10 de julio de 2026];169(7):1397-448. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2025.09.038>

91. Feuerstein JD, Rubin DT, Abera FN, Yarur AJ, Malter L. Appropriate use and complications of corticosteroids in inflammatory bowel disease: a comprehensive review. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2025 Nov [citado el 10 de julio de 2026];23(12):2068-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.05.019>

CAPITULO VII – ANEXOS

7.1 Anexo A

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Solitano V et al. / Journal of Clinical Medicine/2020	20	<i>Early Intervention in Ulcerative Colitis: Ready for Prime Time?</i>	Revisión	4	NA (Revisión de literatura)	Revisión bibliográfica de estudios del mundo real y ensayos controlados aleatorizados sobre apoyo al inicio temprano de terapias avanzadas en CU.	La evidencia en ese momento no permitía concluir que el inicio con biológicos temprano estuviera relacionado con mayores beneficios en los pacientes, sin embargo, se debían hacer más estudios para determinar que pacientes sí pudieran obtener mayores beneficios.

Ungaro et al / Aliment Pharmacol Ther /2020	21	<i>Systematic Review and Meta-analysis: Efficacy and safety of early Biologic treatment in adult and Paediatric Patients with Chron's disease.</i>	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	Pacientes que iniciaron tratamiento con biológicos antes de los 2 años después del diagnóstico.	Realizaron una búsqueda sistemática en Pubmed y Embase y se analizaron estudios que incluían pacientes que recibieron biológicos dentro de los primeros 2 años después del tratamiento o si se hacía una comparación entre la estrategia <i>top-down</i> contra la escalonada tradicional o <i>step-up</i> . Seguidamente realizaron metaanálisis aleatoriamente para comparar las tasas	El metaanálisis encontró que el uso temprano de biológicos se asoció con tasas más altas de remisión clínica, menores tasas de recaída y mayores tasas de curación mucosa, en comparación con el manejo tradicional. Su principal conclusión fue que el uso temprano de biológicos está relacionado con mejoras en los resultados clínicos en adultos y niños, no solo en ensayos clínicos prospectivos, sino también en el mundo real.
---	----	--	--------------------------------------	---	---	--	---

						de remisión, recaídas y curación de la mucosa.	
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Schnitzler et al. /Crohn's & Colitis / 2021	22	<i>Early Start of Infliximab in Crohn's Disease Increases Rates of Endoscopic Remission and Decreases Stenosis Formation: Experiences from a Single Center Cohort</i>	Estudio de cohorte monocéntrico.	3	Pacientes con EC utilizando Infliximab antes y después de los 24 meses desde su diagnóstico.	Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizó el efecto del uso temprano de Infliximab contra la intervención tardía sobre la remisión endoscópica, la incidencia de cirugías y el curso de la enfermedad a largo plazo.	La intervención temprana con Infliximab se asoció con mayores tasas de remisión endoscópica y menor desarrollo de complicaciones, por lo que se concluyó que el uso temprano de este biológico podría cambiar el curso natural de la enfermedad.
Mizuno et al /Intestinal Research /	75	<i>5-Aminosalicylic acid intolerance is associated with a risk of adverse</i>	Estudio de cohorte multicéntrico.	3	Pacientes diagnosticados con CU que visitaban los	Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en varios hospitales. Se	Los pacientes con intolerancia a la 5-ASA tuvieron mayor cantidad de admisiones

		<i>clinical outcomes and dysbiosis in patients with ulcerative colitis</i>			centros de salud participantes.	comparó la incidencia de hospitalizaciones dentro de los 12 meses posteriores al inicio de tratamiento con 5-ASA de pacientes que fueron intolerantes al tratamiento y los que no lo fueron, además se evaluó el riesgo de resultados clínicos adversos después del inicio con biológicos en ambos grupos.	y la incidencia de uso de corticosteroides fue más alta, además, al momento de iniciar con los biológicos, los pacientes intolerantes a 5-ASA tuvieron que utilizar terapia de inducción adicional, lo que indica que el cuadro de inflamación era más severo. Concluyeron que la intolerancia a 5-ASA se asocia con mayores de resultados clínicos adversos y desequilibrios del microbiota intestinal.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones

Mantzaris et al / Crohn's & Colitis / 2021	55	<i>The Effect of Early vs Delayed Initiation of Adalimumab on Remission Rates in Patients With Crohn's Disease With Poor Prognostic Factors: The MODIFY Study</i>	Estudio multicéntrico retrospectivo de expedientes clínicos.	3	Pacientes adultos diagnosticados con moderada a severa EC.	Este estudio multicéntrico retrospectivo de expedientes clínicos se realizó en pacientes con EC con índice Harvey-Bradshaw ≥ 8 con ≥ 3 factores de pronóstico pobres que iniciaron Adalimumab ≥ 12 meses antes de empezar el estudio	Los resultados estadísticos mostraron mayores tasas de remisión libre de esteroides en los pacientes que iniciaron Adalimumab temprano y fue aún mayor en aquellos que nunca habían utilizado biológicos. Se concluyó que el inicio temprano de biológicos se asocia con mayor respuesta clínica y tasas de remisión.
Buisson / Inflammatory Bowel Diseases / 2022	67	<i>Top-down Versus Step-up Strategies to Prevent Postoperative Recurrence in Crohn's Disease</i>	Estudio observacional retrospectivo de expedientes clínicos.	3	Pacientes adultos diagnosticados con EC que fueron sometidos a una cirugía de	Se seleccionaron expedientes de pacientes con EC (índice Harvey-Bradshaw >4) que se sometieron a alguna cirugía de	La estrategia <i>top-down</i> fue más efectiva para prevenir brotes de inflamación intestinal después de la cirugía (46.8% vs 65.9%, $p = 0.042$) y para lograr la

					resección intestinal.	resección intestinal entre 2014 y 2021. Se compararon las estrategias <i>top-down</i> (biológicos en los 6 meses después de la cirugía) y <i>step-up</i> (no biológicos hasta los 6 meses desde la cirugía). Se utilizó un análisis de índice de propensión para reducir el sesgo a la hora de seleccionar los participantes para cada grupo.	remisión endoscópica completa (índice de Rutgeerts = i0; 45.3% vs 19.3%; p = 0.004) a los 6 meses. La progresión del daño intestinal mejoró significativamente en el grupo con abordaje <i>top-down</i> . Concluyeron que la estrategia <i>top-down</i> debía ser preferida para prevenir la recurrencia post operatoria a corto y largo plazo.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Zhang et al/ Saudi Journal of	25	<i>Efficacy of early biologic therapy versus</i>	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	Niños y adolescentes con EC.	Se realizó una exhaustiva revisión de la literatura en	Los resultados mostraron que el inicio temprano de terapias

Gastroenterology / 2023		<i>late/conventional therapy in children and adolescents with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis.</i>				cuatro bases de datos electrónicas. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados y estudios de cohorte que comparaban la efectividad y los resultados clínicos del inicio temprano de biológicos contra el inicio tardío o tradicional. Se determinó la calidad de los estudios utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo y la escala de Newcastle- Ottawa.	biológicas se asoció con una tasa más alta de remisión clínica y una mejorada curación mucosa en comparación con el inicio tardío de los mismos. Se concluyó que el inicio con terapias biológicas en los 2 primeros años después del diagnóstico con EC era significativamente más efectivo para alcanzar la remisión clínica, promover la curación mucosa y evitar las recaídas en esta población, en comparación con el inicio tardío.
----------------------------	--	---	--	--	--	--	---

Ananthakrishnan et al/ Gastroenterology / 2024	27	<i>Comparative Efficacy of Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: 2024 AGA Evidence Synthesis.</i>	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	Pacientes adultos con moderada a severa CU.	Se realizó una búsqueda a través de múltiples bases de datos electrónicas para encontrar ensayos controlados aleatorizados en adultos con CU moderada a severa, comparando terapias avanzadas como anti-TNF o interleucinas contra placebo u otro comparador activo. Aplicaron el <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE) para	Los resultados mostraron, con certeza limitada de la evidencia que fármacos como el Upadacitinib era más eficaz comparado con otros biológicos como Infliximab, para alcanzar la remisión en pacientes con CU.
---	----	---	--------------------------------------	---	---	--	--

						evaluar la calidad de la evidencia.	
Stallmach et al / Dtsch Arztebl Int / 2023	49	<i>Treatment Strategies in Inflammatory Bowel Diseases.</i>	Revisión narrativa	4	Pacientes adultos diagnosticados con EC y CU	Se realizó una búsqueda selectiva en PubMed. Se presentó especial atención a ensayos clínicos en fase III y IV de fármacos biológicos y moléculas pequeñas, además de guías clínicas vigentes. Con los datos encontrados desarrollaron una guía de toma de decisiones terapéuticas.	Los resultados mostraron que la selección del fármaco no debe ser sistemática ni universal. Debido a los escasos de ensayos comparativos directos y la variación en metaanálisis de red ninguna terapia avanzada se puede considerar universalmente superior como tratamiento de primera línea para todos los pacientes.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones

Oh et al / United European Gastroenterology Journal / 2025	30	<i>Differential Outcomes of Early Versus Late Anti-TNF Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Nationwide Propensity Score-Matched Cohort Study</i>	Estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo	3	Pacientes recientemente diagnosticados con EC o CU que iniciaron biológicos temprano, en los primeros 2 años después del diagnóstico.	Se utilizaron registros médicos de pacientes con EC o CU que iniciaron tratamiento biológico temprano y se compararon con aquellos no. Utilizaron el PSM para reducir el sesgo, ya que las características de algunos pacientes en ambos grupos eran similares.	En EC el inicio temprano con biológicos se relacionó con reducción del riesgo de cirugía y de admisiones por brotes en comparación con el inicio tardío. En CU se mostró una reducción en la necesidad de aumentar las dosis o utilizar otro fármaco de terapia avanzada. Se concluyó que el abordaje <i>top-down</i> no puede ser generalizado y se debe estratificar el riesgo desde el diagnóstico para aplicarlo correctamente.
--	----	--	--	---	---	---	---

Singh et al / Gastroenterology / 2020	19	<i>American Gastroenterological Association Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis</i>	Revisión técnica sistemática con metaanálisis.	1	Pacientes con CU de moderada a severa.	Los investigadores realizaron una revisión sistemática utilizando el sistema GRADE para evaluar la rigurosidad de la evidencia recolectada. Formularon preguntas clínicas específicas y buscaron ensayos clínicos aleatorizados para comparar la eficacia y seguridad de biológicos y moléculas pequeñas.	Infliximab y vedolizumab mostraron buenos resultados para inducir remisión, sin embargo, el upadacitinib es el más eficaz de todos en pacientes que nunca usaron biológicos antes. El uso combinado de Infliximab con tiopurinas es más eficaz que la monoterapia. Se concluye que la elección del tratamiento debe ser personalizada y un inicio temprano esta relacionado con la prevención de complicaciones a largo plazo, hospitalizaciones y colectomías.
---------------------------------------	----	---	--	---	--	---	---

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Noor et al. / Journal of Crohn's and Colitis / 2025	28	<i>Anti-tumor necrosis factor treatment from diagnosis is more effective and less costly than conventional “step-up” care for patients with active Crohn’s disease: a cost-effectiveness analysis from the PROFILE trial</i>	Estudio de costo-efectividad basado en un ECA.	3	Pacientes con EC activa y diagnóstico reciente.	Mediante una metodología prospectiva, se analizaron los datos provenientes del ensayo clínico aleatorizado PROFILE para comparar la estrategia <i>top-down</i> contra la <i>step-up</i> en cuanto a calidad de vida del paciente y los costos directos en salud.	Los resultados demostraron que iniciar el tratamiento biológico temprano era más efectivo para mantener la remisión y los costos a largo plazo eran menores, ya que se disminuyó la cantidad de cirugías y hospitalizaciones
Berg et al. / Inflamm Bowel Di. / 2020	59	<i>The Role of Early Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease.</i>	Revisión narrativa	4	Pacientes con EII (EC y CU) con diagnóstico reciente y prolongado.	Se realizó una búsqueda selectiva de la literatura en PubMed y MEDLINE de	Existe una sólida y acumulada evidencia de que iniciar la terapia biológica de manera temprana en el curso de

						ensayos clínicos aleatorizados controlados y estudios de cohorte.	la EC mejora significativamente los resultados a largo plazo, esto no se repite en la CU, donde una intervención temprana tiene un impacto menor.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Atia et al. /Journal of Crohn's and Colitis. / 2022	60	<i>Colectomy Rates did not Decrease in Paediatric- and Adult-Onset Ulcerative Colitis During the Biologics Era: A Nationwide Study From the epi-IIRN.</i>	Estudio de cohorte retrospectivo observacional de base poblacional.	3	Pacientes adultos, ancianos y niños diagnosticados con CU en Israel.	Se obtuvieron de la base de datos nacional epi-IIRN (<i>epidemiological Israeli Inflammatory Bowel Disease Research Network</i>), la cual abarca la información de salud de prácticamente toda la población del	Se encontró un incremento en la utilización de agentes biológicos pero las tasas de cirugías se mantuvieron estables, al igual que el uso de corticosteroides, mientras la tasa de hospitalizaciones disminuyó levemente. Los hallazgos sugieren que persisten

						país. Utilizaron estrategias estadísticas como la regresión Joinpoint y curvas de Kaplan-Meier.	necesidades médicas no cubiertas en el manejo óptimo de esta enfermedad, especialmente en la población pediátrica.
Irene Vargas Soto / Universidad de Costa Rica / 2020	11	Respuesta clínica al tratamiento biológico con anti factor de necrosis tumoral alfa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en control en el servicio de gastroenterología del hospital México desde enero de 2013 hasta julio de 2018.	Estudio observacional.	4	Pacientes adultos diagnosticados con EII.	Se realizó un estudio observacional descriptivo de registros médicos retrospectivo de pacientes tratados entre 2013 y 2018.	Los tratamientos biológicos demostraron una alta tasa de respuesta clínica y produjeron una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de ciclos de esteroides (de 62% al 10%).
Park et al. / Korean Journal	73	<i>Updates on conventional</i>	Revisión de la literatura.	4	NA (Artículo de revisión)	Se realizó una revisión de la	Se determinó que nuevas formulaciones y

of Internal Medicine /2022		<i>therapies for inflammatory bowel diseases: 5- aminosalicylates, corticosteroids, immunomodulators , and anti-TNF-α</i>				literatura sin una estructura sistemática o trato estadístico de los resultados. Se analizaron estudios y artículos científicos para determinar las actualizaciones relacionadas con la terapia convencional de la EII.	sistemas de liberación pueden estar mejorando la adherencia a los tratamientos. Para minimizar el uso inadecuado de corticosteroides, se necesita un tiempo optimo y una dosis correcta para iniciar inmunomoduladores tan pronto como sea posible. El uso de terapias combinadas con anti-TNF ayuda a obtener mejores resultados clínicos.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Tsai et al. / Dig Dis Sci / 2022	63	<i>Systematic Review and Meta-analysis: Risk of</i>	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	Pacientes con EC y CU.	Se realizó una revisión sistemática en la que buscaba	Los resultados mostraron que ciertos factores, tales como la

		<i>Hospitalization in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Population-based Cohort Studies</i>				identificar estudios de cohorte de inicio que se desarrollaron a partir de información de pacientes con EII que reportaron la incidencia acumulativa de hospitalizaciones a los 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico. Con un metaanálisis de efectos aleatorios se agrupó el riesgo de hospitalizaciones, debido a la heterogeneidad real encontrada y los factores de riesgo se analizaron con la herramienta	edad o el daño intestinal progresivo se asoció con un aumento en las hospitalizaciones. Se concluye que aproximadamente 1 de 5 pacientes con CU y 1 de cada 2 con EC son admitidos en emergencias dentro de los primeros 5 años tras el diagnóstico.
--	--	---	--	--	--	---	---

						estadística de meta-regresión de efectos mixtos para explicar el porqué de las variaciones entre estudios.	
Ungaro et al. / Gastroenterology / 2020	68	<i>Deep Remission at 1 Year Prevents Progression of Early Crohn's Disease.</i>	Estudio de análisis post-hoc basado en el ECA Control of Activity in Limited Mans (CALM).	3	Pacientes con EC que participaron del ECA CALM.	Se siguió a los pacientes 2 años después de concluido el estudio, comparando a los que alcanzaron la remisión clínica y endoscópica profunda contra los que no. Utilizaron modelos de regresión para ajustar aquella variable que podrían generar confusión y sesgo.	Los resultados mostraron que alcanzar una remisión profunda el primer año reduce de manera importante el riesgo de progresión de la enfermedad. disminuyendo la probabilidad de hospitalizaciones, cirugías y el desarrollo de nuevas complicaciones como fistulas o estenosis.

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Ogata et al. /Intest Res / 2021.	61	<i>Safety and effectiveness of adalimumab in the treatment of ulcerative colitis: results from a large-scale, prospective, multicenter, observational study</i>	Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, de cohorte única y no intervencionista.	3	Pacientes adultos diagnosticados con CU con fallo terapéutico a estrategia convencional.	Se llevó a cabo en 392 instituciones médicas en todo Japón entre julio 2013 y marzo 2018. Los pacientes recibieron el esquema estándar de adalimumab por 52 semanas, luego midieron efectividad y seguridad.	Se observó alta efectividad clínica (49.7%), remisión libre de esteroides a la semana 52 (53.1%), curación mucosa (más del 60%) Reacciones adversas comunes en un 18% y serias en un 4.9%. Adalimumab es una terapia segura y altamente efectiva para pacientes con CU moderada a grave.
Agrawal et al. / Gastroenterology / 2021	44	<i>Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease</i>	Artículo de revisión clínica integral.	4	Pacientes con EII de diagnóstico reciente.	Los autores realizaron una revisión exhaustiva y selectiva de la literatura médica disponible en bases	Existe un periodo crítico justo después del diagnóstico donde la intervención temprana intensiva (en los pacientes correctos de

		<i>Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists</i>				de datos (como PubMed) sobre el manejo temprano de la EII.	alto riesgo) puede cambiar el curso progresivo y destructivo de la EII, evitando estenosis, fistulas o futuras cirugías.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Farraj et al. / Journal of gastroenterology and hepatology / 2022	77	<i>Chronic steroid use: An overlooked impact on patients with inflammatory bowel disease</i>	Revisión de la literatura.	4	Pacientes con EII y uso crónico de corticosteroides	Se utilizó la muestra del National Inpatient Sample (NIS) correspondiente al 4to cuatrimestre del periodo 2015-2019 y se identificaron aquellos pacientes con EII y uso crónico de esteroides usando la clasificación	De los 283 970 paciente con EII, 18 030 utilizaban corticosteroides de forma crónica. Se encontró que estos pacientes tenían mayores probabilidades de desarrollar osteoporosis, infecciones oportunistas, etc pero

						internacional de enfermedades (CIE-10). Se analizaron los efectos adversos asociados con el uso prolongado de esteroides.	no estaban en riesgo de mortalidad.
Singh et al. / Lancet Gastroenterol Hepatol / 2021	86	<i>Comparative Efficacy and Safety of Biologic Therapies for Moderate-to-Severe Crohn's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis</i>	Revisión sistemática y metaanálisis	1	Pacientes adultos diagnosticados con EC de moderada a severa.	Se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis en red que incluyó ECA de inducción de remisión (≥ 14 días) y de mantenimiento (≥ 22 días) con terapias avanzadas como los anti-TNF en comparación con placebo. Se realizaron búsquedas en MEDLINE,	Pese a que el tratamiento con biológicos se debe personalizar para cada paciente, este análisis sugiere que el Infliximab en combinación con azatioprina y el Adalimumab podrían ser las terapias de primera línea preferidas para la inducción y mantenimiento de remisión clínica.

						EMBASE, CENTRAL, actas de congresos, registros de ensayos y datos no publicados desde su inicio hasta el 03/06/2021.	
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Lowe et al. / Journal of Gastrointestinal Surgery / 2020	71	<i>Declining Rates of Surgery for Inflammatory Bowel Disease in the Era of Biologic Therapy</i>	Revisión narrativa y análisis de tendencias epidemiológicas .	4	Pacientes con EII que fueron hospitalizados entre 2010 y 2017.	En este estudio se consultó la base de datos Nationwide Readmission Database (NRD) para identificar pacientes con EII, basándose en los códigos diagnósticos y procedimientos CIE-9 y CIE-10, que fueron admitidos	Pese al aumento en las admisiones hospitalarias en ese periodo, se determinó que una proporción menor de estos pacientes tuvo que someterse a cirugía. La tasa de mortalidad después de las cirugías en pacientes con EC y CU disminuyeron. El creciente uso de

						entre 2010 y 2017. Se analizaron las tendencias a lo largo del tiempo en la cirugía de resección intestinal, la de urgencias y la mortalidad tras las operaciones.	terapias biológicas en el periodo de estudio es un factor probable que contribuye con los cambios observados.
Hsieh et al. / Canadian Journal of Health Technologies / 2024	58	<i>Early Biologic Treatment for Inflammatory Bowel Disease.</i>	Revisión sistemática y metaanálisis	1	Pacientes con EC luminal o fistulizante y pacientes con CU.	Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos como Cochrane y Medline. Se establecieron criterios de inclusión siguiendo el método PICO para recopilar ensayos de control aleatorizados, revisiones	Los resultados sugieren un beneficio potencial del uso temprano de tratamientos biológicos siguiendo el abordaje <i>top-down</i> para algunos pacientes con EII. Se necesita más evidencia para aclarar ciertos puntos, como su efectividad en la CU y su seguridad.

						sistemáticas y guías basada en evidencia.	
Singh et al. / Clin Gastroenterol Hepatol / 2020	52	<i>First- and Second-line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis.</i>	Revisión sistemática con Meta-análisis de Red.	1	Pacientes adultos diagnosticados con CU moderada a grave.	Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos de mayor impacto (PubMed, EMBASE, Cochrane) para identificar todos los ensayos clínicos aleatorizados, de fase II o III, que evaluaran fármacos biológicos o pequeñas moléculas aprobadas para la CU moderada-grave. Se utilizó un enfoque bayesiano para realizar el meta-análisis de red.	El upadacitinib y el infliximab se posicionaron consistentemente en los primeros lugares de eficacia y seguridad, mientras el vedolizumab demostró ser uno de los fármacos con perfil de seguridad más favorable. El estudio concluye que existen diferencias clínicas marcadas en la eficacia de los fármacos según el orden en que se utilicen.

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Brunet et al. / Journal of Clinical Medicine / 2020	70	<i>Time Trends of Crohn's Disease in Catalonia from 2011 to 2017. Increasing Use of Biologics Correlates with a Reduced Need for Surgery</i>	Estudio de cohorte retrospectivo de base poblacional	3	Pacientes diagnosticados con EC en Cataluña entre 2011 y 2017.	Se utilizó una metodología de vida real muy robusta que permitió analizar la evolución de la enfermedad en una región entera. Evaluaron la relación entre el aumento de prescripción de biológicos y la tasa de cirugías realizadas en ese periodo.	Según los resultados la prescripción de fármacos biológicos aumentó de un 15.07% a un 18.7% lo cual se asoció a una mejoría en los resultados clínicos y reducción de las complicaciones en los pacientes con EC durante el periodo en estudio. Las ostomías disminuyeron de un 13.2% a un 9.8%, la cirugía de resección intestinal de un 24.1% a un 18% y la tasa de hospitalizaciones bajo de un 92.7% a un 72.2%.

Wetwittayakhlan g et al. / J. Clin. Med. / 2022	65	<i>The Optimal Management of Fistulizing Crohn's Disease: Evidence beyond Randomized Clinical Trials.</i>	Revisión narrativa estructurada.	4	Pacientes adultos con Enfermedad de Crohn fistulizante activa.	Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática y crítica de la literatura en bases de datos biomédicas de primer orden (PubMed, Embase, Cochrane Library).	El estudio demuestra que el tratamiento aislado (solo medicamentos o solo cirugía) ofrece tasas de éxito muy pobres. La combinación de un examen bajo anestesia (EBA) con colocación de setones no cortantes para drenar abscesos, seguido inmediatamente por terapia biológica agresiva, es la estrategia con mayor tasa de éxito del mundo real. El infliximab sigue teniendo la evidencia más robusta para inducir el cierre de fístulas perianales.
---	----	---	--	---	---	--	--

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
McCurdy et al. / Clin Gastroenterol Hepatol. / 2024	66	<i>Comparative effectiveness of biologic therapies in preventing penetrating complications in patients with Crohn's disease.</i>	Estudio de cohorte retrospectivo observacional de base poblacional.	3	Pacientes adultos con diagnóstico confirmado de EC de moderada a grave.	Los investigadores utilizaron registros de bases de datos de salud poblacionales y administrativas a gran escala. Los autores emplearon técnicas estadísticas avanzadas de puntuación de propensión y modelos de riesgos proporcionales de Cox para ajustar el análisis por múltiples variables.	El estudio demostró que no todos los biológicos ofrecen la misma tasa de protección comunitaria contra la penetración tisular. Los agentes anti-TNF (especialmente el Infliximab) mostraron una superioridad estadística significativa en la reducción del riesgo de desarrollar nuevas fístulas o abscesos en comparación con otras terapias biológicas en la primera línea.
Siegel et al. / Clinical and	57	<i>Treatment Pathways Leading</i>	Estudio de cohorte	3	Pacientes adultos	Utilizando datos de reclamaciones del	Según los resultados el tratamiento inicial más

Translational Gastroenterology / 2020		<i>to Biologic Therapies for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the United States.</i>	observacional retrospectivo.		diagnosticados con EC o CU.	<i>Truven Health MarketScan Commercial and Medicare</i> se evaluaron pacientes con diagnóstico reciente de CU o EC. Mediante el diagrama de Sankey se visualizó la cantidad de pacientes que recibieron tratamiento y por cuanto tiempo lo hicieron.	común para pacientes con CU fue 5-ASA y corticosteroides, menos del 1% fue tratado con biológicos, mientras que para los pacientes con EC fue la monoterapia con corticosteroides seguido por la monoterapia con 5- ASA y menos del 5% fue tratado con biológicos. Pese a que las terapias con biológicos tienen muchos años en el mercado, muy pocos pacientes las están utilizando, aun cuando han demostrado ser muy efectivas.
---	--	---	---------------------------------	--	--------------------------------	--	---

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Law et al. / Inflammatory Bowel Diseases / 2024	72	<i>Early Biologic Treatment Decreases Risk of Surgery in Crohn's Disease but not in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis.</i>	Revisión sistemática con Meta-análisis cuantitativo.	1	Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) de moderada a grave.	Los autores realizaron una búsqueda exhaustiva y sistemática en las principales bases de datos biomédicas (como PubMed, EMBASE y la Biblioteca Cochrane) para identificar estudios que compararan el uso temprano de biológicos frente al uso tardío o manejo convencional. Se calcularon los <i>Odds Ratios</i> (OR) agrupados	El meta-análisis demostró de manera contundente que el uso temprano de terapia biológica (anti-TNF) se asocia con una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cirugía a largo plazo. Intervenir dentro de la ventana de los 2 primeros años logra frenar la progresión del daño transmural.

						utilizando modelos de efectos aleatorios debido a la variabilidad esperada entre poblaciones.	
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Ben-Horin et al. / Gastroenterology / 2022	56	<i>Efficacy of Biologic Drugs in Short-Duration Versus Long Duration Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and an Individual-Patient Data Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</i>	Revisión sistemática y metaanálisis.	1	Pacientes adultos con EC o CU que iniciaron con tratamiento biológico.	Los investigadores analizaron los datos individuales de pacientes de todos los ensayos controlados que utilizaban biológicos aprobados para la EII. Se utilizó la plataforma Vivli para el intercambio	Los resultados muestran que el inicio temprano de biológicos tiene un impacto significativo en los resultados clínicos en la EC a diferencia de la CU, en la cual los resultados se mantuvieron similares a lo largo del tiempo, lo que sugiere que no

						de datos. Se comparó el efecto del biológico contra placebo a 18 meses o menos del diagnóstico y a 18 meses o más.	comparte el carácter progresivo del daño intestinal con la EC.
Sambuelli et al. / Acta Gastroenterol Latinoam / 2020	74	Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento.	Artículo de revisión clínica integral.	4	Pacientes adultos diagnosticados con EII.	La Dra. Sambuelli y su equipo realizaron una búsqueda selectiva y exhaustiva de la literatura médica en las bases de datos PubMed, MEDLINE y Cochrane, complementada con las directrices vigentes de las principales organizaciones mundiales (ECCO,	Los algoritmos reafirman a los 5-ASA (Mesalazina) a dosis óptimas (orales y tópicas combinadas) como la primera línea absoluta para la CU leve a moderada. Los algoritmos reflejan que el uso de 5-ASA es poco nulo. Se valida el cambio definitivo hacia el enfoque de intervención temprana intensiva en pacientes

						AGA, GETECCU, PAnCCO).	con factores de alto riesgo de progresión.
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Burmester et al. / Advances in Therapy / 2020	84	<i>Long-Term Safety of Adalimumab in 29,967 Adult Patients From Global Clinical Trials Across Multiple Indications: An Updated Analysis</i>	Análisis agrupado de datos de seguridad a largo plazo.	4	Pacientes diagnosticados con EC o CU.	Se integraron los resultados de 77 ensayos clínicos previos que abarcaron fase 2, 3 y 4, cubriendo un periodo de exposición de hasta 20 años. Utilizaron la tasa de incidencia como medida estadística, calculada por cada 100 pacientes-año. Se dio seguimiento sobre los efectos adversos desde el inicio del	Los efectos adversos de interés más frecuentemente reportados fueron las infecciones, con una más alta incidencia en EC que en CU. Se necesitan más datos de vida real a largo plazo. El perfil de seguridad de Adalimumab es consistente con la evidencia disponible y no se observó ninguna mejora en la seguridad del fármaco.

						tratamiento y hasta 70 días después de retirado. Se evaluaron los efectos adversos más graves, como infecciones graves, tumores malignos, etc.	
Comité Central de Farmacoterapia / CCSS / 2024	88	Lineamiento institucional para el manejo terapéutico de Colitis Ulcerativa Inflamatoria Crónica.	Guía de tratamiento.	4	Pacientes diagnosticados con CU.	NA	NA
Comité Central de Farmacoterapia / CCSS / 2024	2	Lineamiento institucional para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica:	Guía de tratamiento.	4	Pacientes diagnosticados con EC.	NA	NA

		Enfermedad de Crohn					
Kumar et al. / Ther Adv Gastroenterol / 2025	4	<i>A targeted review of clinical outcomes of advanced IBD therapies in Latin America</i>	Revisión narrativa.	4	Pacientes adultos y pediátricos con Enfermedad Inflamatoria Intestinal de intensidad moderada a grave.	Los autores diseñaron una estrategia de búsqueda bibliográfica dirigida en las principales bases de datos internacionales (PubMed, Embase, LILACS, SciELO) utilizando términos Booleanos específicos.	Los resultados clínicos de efectividad de los agentes anti-TNF (Infliximab y Adalimumab) en los pacientes latinoamericanos son muy similares a los reportados en los grandes ensayos clínicos norteamericanos y europeos. El riesgo de desarrollar tuberculosis tras el uso de anti-TNF es significativamente más alto en América Latina que en los países desarrollados debido a la prevalencia basal de

							la infección en la comunidad.
Quera et al. / Gastroenterología y Hepatología / 2023		<i>Corticosteroids in inflammatory bowel disease: Are they still a therapeutic option?</i>	Revisión crítica.	4	Pacientes con EII en diferentes estadios de actividad.	Los autores realizaron una búsqueda y selección de literatura actualizada respecto al uso de corticoesteroides sistémicos (como prednisona o metilprednisolona) y de acción tópica/local (como la budesonida).	Los autores exponen que el uso de corticoides en la vida real dista mucho de ser el ideal. Identifican que con frecuencia se cometen errores de dosificación, pautas de descenso excesivamente prolongadas y, lo más grave, su uso inapropiado como terapia de mantenimiento. Se resalta el valor de los corticoides de segunda generación (como la budesonida de liberación dirigida) para escenarios específicos

							debido a su bajo efecto sistémico y mejor perfil de seguridad.
Zhdanova et al. / J Manag Care Spec Pharm. / 2024	76	<i>Burden of chronic corticosteroid use among patients with ulcerative colitis initiated on targeted treatment or conventional therapy in the United States.</i>	Estudio observacional, retrospectivo de cohorte adaptada y emparejada.	3	Pacientes adultos (mayores de 18 años) en los Estados Unidos diagnosticados con CU moderada a grave.	Los datos se extrajeron de la base de datos de seguros comerciales <i>Merative MarketScan</i> (que recopila registros médicos y farmacéuticos de millones de asegurados en EE. UU.) cubriendo un periodo de seguimiento longitudinal de al menos 12 meses. Se utilizó el emparejamiento por Puntuación de Propensión en una	A pesar de que la carga seguía siendo considerable, los pacientes en la Cohorte de Tratamiento Dirigido presentaron una tasa significativamente menor de uso crónico de corticoides al cabo del año de seguimiento en comparación con aquellos bajo terapia convencional. Los pacientes que mantuvieron el uso crónico de esteroides desarrollaron una tasa significativamente mayor de complicaciones

						proporción 1:1 para equilibrar perfectamente a los pacientes de ambas cohortes.	metabólicas, infecciosas y óseas, independientemente de la cohorte basal.
Singh et al / Intest Res / 2022	78	<i>Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: an Update.</i>	Revisión clínica crítica.	4	Pacientes adultos y pediátricos con diagnóstico de EII, que abarca la EC y la CU con un curso clínico de moderado a grave.	El Dr. Singh y su equipo realizaron una búsqueda y revisión selectiva de la literatura en bases de datos biomédicas clave (como PubMed/MEDLINE y Cochrane Library) para someter a examen el ciclo de uso de las tiopurinas (Azatioprina y 6-Mercaptopurina) considerando la eficacia y seguridad.	El artículo destaca que el rol principal de las tiopurinas ha cambiado de la monoterapia hacia la terapia combinada con anti-TNF (especialmente Infliximab). Su adición eleva las concentraciones séricas del biológico, reduce drásticamente la inmunogenicidad y disminuye las tasas de pérdida secundaria de respuesta.
Sulais et al. / Journal of	79	<i>Differences in the Adverse Event</i>	Estudio transversal	3	Pacientes adultos	Se cuantificó y comparó	Se identificó una diferencia grande entre

Crohn's and Colitis / 2025		<i>Burden of Corticosteroid Use in Inflammatory Bowel Disease as Reported Between Adverse Event Reporting Systems and a Patient Questionnaire.</i>	comparativo y observacional.		diagnosticados con EII.	estadísticamente la frecuencia y el tipo de efectos adversos reportados de la aplicación de un cuestionario validado y diseñado de forma específica para capturar los eventos adversos experimentados por los pacientes, permitiéndoles reportar la gravedad y el impacto en su calidad de vida que muchas veces no se registra en las fichas clínicas y la extracción y análisis de las bases de datos institucionales de reportes	ambas fuentes. Los cuestionarios completados directamente por los pacientes revelaron una carga acumulada de eventos adversos significativamente mayor en comparación con los datos filtrados en los sistemas institucionales de notificación espontánea. El estudio concluye que para dimensionar la verdadera carga del uso de corticoides en la EII, es obligatorio incorporar cuestionarios estandarizados
----------------------------	--	--	------------------------------	--	-------------------------	---	--

						espontáneos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) asociadas a corticoides en pacientes con EII.	dirigidos al paciente en la consulta diaria.
Cleveland et al. / BMC Gastroenterology / 2024	80	<i>Evaluation of adverse clinical outcomes in patients with inflammatory bowel disease receiving different sequences of first- and second-line biologic treatments: findings from ROTARY.</i>	Estudio observacional, retrospectivo de cohorte longitudinal.	3	Pacientes adultos en los Estados Unidos con diagnóstico de EII.	Los investigadores utilizaron datos de bases de datos de salud masivas de EE. UU. comercialmente aseguradas, capturando historias clínicas longitudinales. Se aplicaron modelos de regresión multivariable (como los modelos de riesgos proporcionales de	El estudio demostró de forma contundente que los pacientes que realizaron un cambio de diana molecular (intercambio de clase terapéutica, por ejemplo, de un Anti-TNF a Vedolizumab o Ustekinumab) presentaron de forma general un menor riesgo de hospitalizaciones y cirugías en comparación con aquellos pacientes que simplemente fueron

						Cox) para ajustar los resultados.	"ciclados" a un segundo Anti-TNF (segunda línea de la misma clase).
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Feuerstein et al. / Clin Gastro & Hepato / 2025	91	<i>Appropriate Use and Complications of Corticosteroids in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review.</i>	Revisión narrativa.	4	Pacientes adultos y pediátricos diagnosticados con EII.	Los autores realizaron una búsqueda exhaustiva de la literatura en bases de datos como PubMed, Ovid y Cochrane, evaluando décadas de evidencia sobre el uso de corticoesteroides sistémicos (prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona) y de	El estudio reafirma que los corticoides logran la remisión clínica a corto plazo en más del 70-80% de los pacientes con brotes moderados-graves, pero carecen por completo de eficacia para mantener la remisión o curar la mucosa. La conclusión final subraya que prescribir un corticoide obliga al médico a prescribir de forma automática su plan de

						acción local (budesonida de liberación ileal y budesonida MMX).	salida y su estrategia de protección.
Scott et al. / Gastroenterology / 2025	90	<i>AGA Living Clinical Practice Guideline on the Pharmacologic Management of Moderate-to-Severe Crohn's Disease.</i>	Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia con Revisión Sistemática Dinámica y Meta-análisis de Red.	1	Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado de EC con actividad moderada a grave.	Se utilizó el sistema <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> (GRADE) para calificar la certeza de la evidencia y determinar la fuerza de cada recomendación, además se aplicaron modelos estadísticos avanzados para realizar comparaciones indirectas de la efectividad y	La guía emite recomendaciones fuertes a favor del uso de Infliximab, Adalimumab, Ustekinumab y Risankizumab como terapias de primera línea para inducir y mantener la remisión. La elección del fármaco inicial debe individualizarse según el riesgo de progresión del paciente. Las moléculas más potentes y de acción rápida deben posicionarse tempranamente para

						seguridad de los fármacos.	evitar el daño transmural irreversible.
Moran et al. / BSG / 2025	47	<i>British Society of Gastroenterology guidelines on inflammatory bowel disease in adults: 2025.</i>	Guía de Práctica Clínica Basada en la Evidencia con Revisión Sistemática de la Literatura.	1	Pacientes adultos (mayores de 18 años) con diagnóstico confirmado o sospecha de EII.	El panel liderado por el Dr. Moran realizó una revisión sistemática en bases de datos (Medline, Embase, Cochrane) de la literatura publicada hasta finales de 2024 y principios de 2025. Se utilizó la metodología GRADE para clasificar de forma transparente la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones.	Se ratifica que la meta del tratamiento no es solo la resolución de los síntomas (remisión clínica). El éxito terapéutico exige alcanzar metas objetivas: remisión bioquímica (normalización de la Calprotectina fecal y PCR) y remisión endoscópica/histológica. Se valida el uso preferente y coste-efectivo de medicamentos biosimilares desde el inicio y se refinan las pautas de seguridad para la terapia

							combinada (anti-TNF + tiopurinas).
Fudman et al. / Clin Gastroenterol Hepatol. / 2025	87	<i>Modern Advanced Therapies for Inflammatory Bowel Diseases: Practical Considerations and Positioning.</i>	Revisión clínica.	4	Pacientes adultos con EII.	Se realizó una búsqueda selectiva de la literatura médica reciente en bases de datos (PubMed, MEDLINE), extrayendo la información de eficacia y seguridad de las terapias avanzadas aprobadas (anti-TNF, anti-integrinas, anti-interleucinas e inhibidores de JAK).	Se concluye de forma contundente que, ante la abundancia de opciones terapéuticas modernas, ya no es aceptable usar un solo algoritmo lineal para todos los pacientes. El posicionamiento actual debe ser completamente personalizado. Dado que múltiples mecanismos alcanzan tasas de eficacia luminal aceptables, la selección de la primera línea avanzada debe guiarse prioritariamente por el perfil de seguridad del paciente y

							la comodidad de administración.
Han et al. / Yonsei Med J / 2020	85	<i>Similar Clinical Outcomes of Early and Late Anti-TNF Initiation for Ulcerative Colitis: A Nationwide Population-Based Study.</i>	Estudio observacional, retrospectivo de cohorte longitudinal de base poblacional.	3	Pacientes adultos a nivel nacional diagnosticados con CU de moderada a grave.	Los investigadores extrajeron la información de una base de datos de salud gubernamental o de seguros nacionales altamente unificada. Se evaluaron de forma longitudinal los desenlaces clínicos adversos a largo plazo tras el inicio del anti-TNF.	Se concluye que, a diferencia de la EC donde la inflamación transmural causa un daño estructural acumulativo e irreversible (fístulas, estenosis), la CU es una enfermedad predominantemente mucosa. Por ende, retrasar el biológico hasta que sea clínicamente indispensable no condena al paciente a un riesgo quirúrgico mayor, siempre y cuando el brote se controle de forma efectiva.

Purnak et al. / J. Clin. Med. / 2024	81	<i>Optimal Management of Patients with Moderate-to-Severe Inflammatory Bowel Disease.</i>	Revisión clínica integrativa.	4	Pacientes adultos diagnosticados con EII clasificados específicamente con actividad moderada a severa.	Se realizó una revisión y síntesis de la evidencia clínica acumulada en las principales bases de datos biomédicas (PubMed, MEDLINE, Cochrane Library). La metodología consistió en contrastar la eficacia de los distintos mecanismos de acción disponibles (anti-TNF, anti-integrinas como vedolizumab, anti-IL12/23 como ustekinumab, selectivos anti-IL23 y moléculas pequeñas como los	El artículo demuestra que evaluar únicamente los síntomas clínicos del paciente es insuficiente para definir la gravedad. Un manejo óptimo exige relacionar la clínica con biomarcadores (calprotectina fecal, PCR) y hallazgos endoscópicos desde el ingreso para predecir el fallo a los tratamientos. Se subraya que una de las principales causas de fracaso terapéutico en casos moderados-graves es el aclaramiento acelerado del biológico debido a la alta carga inflamatoria.
--------------------------------------	----	---	-------------------------------	---	--	--	--

						inhibidores de JAK) para estructurar una estrategia de manejo.	
Davis et al. / ClinMicrobiol Rev / 2020	82	<i>Infectious Complications of Biological and SmallMolecule Targeted Immunomodulator y Therapies.</i>	Revisión narrativa.	4	Pacientes adultos y pediátricos con enfermedades inflamatorias crónicas mediadas por el sistema inmune (incluyendo EII, Artritis Reumatoide, Psoriasis, Artritis Psoriásica y Espondilitis Anquilosante) que se encuentran expuestos a	Realizaron una búsqueda bibliográfica exhaustiva y selectiva en bases de datos biomédicas de alto impacto (PubMed, MEDLINE, EMBASE, Cochrane), centrando el análisis en datos de seguridad y reportes de eventos adversos infecciosos. La metodología consistió en mapear y correlacionar cada	El éxito y la seguridad a largo plazo de estos potentes fármacos dependen de un protocolo de tamizaje basal riguroso. Ningún paciente debe iniciar estas terapias sin pruebas específicas para tuberculosis latente, serologías completas para Hepatitis B, Hepatitis C y VIH, y la actualización estricta del esquema de vacunación con virus inactivos.

					terapias avanzadas.	diana terapéutica con la alteración específica que provoca en los mecanismos de defensa celular o humoral.	
Milutinovica et al. / Dig Dis / 2024	83	<i>Inflammatory Bowel Disease: From Conventional Immunosuppression to Biologic Therapy.</i>	Revisión clínica.	4	Pacientes diagnosticados con EII.	Realizó una búsqueda y selección crítica de la literatura científica en las bases de datos de mayor impacto biomédico (como PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane Library).	La revisión recopila datos que demuestran que, si bien la inmunosupresión convencional con tiopurinas es efectiva para un subgrupo de pacientes con CU y EC, posee una velocidad de acción muy lenta y presenta un porcentaje considerable de fallos primarios o abandono por toxicidad (mielosupresión, hepatotoxicidad).

Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Jenkinson et al. / Journal of Crohn's and Colitis / 2020	69	<i>Temporal Trends in Surgical Resection Rates and Biologic Prescribing in Crohn's Disease: A Population-based Cohort Study</i>	Estudio de cohorte retrospectivo	3	Pacientes con EC.	Se realizó una revisión de la historia clínica electrónica de cada paciente con el fin de identificar todas las cirugías relacionadas con EC y la prescripción de biológicos. Los investigadores calcularon la probabilidad acumulada y los riesgos proporcionales para cirugía y uso de biológicos desde el diagnóstico, esto lo compararon	Se demostró con los datos estadísticos una reducción del riesgo acumulativo de cirugía, pasando de un 20.1% a un 14.7%. El uso temprano de fármacos biológicos en pacientes con EC se relacionó con una disminución de requerimientos quirúrgicos a lo largo del tiempo. Esto podría indicar que el aplicar un abordaje <i>top-down</i> o <i>step-up</i> acelerado puede ser eficaz para reducir la necesidad de cirugía en pacientes recién diagnosticados con EC.

						mediante la prueba de log-rank y análisis de regresión de Cox.	
Autor / Revista / Año	Ref	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
Rodríguez et al. / United European Gastroenterology Journal /2020	64	<i>Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in structuring Crohn's disease.</i>	Estudio retrospectivo multicéntrico.	3	Pacientes diagnosticados con EC complicada y síntomas de estenosis.	Se analizaron pacientes adultos con síntomas de estenosis quienes recibieron su primer tratamiento biológico. Se evaluó la efectividad de los agentes anti-TNF, definida como el mantenimiento de la remisión libre de esteroides, la ausencia de uso de nuevos biológicos o inmunomoduladores	El tratamiento con infliximab o adalimumab fue efectivo en un 87% y un 73% después de los 6 y 12 meses respectivamente y continuó siendo efectivo en un 26% después de un seguimiento de 40 meses. Después de 1 año de tratamiento el 15% de los pacientes necesitaron cirugía y el 21% después de 2 años.

						s, admisiones hospitalarias o cirugías durante el desarrollo del estudio.	Las complicaciones después de la cirugía se vieron en un 15% de pacientes, siendo las infecciones en el sitio de la intervención las más comunes. El inicio temprano del tratamiento y algunos predictores de respuesta potenciales fueron asociados con el éxito de la terapia.
Revés et al. / Journal of Crohn's and Colitis / 2023	62	<i>Early intervention with biologic therapy in Crohn's disease: how early is early?</i>	Estudio de cohorte retrospectivo.	3	Pacientes adultos recién diagnosticados con EC.	Los investigadores iniciaron una revisión de los expedientes clínicos de pacientes con nuevo diagnóstico de EC. Se incluyeron pacientes que empezaron tratamiento	Un total de 34 (24%) pacientes lograron alcanzar los primeros resultados, de ellos el 8% tuvo progresión en el comportamiento de la enfermedad, 15% fueron hospitalizados en los 24 meses siguientes al

						temprano con anti-TNF dentro de los 24 meses posteriores a su diagnóstico. Se evaluó la presencia de complicaciones relacionadas con la EC a lo largo del tiempo, las cuales se definen como indicadores de: progresión de la enfermedad, hospitalizaciones o cirugías intestinales, además de los resultados sobre la remisión clínica y endoscópica.	diagnóstico y un 9% requirió cirugía. Iniciar terapia biológica en los 24 meses posteriores al diagnóstico, se asoció con bajos índices de complicaciones y un alto índice de remisión tanto clínica como endoscópica. No se encontraron diferencias significativas con un inicio más temprano dentro de la ventana de oportunidad terapéutica.
Autor / Revista / Año	Ref .	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones

Ogata et al. / Intestinal Research / 2021	61	<i>Safety and effectiveness of adalimumab in the treatment of ulcerative colitis: results from a large-scale, prospective, multicenter, observational study</i>	Estudio prospectivo multicéntrico observacional de gran escala.	3	Pacientes con CU.	Se centraron en evaluar la efectividad y seguridad de Adalimumab a largo plazo en pacientes con CU que no respondieron al tratamiento convencional o no lo toleraron. Durante 52 semanas se administró dosis de inducción y de mantenimiento. Se recolectaron datos por medio de reporte de casos para medir seguridad, efectividad y curación mucosa.	La remisión se alcanzó en el 49.7% de los pacientes en la semana 4 y aumentó 74.4% en la semana 52. La tasa de remisión libre de esteroides fue incrementando con el tiempo y pasó del 10.4% en la semana 4 al 53.1% después de 52 semanas. Se reportaron 18.9% de reacciones adversas leves y 4.9% graves. Este amplio estudio de vida real confirmó la seguridad y efectividad del Adalimumab en pacientes con CU.
---	----	---	---	---	-------------------	--	--

Cob E. / Universidad de Costa Rica/ 2023	32	Evaluación de respuesta a tratamiento con anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital San Juan de Dios en el periodo de julio del 2021 a junio del 2023	Estudio observacional.	4	Pacientes diagnosticados con EII.	Mediante el uso de un software especializado se gestionaron y analizaron los datos. A partir de diferentes variables se evaluaron los resultados de las terapias con anti- TNF en los diferentes pacientes.	El 50.6% de la muestra de pacientes logró un tratamiento exitoso con los biológicos, sin embargo, un 26% de pacientes no respondieron adecuadamente al tratamiento desde el inicio y un 23.4% dejaron de responder a la terapia tiempo después. Las terapias avanzadas son efectivas, sin embargo, su aplicación debe ser personalizada y con un control estrecho del paciente.
--	----	---	---------------------------	---	---	--	---