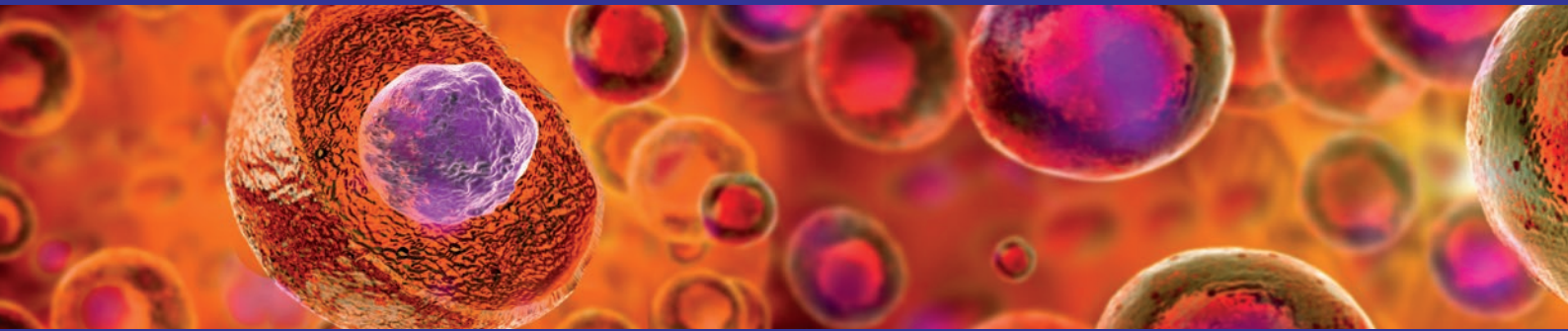


IMIDs

Revista Mexicana de
Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas



Volume 4 • Suplemento 1 • 2024

Artículos de revisión

- | | |
|--|---|
| La importancia del diagnóstico oportuno en la colitis ulcerosa
<i>Carolina Alamilla-Gutiérrez* e Isaac Castillo-Ocaña</i> | 1 |
| La importancia de la individualización del tratamiento
en la colitis ulcerativa
<i>Mónica R. Reyes-Bastidas</i> | 6 |
| Pequeñas moléculas en el tratamiento de la colitis ulcerosa
<i>Jesús G. López-Gómez y Sofía M. Narváez-Chávez</i> | 9 |



PERMANYER MÉXICO
www.permayer.com

IMIDs

Revista Mexicana de Enfermedades Inflammatorias Inmunomediadas

EDITOR JEFE / EDITOR IN CHIEF

DR. TOMÁS CORTÉS ESPINOSA
*Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

COEDITORES / COEDITORS

DRA. REBECA PÉREZ CABEZA DE VACA
*Especialidad: Ciencias Bioquímicas
Laboratorio de Oncoinmunología
División de Investigación Biomédica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

DR. JESÚS GERARDO LÓPEZ GÓMEZ
*Especialidad: Gastroenterología
Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre – ISSSTE
Ciudad de México, México*

DRA. DELFINA GUADALUPE VILLANUEVA
*Especialidad: Dermatología
Grupo Clínico CATEI SC
Centro de Atención en Enfermedades Inflammatorias
Ciudad de México, México*

DR. IGNACIO MARÍN JIMÉNEZ
*Especialidad: Medicina del Aparato Digestivo
Unidad EII-CEIMI, Servicio de Aparato Digestivo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid, España*

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

DR. JORGE LUIS DE LEÓN RENDÓN
*Especialidad: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Especialidad: Coloproctología
Especialidad: Cirugía General
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México*

DRA. NALLELY BUENO HERNÁNDEZ
*Investigador en Ciencias Médicas de la
Dirección de Investigación
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
Ciudad de México, México*

DRA. YOLANDA CORTÉS AGUILAR
*Especialidad: Endoscopia Gastrointestinal
Especialidad: Neurogastro/Motilidad
Doctorante Inv. Clínica Universidad de Guadalajara
Instituto Nacional de Nutrición Dr. Salvador Zubirán
Ciudad de México, México*

DR. ELÍAS ARTEMIO SAN VICENTE PARADA
*Especialidad: Gastroenterología / Motilidad Digestiva
Hospital Ángeles Metropolitano
Ciudad de México, México*

DRA. GABRIELA FONSECA CAMARILLO
*Especialidad: Ciencias Médicas
Departamento de Inmunología
Instituto Nacional de Cardiología - Ignacio Chávez
Ciudad de México, México*



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

Los trabajos originales deberán ser enviados en su versión electrónica al siguiente correo electrónico:

permanyerp@permanyerp.com



Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



Permanyerp
Mallorca, 310
08037 Barcelona (Cataluña), España
permanyerp@permanyerp.com

Permanyerp México
Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
mexico@permanyerp.com



www.permanyerp.com

Edición impresa en México

ISSN: 2696-6867
Ref.: 11038AMEX241

Reproducciones con fines comerciales

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopando, grabando o cualquier otro modo, para fines comerciales.

Revista mexicana de enfermedades inflamatorias inmunomediadas es una publicación *open access* con licencia *Creative Commons* CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Las opiniones, hallazgos y conclusiones son las de los autores. Los editores y el editor no son responsables y no serán responsables por los contenidos publicados en la revista.

© 2024 Publicaciones Permanyerp.

La importancia del diagnóstico oportuno en la colitis ulcerosa

The importance of a timely diagnosis in ulcerative colitis

Carolina Alamilla-Gutiérrez* e Isaac Castillo-Ocaña

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un trastorno que genera inflamación crónica del intestino delgado y de colon. Se clasifica principalmente en colitis ulcerosa crónica inespecífica y enfermedad de Crohn. Las manifestaciones clínicas características son dolor abdominal y diarrea crónica. Durante las últimas décadas se ha visto un incremento en su incidencia y prevalencia en países de Europa y Norteamérica, pero sobre todo en países en vías de desarrollo, como México y Brasil. Este incremento está relacionado con el aumento de la industrialización. Adicionalmente, se ha observado un variable retraso en el diagnóstico de la EII, que va de 2.5 meses hasta años en países europeos. En México también existe un retraso diagnóstico (3 meses), que contribuye a la evolución y el desarrollo de complicaciones. El diagnóstico oportuno de la colitis ulcerosa es fundamental para evitar las complicaciones que conlleva la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Retraso diagnóstico. Diagnóstico temprano.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is a disorder that causes chronic inflammation of the small intestine and colon. It is mainly classified as chronic ulcerative colitis and Crohn's disease. The characteristic clinical manifestations are abdominal pain and chronic diarrhea. During the last decades, there has been an increase in the incidence and prevalence in countries in Europe and North America, but especially in developing countries, such as Mexico and Brazil. This increase is related to the increment of industrialization. Additionally, a variable delay in the diagnosis of IBD has been globally observed, ranging from 2.5 months to years in European countries. In Mexico, there is also a diagnostic delay (3 months). This delay contributes to the evolution and development of complications. The timely diagnosis of ulcerative colitis is essential to avoid the complications that the disease entails and to improve the quality of life of patients.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn Disease. Delayed diagnosis. Early diagnosis.

*Correspondencia:

Carolina Alamilla-Gutiérrez
E-mail: carolamill21sep@gmail.com
2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-10-2024

Fecha de aceptación: 25-11-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000051

Disponible en internet: 24-04-2025

Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;Supl. 1:1-5

www.IMIDSMexico.com

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). Estas afectan a millones de personas y son resultado de la estrecha interacción de múltiples factores, como las variables ambientales, la susceptibilidad genética, la disregulación de la microbiota intestinal y la alteración del sistema inmunitario. Estos factores han demostrado tener relación estrecha con la EII y tienen la atención de la comunidad científica¹.

Esta enfermedad es de carácter impredecible, ya que tiene periodos de exacerbación y de remisión variables². La exacerbación puede llevar a complicaciones clínicas y discapacidad. La remisión y el control de la enfermedad dependen del tiempo que le tome al médico para hacer el diagnóstico y dar un tratamiento personalizado. Su diagnóstico temprano es trascendental para evitar la progresión de la enfermedad y sus complicaciones. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y los hallazgos objetivos de estudios endoscópicos e histológicos; sin embargo, es importante que los médicos puedan identificar las manifestaciones tempranas y los antecedentes que hagan sospechar EII.

Epidemiología

La EII se ha convertido en un problema de salud mundial debido al aumento en el número de casos, la discapacidad y el incremento de las tasas de hospitalización y de cirugía, además de un mayor y más temprano uso de inmunosupresores, riesgo de cáncer y mortalidad, lo cual representa una carga económica para los países con más casos³. Se tiene registrado un primer pico de incidencia a los 30 años y un segundo pico a los 50 años de edad, en el cual se ve un curso clínico más grave, pero también puede aparecer en edades más tempranas o tardías; no hay sexo en el que predomine. Europa y Norteamérica son las regiones con mayor incidencia y prevalencia de colitis ulcerosa (CUCI).

En Asia, Medio Oriente y Sudamérica se ha observado un aumento de los casos de EII en los últimos años, lo cual se atribuye a la adopción de un estilo de vida industrializado y a la influencia de ciertos factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad, como el tipo de alimentación⁴. En América Latina y el Caribe se ha detectado un aumento en la prevalencia, de 28.1 a 33.7 casos por cada 100,000 habitantes, entre 1990 y 2017. Este aumento se ha observado que afecta más

a la población infantil⁵. Brasil destaca como el país latinoamericano con mayor prevalencia de casos (50.8 por cada 100,000 habitantes en 2017)⁵. En concreto para México no se cuenta con datos estadísticos definitivos sobre la EII, debido a que no se dispone de suficientes estudios epidemiológicos formales. A pesar de ello, los pocos datos epidemiológicos muestran que la CUCI se ha diagnosticado con mayor frecuencia. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán se encontró un aumento en el promedio anual de casos nuevos, de 28.8 (1987-1996) a 76.1 (1997 y 2006), lo cual representa un incremento de la incidencia promedio anual de 2.6 veces comparando ambos periodos. La mayor incidencia fue en el año 2001⁶. Sin embargo, la información recopilada en un centro hospitalario no es estadísticamente válida para describir la epidemiología del país.

En un estudio realizado por Yamamoto-Furusho et al.⁷, en 2020, en el sistema de salud mexicano, se encontró un aumento de la prevalencia de 26.9 a 27.7 casos, y una tasa de mortalidad de 3.7 muertes por año, lo que representa un incremento de 6.24 veces en un periodo de 10-25 años. En otro análisis realizado por Yamamoto-Furusho et al.⁸, en 2019, en el sistema de salud mexicano, se consideró un periodo de 15 años (2000-20017) y se identificó un total de 2645 pacientes con EII en todo el país, de los cuales se reportaron 2073 (78.3%) con CUCI, 501 (18.9%) con EC y 72 (2.7%) con EII no clasificada. La prevalencia obtenida fue de 1.83, 1.45 y 0.34 casos por cada 100,000 habitantes para EII, CUCI y EC, respectivamente. La población más afectada es la adulta (18-59 años de edad), con un total de 1335 casos en 2015⁸. La incidencia obtenida fue de 0.21, 0.16 y 0.04 casos nuevos por cada 100,000 habitantes para EII, CUCI y EC, respectivamente⁸. En dicho análisis se demostró un aumento de la prevalencia y de la incidencia de la CUCI en comparación con la EC en la población mexicana durante las últimas décadas; sin embargo, es necesario realizar más estudios epidemiológicos en México.

Diagnóstico

Las principales manifestaciones clínicas de la CUCI son la diarrea crónica (con o sin sangre), el dolor abdominal persistente y la pérdida de peso². Los síntomas extraintestinales son relativamente comunes, siendo las artropatías y la colangitis esclerosante primaria las más frecuentes⁸. El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas y los hallazgos endoscópicos e histológicos (Tabla 1). Se deben descartar causas infecciosas

Tabla 1. Características clínicas, endoscópicas e histológicas para el diagnóstico de colitis ulcerosa

Clínicas	Endoscópicas	Histológicas
Diarrea Dolor abdominal Rectorragia Fiebre (casos graves) Urgencia Tenesmo Manifestaciones extraintestinales	Pérdida del patrón vascular Eritema Granularidad Friabilidad Erosiones Ulceraciones Sangrado espontáneo	Distorsión de la arquitectura de las criptas Abscesos de las criptas Infiltrado celular en la lámina propia (células plasmáticas, eosinófilos, linfocitos) Acortamiento de las criptas Disminución de la mucina Agregados linfocitarios Erosiones Ulceraciones

(bacterias, parásitos, hongos y virus) y no infecciosas de diarrea (p. ej., sobrecrecimiento bacteriano y diarrea inducida por fármacos) antes de realizar el diagnóstico definitivo⁹.

Por otra parte, la inflamación de la mucosa en la CUCI se restringe únicamente a la del colon, la cual comienza generalmente en el recto de forma interrumpida y se extiende de forma progresiva en sentido proximal a una sección o al resto del colon⁹. De acuerdo con la extensión colónica afectada, la enfermedad se clasifica como proctitis, colitis izquierda o pancolitis, según la clasificación de Montreal para la extensión. La clasificación de su gravedad se basa en el número de deposiciones y en la presencia o ausencia de signos sistémicos inflamatorios, utilizando la clasificación de Montreal para la gravedad. Una vez que se inicia el proceso de inflamación crónica de la mucosa, las manifestaciones clínicas significativas pueden tomar años en ser evidentes, sin que se haga un diagnóstico temprano. No obstante, existen banderas rojas (*red flags*) que deben hacer sospechar al médico sobre esta enfermedad¹⁰ (Fig. 1).

El retraso en el diagnóstico se define como el tiempo que transcurre desde la manifestación de los primeros síntomas hasta el momento del diagnóstico definitivo de EII¹¹, lo cual suele ser común. Esto puede conllevar la aparición de complicaciones y una menor respuesta al tratamiento⁹. Entre las principales complicaciones de la CUCI están el megacolon tóxico, la colitis fulminante, la perforación, la displasia y el cáncer colorrectal³. En los niños ocasiona retraso en el crecimiento⁹. También aumenta el riesgo de requerir cirugía (p. ej., resección colónica)¹², con un riesgo acumulativo del 10-15% en los primeros 5-10 años¹³. Se ha identificado en distintos estudios que este retraso está relacionado con la edad, el nivel de estudios, la demora en la búsqueda de ayuda (desde la aparición de los primeros síntomas hasta la consulta de atención primaria de salud), la proctitis, el antecedente familiar de EII y lo ocurrido después de la primera consulta

(p. ej., estudios, hospitalizaciones, referencias, etc.). Sin embargo, estos factores varían en cada región y deben ser aclarados¹⁴⁻¹⁶. El diagnóstico de la EC suele retrasarse más debido a la variabilidad de sus manifestaciones clínicas iniciales; en la CUCI sucede lo contrario, pues sus manifestaciones clínicas iniciales son consistentes¹⁷.

Arcos-Machancoses et al.¹⁸ reportaron en un estudio con una población española de 53 casos pediátricos que el tiempo promedio de retraso en el diagnóstico de EII es de 12 semanas (4 meses), con un valor medio de 31.6 semanas (7.27 meses). Adicionalmente, un 26.3% de 19 niños con diagnóstico de CUCI tuvieron un retraso diagnóstico superior a 1 año¹⁸. El retraso de 12 semanas corresponde a valores internacionales de retraso diagnóstico reportados en países como Francia, Noruega y el Reino Unido (para la CUCI). A pesar de ello, otros países como Alemania y Austria muestran un menor tiempo de retraso diagnóstico, de hasta 2.5 meses, mientras que en Italia se reportan hasta 6 y 10 meses para la CUCI y la EC, respectivamente¹⁸. Este menor tiempo de retraso diagnóstico reportado en trabajos anteriores se debe posiblemente a las características de los casos estudiados (edad media mayor y gravedad considerable). No obstante, se identificó que los casos con un cuadro clínico grave fueron los que tenían un menor retraso, lo cual se asocia con la experiencia y la sospecha diagnóstica del médico tratante. Esto se relaciona con el nivel de atención al que acudieron los pacientes, ya que en el servicio de urgencias se reduce el retraso diagnóstico en comparación con la atención primaria (26 frente a 3 semanas)¹⁸. Un estudio de cohorte realizado por Burisch et al.¹⁹ tomó datos de países de Europa occidental y oriental para comparar las diferencias en el retraso diagnóstico. El tiempo medio de retraso en el diagnóstico fue más corto en Europa oriental que en Europa occidental. El retraso diagnóstico para la EC fue de 3.4 meses frente a 4.6 meses, y para la CUCI fue de 2.2 meses frente a 2.5 meses.

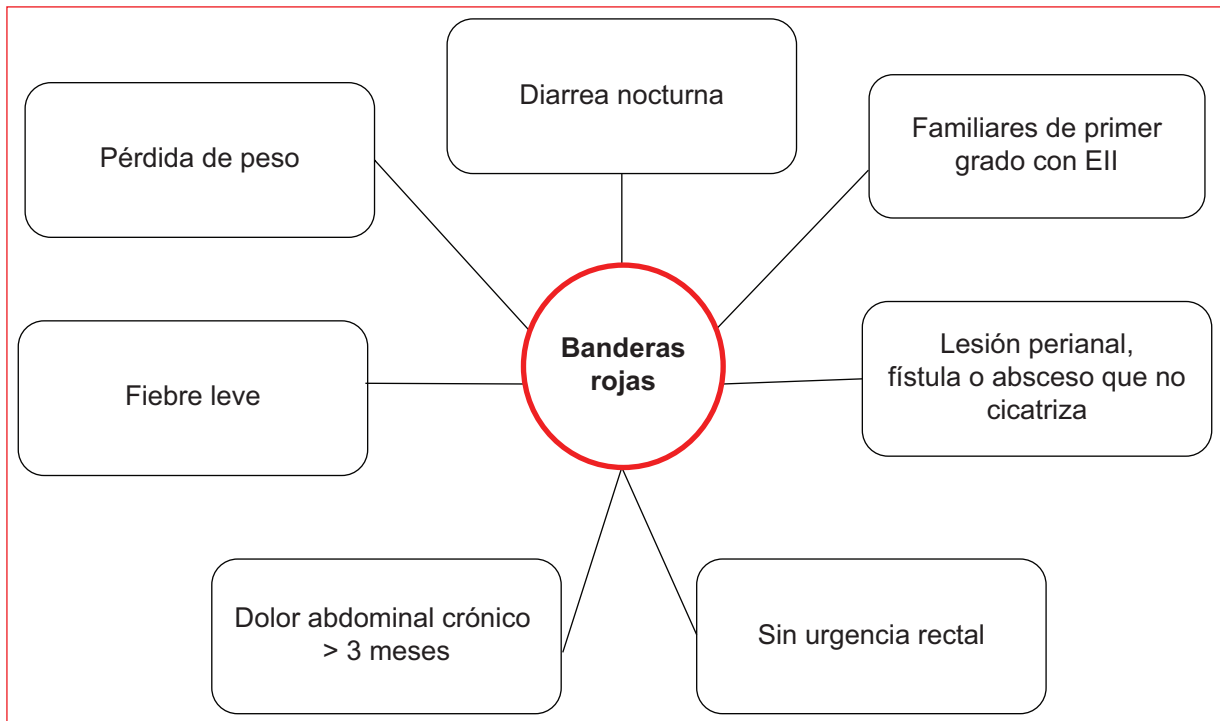


Figura 1. Banderas rojas (*red flags*) para detectar la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en estadios tempranos.

En México, así como en los países con mayor desarrollo económico, existe un retraso en el diagnóstico de la EII de 3 meses. Yamamoto-Furusho y Parra-Holguín²⁰ realizaron el primer estudio de cohorte en Latinoamérica que estimó el retraso en el diagnóstico de EII. En el sector público del sistema de salud mexicano existe mayor prevalencia del retraso diagnóstico de meses (35.2% del total de casos) debido a la tardanza en referir a los pacientes con el gastroenterólogo o con el especialista en EII, por el alto número de pacientes en el servicio de salud público en comparación con el servicio de salud privado (16.9%)²⁰. Sin embargo, se identificó que el retraso en el diagnóstico ha decrecido significativamente, en un 24.9%, en las últimas cuatro décadas; el diagnóstico oportuno para la EC fue del 92.2% y para la CUCI del 78.1% en la última década²⁰. Se cree que esta disminución se debe al mayor acceso a la información para que los pacientes puedan buscar los síntomas de su malestar y acudir de forma temprana a la atención médica, y a la mayor preparación de los médicos de primer contacto con respecto a la EII para hacer referencias oportunas. Sin embargo, el estudio realizado en dos centros hospitalarios no es suficiente para describir la situación de la EII en el ámbito nacional. Existe evidencia sobre la infección por diferentes microorganismos en los pacientes con CUCI¹⁰, especialmente las infestaciones parasitarias (*Blastocystis*

hominis, *Endolimax nana* y *Entamoeba histolytica*), y esto puede estar relacionado con el retraso en el diagnóstico de CUCI^{10,15,20}.

En la literatura se ha resaltado la importancia de precisar las etapas tempranas de la EII basándose en su curso destructivo, progresivo y discapacitante. El diagnóstico oportuno y la derivación con el gastroenterólogo o especialista en EII permite un mejor abordaje terapéutico y la reducción de costos a largo plazo, y mejora la respuesta al tratamiento, ya que las lesiones colónicas son menores. Esto evita complicaciones, cirugías y numerosas hospitalizaciones, lo que se traduce como ventana de oportunidad y se refiere al momento idóneo para realizar la intervención más efectiva que suscite el mayor beneficio²¹. En el estudio realizado por D'Amico et al.²² en 2022 se encontró una reducción de la enfermedad dentro de las 16 semanas posteriores a la terapia de inducción y se asoció a una disminución de las hospitalizaciones y de las cirugías a largo plazo. Adicionalmente, se ha demostrado que el diagnóstico oportuno brinda una mayor calidad de vida en comparación con los casos de retraso diagnóstico¹³. Una vez confirmado el diagnóstico, son cruciales el tratamiento personalizado y el seguimiento adecuado por parte del médico para evitar la evolución y las exacerbaciones de la enfermedad. Sin embargo, a pesar

de la evidencia sobre los beneficios de un diagnóstico oportuno y de la terapia en etapas tempranas, no existen suficientes estudios que demuestren el impacto de la intervención temprana.

Conclusión

El diagnóstico temprano es un paso fundamental en la evolución de los pacientes con EII, ya que les permitirá beneficiarse de un tratamiento precoz y adecuado para evitar complicaciones, al igual que mejorar su calidad de vida.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías Sager.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

1. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
2. Bruner LP, White AM, Proksell S. Inflammatory bowel disease. *Prim Care*. 2023;50:411-27.
3. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL; ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. 2013;7:322-37.
4. Kaenkumchorn T, Wahbeh G. Ulcerative colitis: making the diagnosis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49:655-69.
5. Steinwurz F, Machado MB, Veitia G, De Paula JA, Bautista Martínez S, Vergara BI, et al. Latin America consensus statement inflammatory bowel disease: importance of timely access to diagnosis and treatment. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231207312.
6. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:221-4.
7. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, Cortés-Espinosa T, Miranda-Cordero RM, Sáez A, et al. Inflammatory bowel disease in Mexico: epidemiology, burden of disease, and treatment trends. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020;85:246-56.
8. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA, et al.; EPIMEX Study Group. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16291.
9. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380:1606-19.
10. Yamamoto-Furusho JK, de León-Rendón JL, Rodas L. Frecuencia de infecciones en pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2012;77:186-92.
11. Castro-Ramírez C, Goienetxea JZ, Pérez-Prado S, Mateos-Gardeazabal D, Nuño-Cabriada JL, Rodríguez-Lago I. Impacto del retraso diagnóstico en las características al debut de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2023;46:S125.
12. Lee DW, Koo JS, Choe JW, Suh SJ, Kim SY, Hyun JJ, et al. Diagnostic delay in inflammatory bowel disease increases the risk of intestinal surgery. *World J Gastroenterol*. 2017;23:6474-81.
13. Loy L, Roda G, Fiorino G, Allocca M, Furfaro F, Argollo M, et al. Detection and management of early stage inflammatory bowel disease: an update for clinicians. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:547-55.
14. Cross E, Saunders B, Farmer AD, Prior JA. Diagnostic delay in adult inflammatory bowel disease: a systematic review. *Indian J Gastroenterol*. 2023;42:40-52.
15. Yamamoto-Furusho JK, Torijano-Carrera E. Intestinal protozoa infections among patients with ulcerative colitis: prevalence and impact on clinical disease course. *Digestion*. 2010;82:18-23.
16. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-70.
17. Fiorino G, Danese S. Diagnostic delay in Crohn's disease: time for red flags. *Dig Dis Sci*. 2016;61:3097-8.
18. Arcos-Machancoses JV, Donat-Aliaga E, Polo-Miquel B, Masip-Simó E, Ribes-Koninckx C, Pereda-Pérez A. Retraso diagnóstico en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Descripción y estudio de los factores de riesgo. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:247-54.
19. Burisch J. Crohn's disease and ulcerative colitis. Occurrence, course and prognosis during the first year of disease in a European population-based inception cohort. *Dan Med J*. 2014;61:B4778.
20. Yamamoto-Furusho JK, Parra-Holguín NN. Diagnostic delay of inflammatory bowel disease is significantly higher in public versus private health care system in Mexican patients. *Inflamm Intest Dis*. 2021;7:72-80.
21. Cantoro L, Monterubbianesi R, Falasco G, Camastra C, Pantanella P, Allocca M, et al. The earlier you find, the better you treat: red flags for early diagnosis of inflammatory bowel disease. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3183.
22. D'Amico F, Fiorino G, Solitano V, Massarini E, Guillo L, Allocca M, et al. Ulcerative colitis: impact of early disease clearance on long-term outcomes — a multicenter cohort study. *United European Gastroenterol J*. 2022;10:775-82.

La importancia de la individualización del tratamiento en la colitis ulcerativa

The importance of individualization of treatment in ulcerative colitis

Mónica R. Reyes-Bastidas

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital General No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social; Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Hospital Ángeles en Culiacán, Sinaloa, México

Resumen

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad intestinal inflamatoria crónica, compleja e inmunomediada que generalmente inicia en la edad adulta joven y dura toda la vida. La prevalencia global se proyecta que afecte hasta 30 millones de individuos para el 2025. Se debe estratificar a cada paciente en riesgo bajo o alto de progresión de la enfermedad. Es importante individualizar en base a la edad del paciente, determinar la extensión de la enfermedad para conocer el fenotipo y que actividad de inflamación tiene nuestro paciente en base a la clínica, biomarcadores y endoscopia. La importancia de individualizar el tratamiento radica en escoger al paciente adecuado para que reciba el fármaco correcto en el mejor momento. Y esto conlleva a una probabilidad alta de respuesta.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerativa. Individualización.

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is an immune-mediated, complex and chronic inflammatory bowel disorder that begins in young adulthood and lasts throughout life. The global prevalence is almost 30 million people by the 2025 year. Every patient has to be stratified in low and high risk according the disease progression. It's important to individualize according patient's age, to determinate the disease extension and to know the phenotype and the inflammatory activity knowing the clinic, biomarkers and endoscopic findings. The importance of individualize each treatment is to choose the right patient to fit in the right pharmacological agent in the best moment to reach a better response.

Keywords: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Individualization.

Correspondencia:

Mónica R. Reyes-Bastidas
E-mail: drmonicareyes@gmail.com
2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 26-11-2024
Fecha de aceptación: 17-12-2024
DOI: 10.24875/IMIDS.M24000052

Disponible en internet: 24-04-2025
Rev Mex Enferm Inflam Inmunomed. 2024;Supl. 1:6-8
www.IMIDSMexico.com

La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica, compleja e inmunomediada que generalmente inicia en la edad adulta joven y dura toda la vida¹. Tiene una prevalencia elevada en los países desarrollados (> 0.3 %) y su incidencia está aumentando en los nuevos países industrializados (14.9 %). La prevalencia global se proyecta que afecte hasta 30 millones de individuos para el año 2025².

Los estudios llevados a cabo en cohortes han demostrado que la mayoría de los pacientes con colitis ulcerativa tienen un curso de leve a moderado, siendo generalmente más activo en el momento del diagnóstico y después con periodos que varían desde la remisión clínica o la actividad leve. En torno al 15% de los pacientes pueden experimentar un curso agresivo y el 20% de estos llegan a requerir hospitalización por una actividad grave de la enfermedad³. El riesgo acumulado de colectomía a los 5-10 años es del 10-15%, limitado a pacientes con actividad moderada a grave de la enfermedad. Sin embargo, un subgrupo de los pacientes con colitis ulcerativa grave aguda tienen unas tasas de colectomía del 25-30%; se trata de pacientes hospitalizados con los siguientes criterios de Truelove y Witts: > 6 evacuaciones sanguinolentas por día más al menos un marcador de toxicidad sistémica que incluya frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto, temperatura > 37.8 °C, hemoglobina < 10.5 g/dl o velocidad de sedimentación globular > 30 mm/h⁴.

Se debe estratificar a cada paciente en riesgo bajo (E1 y actividad endoscópica leve, es decir, presencia de úlceras superficiales) o alto de progresión de la enfermedad. Esto se lleva a cabo conociendo los predictores de un curso agresivo de la enfermedad y del riesgo de colectomía: edad temprana en el momento de realizar el diagnóstico (< 40 años), enfermedad extensa, actividad endoscópica grave (presencia de úlceras grandes o profundas), manifestaciones extra-intestinales, necesidad temprana de corticosteroides y biomarcadores de inflamación elevados⁵.

Es importante individualizar de acuerdo con la edad, determinar la extensión de la enfermedad para conocer el fenotipo (Tabla 1) y qué actividad de inflamación tiene un paciente basándose en la clínica, los biomarcadores y la endoscopia (Tabla 2).

El puntaje de la Mayo Clinic es un índice que va de 0 a 12 considerando la frecuencia de las evacuaciones, la presencia de hemorragia rectal, la evaluación global por parte del médico y la actividad endoscópica de la enfermedad. Los puntajes de 6 a 12 corresponden a

Tabla 1. Clasificación de Montreal

	Extensión	Anatomía
E1	Proctitis ulcerativa	Involucro limitado al recto (la extensión proximal de la inflamación es distal a la unión rectosigmoidea)
E2	Colitis ulcerativa izquierda	Involucro limitado a la porción del colon distal a la flexura esplénica
E3	Colitis ulcerativa extensa (pancolitis)	Involucro que se extiende proximal a la flexura esplénica

Tabla 2. Escala endoscópica de la Mayo Clinic

Mayo 0	Mucosa normal, enfermedad inactiva
Mayo 1	Patrón vascular disminuido, eritema y friabilidad leve
Mayo 2	Ausencia de patrón vascular, erosiones y friabilidad marcada
Mayo 3	Úlceras y sangrado espontáneo

una actividad de la enfermedad de moderada a grave, mientras que un puntaje < 3 se define como remisión clínica. En la actualidad, la remisión endoscópica se define con un puntaje de 0-1, implicando que todos los pacientes que presentan remisión clínica de acuerdo con la Mayo Clinic tendrán también remisión endoscópica⁶.

Es importante señalar qué se quiere lograr con el tratamiento, cuáles son los objetivos y si se desea lograr una eficacia a corto o largo plazo. Esto va a determinar qué biológico se elegirá, valorando siempre para cada paciente su seguridad, costo y disponibilidad.

Afortunadamente, con el aumento de la disponibilidad de los diferentes tratamientos biológicos e inmunosupresores se tienen más opciones que llevan a alcanzar la remisión en los pacientes y, sobre todo, a prevenir la progresión y las complicaciones de la enfermedad, incluso el cáncer de colon, gracias a la individualización del tratamiento.

Hay que conocer si el paciente es *naïve* o experimentado, es decir, si ya estuvo bajo tratamiento, especialmente con un fármaco dirigido contra el factor de necrosis tumoral, para saber qué tratamiento avanzado de primera línea brindarle en base a su eficacia mayor, intermedia o baja⁷ (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Tratamiento avanzado de primera línea en pacientes *naïves*

Eficacia	Farmacos biológicos
Alta	Infliximab, vedolizumab, ozanimod, etrasimod, upadacitinib, risankizumab, guselkumab
Intermedia	Golimumab, ustekinumab, tofacitinib, filgotinib, mirikizumab
Baja	Adalimumab

Tabla 4. Exposición previa a uno o más tratamientos avanzados, en especial a fármacos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral

Eficacia	Farmacos biológicos
Alta	Tofacitinib, upadacitinib, ustekinumab
Intermedia	Filgotinib, mirikizumab, risankizumab, guselkumab
Baja	Adalimumab, vedolizumab, ozanimod, etrasimod

Otros aspectos importantes a considerar son las condiciones inmunitarias concomitantes y las manifestaciones extraintestinales que puede presentar el paciente, como psoriasis, artritis psoriásica, artritis reumatoide, espondiloartritis, esclerosis múltiple o uveítis.

También cabe recordar que se tienen que evitar ciertos tratamientos en caso de antecedente de edema macular, bloqueo cardíaco de tipo 2, linfoma, melanoma, hipertensión pulmonar o embarazo.

La importancia de individualizar el tratamiento radica en escoger al paciente adecuado para que reciba el fármaco correcto en el mejor momento, lo cual conlleva una alta probabilidad de respuesta.

Financiamiento

Los autores declaran que este trabajo se realizó con recursos propios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756-70.
2. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:720-7.
3. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:343-56e3.
4. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, Leontiadis GI, Williams JG, Muqtadir Z, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis re-fractory to steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:477-91.
5. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative colitis care pathway. *Gastroenterology*. 2015;149:238-45.
6. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, Falck-Ytter Y, Singh S. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017;153:835-57.e6.
7. Singh S, Loftus EV Jr, Limketkai BN, Haydek JP, Agrawal M, Scott FI, et al. AGA Living Clinical Practice Guideline on pharmacological management of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2024 Dec;167(7):1307-1343.

Pequeñas moléculas en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Small molecules in the treatment of ulcerative colitis

Jesús G. López-Gómez* y Sofía M. Narváez-Chávez

Centro de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

Resumen

En las últimas dos décadas, la terapia biológica se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que comprende la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El desarrollo del tofacitinib, un inhibidor potente de la familia de las JAK (Janus kinase), fue el punto de partida de la era de las moléculas pequeñas después de la era de los productos biológicos. Estas moléculas pequeñas podrían desafiar el uso de agentes biológicos en el futuro, con los que comparten unos bajos costos de producción, la falta de inmunogenicidad y la facilidad de uso como algunos de sus beneficios, y además tienen tributos adicionales, como un rápido inicio de acción y eficacia en pacientes pretratados con terapia biológica. Por otro lado, debemos estar atentos a los posibles efectos secundarios de estas moléculas pequeñas, entre las que se encuentran los inhibidores de JAK y los moduladores de S1PR (Sphingosine-1-phosphate receptor).

Palabras clave: Moléculas pequeñas. Colitis ulcerosa. Tofacitinib. Etrasimod. Upadacitinib.

Abstract

In the last two decades, biological therapy has become the cornerstone of the treatment of patients with inflammatory bowel disease, which includes ulcerative colitis and Crohn's disease. The development of tofacitinib, a potent inhibitor of the JAK (Janus kinase) family, was the starting point of an era of small molecules after the era of biologics. These small molecules may challenge the use of biological agents in the future, sharing properties such as low production costs, lack of immunogenicity and ease of use are just some of their benefits. In addition to additional taxes, such as a rapid onset of action and effectiveness in patients pretreated with biological therapy. On the other hand, we must be attentive to the possible side effects of these small molecules, among which are JAK inhibitors or S1PR (sphingosine-1-phosphate receptor) modulators.

Keywords: Small molecules. Ulcerative colitis. Tofacitinib. Etrasimod. Upadacitinib.

*Correspondencia:

Jesús G. López-Gómez
E-mail: j_lopez_gomez@hotmail.com
2696-6867 / © 2024 Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-10-2024

Fecha de aceptación: 04-11-2024

DOI: 10.24875/IMIDS.M24000050

Disponible en internet: 24-04-2025

Rev Mex Enf Inl Inmunomed. 2024; Supl. 1:9-15

www.IMIDSMexico.com

Introducción

El desarrollo del anticuerpo infliximab contra el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa en la década de 1990 define un momento innovador en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Su eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión redujo la carga inflamatoria y de síntomas en los pacientes con EII y les permitió mejorar su calidad de vida¹⁻³. Más allá de eso, representó el comienzo de una «era de productos biológicos» en el tratamiento de la EII y ha dado lugar a nuevos desarrollos, como los anticuerpos frente a la interleucina (IL) 12/23 y la integrina $\alpha 4\beta 7$ ⁴. Todos estos desarrollos han permitido cambios en los objetivos terapéuticos con el objetivo común de lograr una remisión profunda, la combinación de remisión clínica y curación de la mucosa en la EII^{5,6}.

Aun con la implementación de estas terapias dirigidas, que actúan sobre citocinas o integrinas, aproximadamente dos tercios de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) no alcanzan ni mantienen la remisión en el primer año de tratamiento, lo que ha demostrado la necesidad del desarrollo de otras moléculas con diferentes dianas terapéuticas. Entre las propuestas para el tratamiento se encuentran las llamadas «moléculas pequeñas», debido a que interactúan sobre la transducción de señales en el interior de la célula o modulan el tráfico de las células implicadas en la respuesta inmunitaria⁷.

Los términos «moléculas pequeñas» y «fármacos de pequeño peso molecular» describen un grupo heterogéneo de fármacos que comparten características comunes, como la capacidad de cruzar barreras biológicas, la modulación de diferentes objetivos biológicos y la falta de inmunogenicidad^{8,9}.

Otra de las ventajas de las moléculas pequeñas en comparación con los tratamientos biológicos es la vía de administración oral. En un estudio realizado en siete países de la Unión Europea publicado en 2024, los pacientes con CU reportaron que en el momento de recibir un tratamiento para dicha enfermedad el atributo más importante es la vía de administración, aunado a la posibilidad de sufrir eventos adversos serios, y además se concluyó que los pacientes prefieren la vía de administración oral y subcutánea por encima de la intravenosa¹⁰.

Los recientes desarrollos de nuevos fármacos, como los inhibidores de la Janus cinasa (JAK), parecen haber iniciado una era de moléculas pequeñas en el tratamiento de la EII después de que los enfoques basados en anticuerpos dominaran el panorama durante casi dos décadas.

Inhibidores JAK

Los inhibidores JAK son moléculas pequeñas que inhiben la actividad cinasa de las JAK y disminuyen de forma efectiva la transducción intracelular de la vía JAK/STAT.

Algunas citocinas, como la IL-9, la IL-23 y el interferón gamma, dependen de las JAK para la fosforilación de factores de transcripción transductores y activadores de señales (STAT), porque sus receptores carecen de esta capacidad. JAK1, JAK2, JAK3 y la tirosina cinasa 2 (TYK2) constituyen esta familia de enzimas. Después de la fosforilación, las proteínas STAT (siete miembros de la familia: STAT1-4, 5A, 5B y 6) ingresan al núcleo y regulan la transcripción genética^{11,12}.

El tofacitinib, el filgotinib y el upadacitinib son fármacos inhibidores JAK aprobados para el tratamiento de la CU.

Tofacitinib

El tofacitinib es un inhibidor no selectivo de JAK1, JAK2 y JAK3, pertenece al grupo de las llamadas moléculas pequeñas y fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de América en mayo de 2018 para el tratamiento de la CU en adultos con enfermedad activa de moderada a grave que hayan tenido respuesta insuficiente, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un medicamento biológico.

Respecto al mecanismo de acción del tofacitinib, se considera un paninhibidor de las enzimas JAK con efecto predominante sobre JAK1 y JAK3, uniéndose de forma selectiva y reversible al sitio de unión del ATP en la cinasa, lo que implica el bloqueo de la transducción de señales de varias interleucinas e interferones, con lo cual se modula la respuesta inflamatoria¹³.

Sandborn et al.¹⁴ llevaron a cabo un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, con varias dosis de tofacitinib. Se incluyeron 194 pacientes que fueron aleatorizados para recibir 0,5, 3, 10 o 15 mg de tofacitinib o placebo, dos veces al día, durante 8 semanas. El criterio de valoración principal fue la respuesta clínica en la semana 8 evaluada mediante el índice de Mayo, obteniendo respuestas clínicas en la CU de manera dependiente de la dosis¹⁴.

Posteriormente se realizaron los estudios de inducción OCTAVE, dos ensayos clínicos de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de idéntico diseño. Se incluyeron 598 y 541 pacientes, respectivamente, con CU activa de moderada a grave a pesar del tratamiento

Tabla 1. Eficacia del tofacitinib en la colitis ulcerosa¹⁴

Estudio	N.º pacientes	Dosis	Respuesta clínica ^a	Remisión clínica ^b	Mejoría endoscópica ^c	Comparación con placebo
OCTAVE 1	598	10 mg/12 h	59.9%	18.5%	31.3%	p < 0.001
OCTAVE 2	541	10 mg/12 h	55%	16.6%	28.4%	p < 0.001
OCTAVE Sustain	198	5 mg/12 h		34.3%	37.4%	p < 0.001
	197	10 mg/12 h		40.6%	45.7%	p < 0.001
	198	Placebo		11.1%	13.1%	

^aRespuesta clínica: reducción del índice Mayo > 3 puntos, reducción en la puntuación de sangrado rectal de al menos 1 punto o puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 a 1.

^bRemisión clínica: índice Mayo < 2.

^cMejoría endoscópica: índice Mayo 0 o 1.

previo convencional o con anti-TNF. Los pacientes recibieron tratamiento de inducción con 10 mg de tofacitinib dos veces al día o placebo durante 8 semanas. El criterio de valoración principal fue la remisión clínica, demostrando el potencial de tofacitinib para inducir y mantener la remisión (definida como una puntuación Mayo total ≤ 2 , sin subpuntuación > 1 y una subpuntuación de sangrado rectal de 0). El 18.5% de los pacientes que recibieron tofacitinib (10 mg dos veces al día) lograron la remisión, mientras que solo el 8.2% en el grupo de placebo cumplió el criterio de valoración principal. Después de 52 semanas, el 34.3% con tofacitinib 5 mg dos veces al día, el 40.6% con tofacitinib 10 mg dos veces al día y el 11.1% con placebo alcanzaron la remisión clínica. Los autores también detectaron la curación de la mucosa en el grupo de tratamiento con mucha más frecuencia que en el grupo de placebo¹⁵ (Tabla 1).

Los pacientes que no alcanzaron la respuesta clínica en los ensayos de inducción a las 8 semanas recibieron optimización del tratamiento con 10 mg de tofacitinib, dos veces al día, durante 8 semanas adicionales. Se observó que, de estos pacientes, un 53% adicional alcanzó la respuesta clínica y un 14% logró la remisión al término de este periodo¹⁵.

La eficacia del tofacitinib también se analizó en subpoblaciones de pacientes con o sin tratamiento previo con anti-TNF. En los estudios clínicos de inducción con tofacitinib, el 52% de los pacientes habían fracasado previamente con un anti-TNF; de ellos, el 56% habían tenido falla primaria, el 39% falla secundaria y el 33% habían fracasado a dos o más anti-TNF¹⁶. El beneficio terapéutico del tofacitinib en la inducción de la remisión, en comparación con placebo, fue similar en los pacientes con y sin fracaso del tratamiento previo con anti-TNF.

El objetivo principal del estudio OCTAVE Open fue evaluar la seguridad y la tolerabilidad del tofacitinib a largo plazo en pacientes con CU; la eficacia se consideró un objetivo secundario. Las tasas de incidencia (intervalo de confianza del 95%) de eventos adversos de especial interés fueron, para infecciones graves 1.61 (1.14-2.20), para herpes zóster 3.16 (2.47-3.97), para infecciones oportunistas 0.87 (0.54-1.33), para eventos cardiovasculares adversos mayores 0.16 (0.04-0.42), para neoplasias malignas excluyendo el cáncer de piel no melanoma 1.03 (0.67-1.52), para cáncer de piel no melanoma 0.75 (0.45-1.19), para trombosis venosa profunda 0.04 (0.00-0.23) y para embolia pulmonar 0.21 (0.07-0.48). Con tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día, en el mes 36, el 66.9% y el 40.3% mostraron respuesta clínica, el 64.6% y el 37.1% tuvieron mejoría endoscópica y el 58.9% y el 33.7% mantuvieron o lograron la remisión, respectivamente¹⁷.

En otro subanálisis del estudio de extensión OCTAVE Open se incluyeron pacientes que, tras alcanzar la respuesta clínica a las 8 semanas con 10 mg de tofacitinib dos veces al día, recibieron 5 mg dos veces al día en el estudio de mantenimiento y perdieron la respuesta clínica alcanzada. En estos pacientes se aumentó la dosis a 10 mg dos veces al día, y recuperaron la respuesta y la remisión clínica el 59% y el 34%, respectivamente, a las 8 semanas del incremento de dosis, alcanzando unos porcentajes del 69% y el 52%, respectivamente, a los 12 meses. Por tanto, los pacientes en tratamiento de mantenimiento con 5 mg de tofacitinib dos veces al día y con pérdida de respuesta se pueden beneficiar del aumento de la dosis a 10 mg dos veces al día¹⁸.

La eficacia general del tofacitinib en cohortes del mundo real es en gran medida similar a la observada en los ensayos clínicos. En una revisión sistemática y metaanálisis de 17 estudios de cohortes con 1162 pacientes

con CU, aproximadamente dos tercios lograron respuesta y un tercio logró la remisión en 8 semanas, con tasas más altas en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo con agentes biológicos¹⁹. Aunque faltan estudios comparativos del mundo real, se sugiere que el tofacitinib puede ser más eficaz que el vedolizumab en pacientes con CU con fracaso previo de los antagonistas del TNF²⁰.

Filgotinib

El filgotinib, un inhibidor oral de JAK1 con una vida media de 6 horas, fue aprobado en septiembre de 2020 para el tratamiento de CU por la Agencia Europea de Medicamentos.

El filgotinib demostró una inhibición preferente de la actividad de JAK1 y una potencia > 5 veces superior para JAK1 que para JAK2, JAK3 y TYK2. En ensayos celulares en humanos, el filgotinib mostró una inhibición preferente de la señalización mediada por JAK1/JAK3 posterior de los receptores de citocinas heterodiméricas para IL-2, IL-4 e IL-15, mediada por JAK1/2 para la IL-6 y mediada por JAK1/TYK2 para los interferones de tipo I, con una selectividad funcional frente a los receptores de citocinas que señalizan a través de pares de JAK2 o JAK2/TYK2.

Feagan et al.²¹ realizaron el ensayo SELECTION en el cual validaron la eficacia del inhibidor selectivo de JAK 1 filgotinib para lograr la remisión de la CU. SELECTION incluyó dos estudios de inducción (UC1 y UC2) seguidos de un estudio de mantenimiento (UC3), con una duración total de 58 semanas de tratamiento. La proporción de pacientes en UC-1 y UC-2 que alcanzaron respuesta clínica fue del 66.5% y el 53.1%, respectivamente, en comparación con el 46.7% y el 17.6% de los pacientes que recibieron el placebo, en la semana 10. Después de 58 semanas, el 37.2% de los pacientes tratados con filgotinib (200 mg/día) mantuvieron la remisión clínica, frente al 11.2% en el grupo de placebo. No hubo significancia estadística para alcanzar el criterio de valoración principal después de 10 semanas en los pacientes que fueron tratados con una dosis de 100 mg/día. Respecto a los efectos secundarios, hubo un paciente que sufrió una embolia pulmonar en el grupo de filgotinib de 200 mg y cuatro casos de herpes zóster en los grupos de filgotinib (uno en el grupo de 100 mg y tres en el de 200 mg)²¹.

Upadacitinib

Otro inhibidor selectivo de JAK 1, el upadacitinib, fue aprobado en marzo 2022 por la FDA para el tratamiento

de la CU activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico, y en abril de 2023 fue aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

En ensayos celulares en humanos, el upadacitinib inhibió preferentemente la transmisión de señales mediante JAK1 o JAK1/3 con selectividad funcional sobre los receptores de citocinas que transmiten las señales a través de pares de JAK2.

La eficacia y la seguridad del upadacitinib se evaluó en tres ensayos clínicos de fase 3 multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo: U-ACHIEVE (UC1) y U-ACCOMPLISH (UC2). Estos estudios investigaron la capacidad del upadacitinib para inducir la remisión, mientras que su efecto sobre el mantenimiento de la remisión se probó en el U-ACHIEVE (UC3). En UC1 y UC2 se aleatorizó a 988 pacientes para recibir upadacitinib 45 mg una vez al día o placebo durante 8 semanas²².

Danese et al. demostraron que el 26% (UC1) y el 34% (UC2) de los pacientes entraron en remisión clínica después de 8 semanas, mientras que en el grupo de placebo lo lograron el 5% y el 4%, respectivamente. La curación mucosa histológica-endoscópica fue del 30% (UC1) y del 37% (UC2) de los pacientes, y con placebo fue del 6.6% y el 5.9%, respectivamente²³.

El análisis de eficacia del UC3 se realizó en 451 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica al tratamiento de inducción de 8 semanas con upadacitinib a dosis de 45 mg una vez al día. Se aleatorizó a los pacientes para recibir upadacitinib 15 o 30 mg, o placebo, durante un periodo de hasta 52 semanas. El 42.3% de los pacientes que fueron tratados con la dosis de 15 mg de upadacitinib y el 51.7% de los que recibieron 30 mg mostraron remisión clínica después de 52 semanas. Al mismo tiempo, solo el 12% de los pacientes del grupo de placebo obtuvieron resultados comparables²³.

Es de destacar que los inhibidores de JAK elevan el riesgo de desarrollar herpes zóster. Si bien se sabe por muchos ensayos reumatológicos que los inhibidores de JAK aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en pacientes con artritis reumatoide, los análisis *post hoc* han confirmado que esto también se aplica a los pacientes con EII. Tanto las infecciones como los MACE ocurren con más frecuencia en la fase de inducción que durante la terapia de mantenimiento, lo que muestra una dependencia de la dosis. Los médicos deben considerar el riesgo individual de un paciente de sufrir eventos adversos²⁴.

Moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un tipo de mediador lipídico bioactivo que ejerce su función activando receptores acoplados a proteína G de la superficie celular, conocidos como S1P1-S1P5. Entre estos receptores, S1P1 es el más extendido y está presente tanto en linfocitos como en células endoteliales. Cuando S1P se une a S1P1, se absorbe dentro de la célula y, en consecuencia, se convierte en el agonista de la superficie celular, sin producir la señalización. Esto da como resultado una reducción de los linfocitos circulantes y una disminución de la respuesta inflamatoria. Este mecanismo ha llevado al uso de los moduladores del receptor de S1P en el tratamiento de la CU, entre los cuales se encuentran el ozanimod y el etrasimod²⁵.

Ozanimod

El ozanimod es un modulador de los receptores de S1P presentes en los linfocitos autorizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente del adulto y para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han presentado respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un agente biológico.

El ozanimod se une con alta afinidad a los receptores S1P1 y S1P5, y tiene una actividad mínima o nula sobre S1P2, S1P3 y S1P4. *In vitro*, el ozanimod y sus principales metabolitos activos demostraron una actividad y una selectividad similares para S1P1 y S1P5. Se desconoce el mecanismo por el cual el ozanimod ejerce sus efectos terapéuticos en la esclerosis múltiple y la CU, pero probablemente implica la reducción de la migración de linfocitos hacia el sistema nervioso central y el intestino²⁵. Sobre el corazón, el ozanimod y sus metabolitos activos pueden producir un efecto cronotrópico negativo mediante la activación de los canales de potasio de rectificación interna acoplados a la proteína G (GIRK), a través de la estimulación del receptor S1P1, dando lugar a una hiperpolarización celular y una excitabilidad reducida, por lo que se debe tener precaución en pacientes con afecciones cardíacas preexistentes.

En el ensayo TOUCHSTONE, el ozanimod alcanzó el criterio de valoración principal de remisión clínica (puntuación Mayo ≤ 2 ; sin subpuntuación > 1) en la CU en la semana 8 en el 16% del grupo que recibió 1 mg, en el 14% del grupo de 0.5 mg y en el 6% del grupo de placebo. En la semana 32, la remisión clínica se mantuvo

en el 21% del grupo de 1 mg, el 26% del grupo de 0.5 mg y solo el 6% del grupo de placebo. Como efectos secundarios se reportaron bradicardia y elevación de las enzimas hepáticas²⁶.

TRUE NORTH fue un estudio de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, con fases de inducción y mantenimiento utilizando ozanimod 1 mg al día. En comparación con placebo, se obtuvieron tasas estadísticamente más altas de respuesta a la inducción (47.8% vs. 25.9%; $p < 0.001$) y tasas estadísticamente más altas de respuesta clínica en el periodo de mantenimiento (60% vs. 41%; $p < 0.001$). El análisis *post hoc* de los respondedores iniciales al ozanimod a la semana 10 mostró tasas más altas de remisión clínica, curación de la mucosa y remisión libre de esteroides²⁷.

Etrasimod

El etrasimod es un modulador de los receptores de S1P que fue aprobado por la FDA en octubre 2023 para el tratamiento de pacientes a partir de 16 años de edad con CU activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

El etrasimod se une a los receptores S1P 1, 4 y 5, es un agonista equilibrado de la proteína G y la beta-arrestina en S1P1, tiene actividad mínima sobre S1P3 y ninguna actividad sobre S1P2, bloqueando de forma parcial y reversible la capacidad de los linfocitos para salir de los órganos linfoides, reduciendo el número de linfocitos en sangre periférica y disminuyendo así el número de linfocitos activados en el tejido²⁸.

Sandborn et al.²⁹ realizaron un estudio de fase 2 en el que compararon el efecto de etrasimod en dosis de 2 mg y 1 mg frente a placebo en la CU de moderada a grave, definiendo el criterio de valoración primaria como una mejoría endoscópica con una puntuación Mayo modificada < 1 . Los pacientes que recibieron la dosis de 2 mg cumplieron con este criterio de valoración, mientras que la dosis de 1 mg no mostró resultados significativos en comparación con el placebo. La dosis de etrasimod de 2 mg, en comparación con el placebo, resultó en un número significativamente mayor de pacientes que lograron mejoría endoscópica (43.2% vs. 16.3%, respectivamente; $p = 0.003$), mejoría histológica (31.7% vs. 10.2%; $p = 0.006$) y remisión histológica (19.5% vs. 6.1%; $p = 0.027$) en la semana 12. Se observó curación de la mucosa en el 19.5% de los pacientes tratados con 2 mg de etrasimod y en el 4.1% de los que recibieron placebo ($p = 0.010$)²⁹.

ELEVATE son estudios de fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que se comparó el etrasimod en dosis de 2 mg frente a placebo como terapia de inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CU de moderada a grave. El estudio ELEVATE UC 52 comprendió un periodo de inducción de 12 semanas seguido de un periodo de mantenimiento de 40 semanas, con un diseño de tratamiento continuo. ELEVATE UC 12 evaluó de forma independiente la inducción en la semana 12. Los criterios de valoración principales de eficacia fueron la proporción de pacientes con remisión clínica en las semanas 12 y 52 en ELEVATE UC 52, y en la semana 12 en ELEVATE UC 12³⁰.

En ELEVATE UC 52, una proporción significativamente mayor de pacientes en el grupo de etrasimod logró la remisión clínica, en comparación con los pacientes del grupo de placebo, al completar el periodo de inducción de 12 semanas (27% vs. 7%; $p < 0.0001$) y en la semana 52 (32% vs. 7%; $p < 0.0001$). En ELEVATE UC 12, el 25% de los pacientes en el grupo de etrasimod tuvieron remisión clínica, en comparación con el 15% en el grupo de placebo, al final del periodo de inducción de 12 semanas ($p = 0.026$). Después de 52 semanas de tratamiento, todos los criterios de valoración secundarios, como la remisión clínica sostenida y la remisión libre de esteroides, se cumplieron en el grupo de etrasimod³⁰.

En el análisis de eventos de infección de los estudios ELEVATE, la proporción y tasa de incidencia (TI) de todos los eventos de infección para los pacientes que recibieron etrasimod 2 mg una vez al día fue del 18.8 % y TI del 41.1, los cuales fueron similares a placebo con 17.7% y TI de 49.0. Se informaron dos eventos de herpes zóster en cada grupo (0.4% con etrasimod y 0.8% con placebo) y una infección oportunista en cada grupo³¹.

Hubo eventos adversos cardiovasculares, como bradicardia y bloqueo auriculoventricular de segundo grado tipo 1, solo en un paciente del grupo de 2 mg de etrasimod durante el día 1, que se resolvieron a las 8 horas sin ninguna intervención; en el electrocardiograma basal, el paciente ya presentaba evidencia de bloqueo auriculoventricular antes del inicio de tratamiento²⁹.

Se han reportado previamente eventos adversos cardiovasculares como bradicardia y anomalías de la conducción en pacientes que reciben moduladores de S1P, en general en las horas subsiguientes a la primera dosis, lo cual se explica por la activación de S1P en los cardiomiocitos generando cambios en los canales de potasio, y a su vez en el sistema de conducción y

en el ritmo cardiaco; estos efectos se relacionan más con otros fármacos que afectan S1P2 y S1P3.

Antes de iniciar el tratamiento con etrasimod se debe realizar un electrocardiograma a todos los pacientes para determinar la presencia de afecciones cardíacas preexistentes. En pacientes con ciertas enfermedades se recomienda la monitorización de la primera dosis. Al reiniciar el tratamiento tras una interrupción de 7 o más días consecutivos se puede considerar repetir el electrocardiograma o realizar una monitorización según los resultados de la primera evaluación, los cambios en las características del paciente y la duración de la interrupción³².

Conclusión

El arsenal terapéutico para el tratamiento de la EI se ha ampliado exponencialmente en los últimos 5 años con la introducción de varios fármacos con diferentes mecanismos de acción, como las denominadas moléculas pequeñas de administración oral, los inhibidores de JAK y los moduladores del receptor de S1P.

La capacidad de las moléculas pequeñas para superar las barreras biológicas ofrece nuevas ventajas. Mientras que los anticuerpos se adhieren a las células y a las citocinas, las moléculas pequeñas desarrollan efectos dentro de las células; por ejemplo, inhibiendo o promoviendo la transcripción. La corta vida media de las moléculas pequeñas facilita el manejo de eventos adversos, como las infecciones. Otra ventaja clave en comparación con los productos biológicos es su bajo riesgo de inmunogenicidad. Además, su producción parece ser menos costosa y sencilla que la fabricación de productos biológicos.

La comodidad de un compuesto administrado por vía oral y la rápida aparición de la acción justifican su uso cada vez mayor en el tratamiento de los pacientes con CU, los cuales podrían mejorar la adherencia a la medicación.

En conclusión, las moléculas pequeñas son una alternativa prometedora en el tratamiento de la CU y de la EI.

Financiamiento

Los autores declaran que el Dr. J.G. López recibe financiamiento como conferencista de AbbVie, Janssen, Takeda y UCB.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales de pacientes ni requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Schreiner P, Neurath MF, Ng SC, El-Omar EM, Sharara AI, Kobayashi T, et al. Mechanism-based treatment strategies for IBD: cytokines, cell adhesion molecules, JAK inhibitors, gut flora, and more. *Inflamm Intest Dis*. 2019;4:79-96.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353:2462-76.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab in Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1541-49.
- Jefremow A, Neurath MF. New agents for immunosuppression. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;54-55:101763.
- Morichi K, Fujiya M, Okumura T. The endoscopic diagnosis of mucosal healing and deep remission in inflammatory bowel disease. *Dig Endosc*. 2021;33:1008-23.
- Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15:315.
- Agashe RP, Lippman SM, Kurzrock R. JAK: not just another kinase. *Mol Cancer Ther*. 2022;21:1757-64.
- Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64:4-17.
- Beck H, Härter M, Haß B, Schmeck C, Baerfacker L. Small molecules and their impact in drug discovery: a perspective on the occasion of the 125th anniversary of the Bayer Chemical Research Laboratory. *Drug Discov Today*. 2022;27:1560-74.
- Fiorino G, Bent-Ennakhl N, Varriale P, Braegger F, Hoefkens E. Patient preferences for treatment attributes in inflammatory bowel disease: results from a large survey across seven European countries using a discrete choice experiment. *Inflamm Bowel Dis*. 2024 Mar 20:izae015. doi: 10.1093/ibd/izae015. Online ahead of print.
- Higashiyama M, Hokaria R. New and emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Digestion*. 2023;104:74-81.
- Caiazzo G, Caiazzo A, Napolitano M, Megna M, Potestio L, Fornaro L, et al. The use of JAK/STAT inhibitors in chronic inflammatory disorders. *J Clin Med*. 2023;12:2865.
- Panés J, Gisbert JP. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42:403-12.
- Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rouseil S, et al.; Study A3921063 Investigators. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-24.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
- Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Sharara AI, Su C, Modesto I, Mundayat R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in ulcerative colitis based on prior tumor necrosis factor inhibitor failure status. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:591-601.e8.
- Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV Jr, Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55:464-78.
- Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, et al. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg bid for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg bid maintenance therapy: results from octave open. *Gastroenterology*. 2018;154:S-S385.
- Taxonera C, Olivares D, Alba C. Real-world effectiveness and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28:32-40.
- Dalal RS, Sharma PP, Bains K, Puce JC, Allegretti JR. 1-year comparison of clinical and endoscopic outcomes of tofacitinib vs vedolizumab for ulcerative colitis after anti-tumor necrosis factor failure: a real-world cohort study in the United States. *Inflamm Bowel Dis*. 2024;30:1419-22.
- Feagan BG, Danese S, Loftus EVJ, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2372-84.
- Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, et al. Efficacy of upadacitinib in a randomized trial of patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:2139-49.e14.
- Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S, Panaccione R. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2113-2128.
- Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2023;388:1966-80.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod induction and maintenance treatment for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2016;374:1754-62.
- Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al.; True North Study Group. Ozanimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2021;385:1280-91.
- Reinisch W, Axelrad J, Ahmad HA, Pondel M, Ather S, Elegbe A, et al. Early mucosal healing at week 10 with ozanimod predicts clinical outcomes at week 52: post hoc analysis of the phase 3 True North Clinical Trial. *J Crohns Colitis*. 2022;16(Suppl 1):i415.
- Buzard DJ, Kim SH, López L, Kawasaki A, Zhu X, Moody J, et al. Discovery of APD334: design of a clinical stage functional antagonist of the sphingosine-1-phosphate-1 receptor. *ACS Med Chem Lett*. 2014; 5:1313-7.
- Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, et al. Efficacy and safety of etrasimod in a phase 2 randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020;158:550-61.
- Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023;401:1159-71.
- Regueiro M, Siegmund B, Yarur AJ, Steinwurz F, Gecse KB, Goetsch M, et al. Etrasimod for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection events from the ELEVATE UC clinical programme. *J Crohns Colitis*. 2024;18:1596-605.
- US FDA. VELSIPITY™ (etrasimod) tablets, for oral use: US prescribing information. 2023. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2023/216956s000lbl.pdf