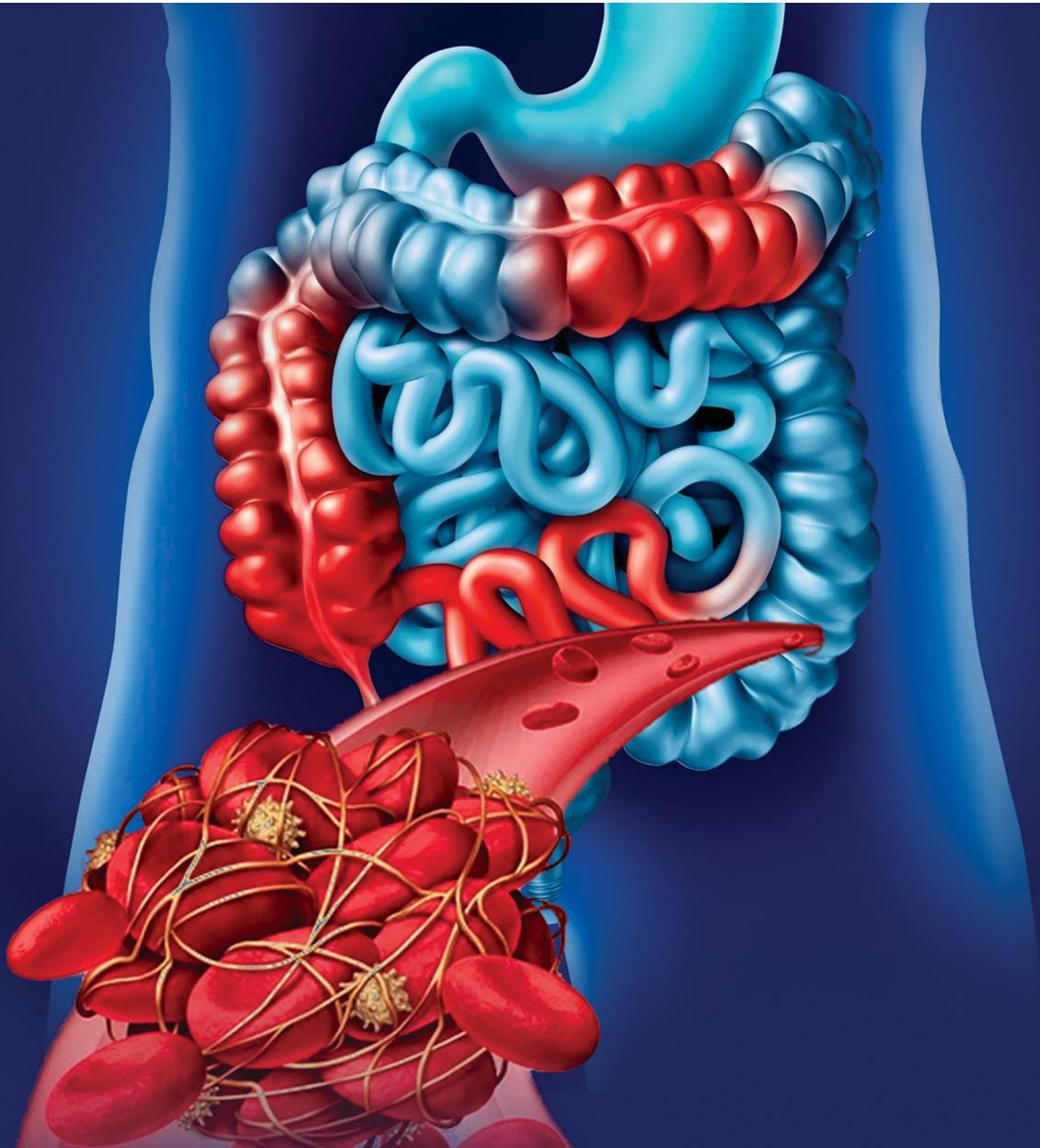




PANCCO
PAN AMERICAN CROHN'S
AND COLITIS ORGANIZATION

Revista Latinoamericana de ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Volumen I • Número 1 • Octubre 2024



Anticoagulación en el
paciente con Enfermedad
Inflamatoria Intestinal

Pág.2

Enfermedad Inflamatoria
Intestinal en el adulto
mayor

Pág.15

VIH, tuberculosis y
enfermedad inflamatoria
intestinal

Pág.49

La REVISTA LATINOAMERICANA DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL, es la publicación oficial de la Organización Panamericana de Crohn y Colitis, que publica Editoriales, artículos originales, artículos de revisión, reporte de casos clínicos, sección de imágenes, cartas e información general sobre la Enfermedad Infamatoria Intestinal y su diagnóstico diferencial; está dirigida a los profesionales de la salud con especial interés en el área de la EII. Continuará como publicación de periodicidad cuatrimestral con el objetivo de la publicación de artículos científicos inéditos relacionados con la EII para así aportar información actualizada a todos los miembros de PANCCO y otras especialidades interesadas en el campo de la EII , que por ser patologías tan complejas y heterogéneas requieren la evaluación de un Equipo Multidisciplinario que en conjunto puede aportar la evaluación integral que los pacientes requieren.. La Revista Latinoamericana de Enfermedad Inflamatoria Intestinal continuará publicando artículos en dos idiomas, español e inglés, a texto completo en su versión electrónica.

Los artículos científicos son sometidos a revisores o árbitros nacionales e internacionales; especialistas que opinan bajo la modalidad de doble ciego y de manera anónima sobre la calidad de los mismos. El número de revisores depende del tipo de artículo; dos revisores como mínimo para artículos originales y uno como mínimo para otros tipos de artículos.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ningún formato y medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Revista no se hace responsable de las opiniones vertidas por los autores de los artículos publicados.

La versión electrónica está disponible a texto completo en: [saber UCV](#)



Índice

Editorial

Dr. Guillermo Veitia 1

Artículos de revisión

Anticoagulación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: ¿Por qué, cuándo, a quién y con qué?
Dra. Beatriz Pernalet P. 2

Enfermedad inflamatoria intestinal en el anciano: Aspectos fundamentales en 2024.
William Otero-Regino MD, Jairo Rodríguez-Criollo MD, Hernando Marulanda-Fernandez MD MSc (ed), Juan Sebastián Frías-Ordoñez, Vanesa López-Guerrero MD, Lina Otero-Parra MD. 15

Enfermedad inflamatoria intestinal: abordando la salud de la mujer.
Cyrla Zaltman, MD, PhD, Marta Brenner Machado, MD, PhD. 35

Casos clínicos

Infección por citomegalovirus en paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
Revisión de la literatura a propósito de un caso
Guillermo Veitia, Rafael Montero, Beatriz Pernalet 42

VIH, tuberculosis y enfermedad inflamatoria intestinal: diagnósticos diferenciales basados en reportes de casos
Paulo Roberto Bosé Ximenes Pedrosa, Isabel Fonseca Santos, Carolina Passos Martins, Cyrla Zaltman. 49

Sección de imágenes 54

Información para los autores 55



Editorial

Cuando ya la organización Panamericana de Crohn y Colitis (PANCCO) cumplió sus 10 años de haber sido creada por esa Gran Familia que fue convocada por el Dr Jesús Yamamoto en abril del 2016 para su constitución, continúan los múltiples retos y proyectos. Uno de ellos es la reactivación de la revista que viene a continuar a IBD Review que debido a varios motivos, entre ellos la pandemia, fue interrumpida. Con este Volumen I, ahora como “Revista Latinoamericana de Enfermedad Inflamatoria Intestinal” , damos inicio a su continuidad ya que es una necesidad llevar educación actualizada a todos los miembros de PANCCO, residentes de postgrados y a todo los médicos y otras áreas de la salud interesadas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Temas de sumo interés como la necesidad de tromboprolifaxis en pacientes hospitalizados con Colitis Ulcerosa (CU) y Enfermedad de Crohn (EC) hospitalizados, la EII en el anciano, la proctitis y su diagnóstico diferencial, el abordaje personalizado de la EII en la mujer son artículos de revisión realizados por valiosos miembros de PANCCO para el relanzamiento de nuestro órgano oficial. Un artículo original sobre un trabajo de investigación realizado hace unos meses, Depresión en EII, un interesante caso clínico y algunas imágenes, forman parte del índice que con gran orgullo presentamos a todos ustedes, invitándolos a que desde ya escriban y envíen sus trabajos a educaciónpancco@gmail.com para que luego de su revisiones sea publicado en los siguientes volúmenes que de ahora en adelante tendrán la continuidad necesaria para llevar así a nuestra revista EII a un buen sitio.

Hemos reestructurado el comité editorial, al cual todos están cordialmente invitados a participar. Con motivo de este reinicio, realizaremos el taller “Conviértete en árbitro experto: Claves y Herramientas para la revisión Científica”. que quedará grabado en la página web, Pancco.info para que puedan revisarlo cuantas veces sea necesario.

Es un nuevo sueño que se hace realidad, junto a otros tantos que hemos venido desarrollando como la continuación de la creación de Centros de Excelencia, el curso Diagnóstico Precoz de la EII” dirigido a médicos de atención primaria. Generales, de Familia, Internistas, residentes de postgrado y otros interesados; el Diplomado de Enfermería Pancco; los webinar y congresos de actualización; Simposios PANCCO en diferentes Congresos; creación de equipos Multidisciplinarios EII; el diplomado para pacientes, único en Latinoamérica y tal vez en el mundo, que se inicia el próximo mes de noviembre; el II Consenso PANCCO que pronto comenzará y otro sueño, el Diplomado de Ecografía Intestinal que se convierte en una prioridad por su gran valor en el diagnóstico en la EII, principalmente en la EC.

Que nadie falte en esta necesaria tarea de engrandecer a PANCCO. JUNTOS, LO HACEMOS MEJOR.

Dr. Guillermo Veitia
Presidente de la Organización Panamericana de Crohn y Colitis.

Anticoagulación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal: ¿Por qué, cuándo, a quién y con qué?

Dra. Beatriz Pernaletе P¹

Resumen

La Enfermedad inflamatoria intestinal es una patología crónica del tracto gastrointestinal que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, de mediación autoinmune. En esta condición ha sido reconocido que el incremento de riesgo de presentar fenómenos tromboticos venosos o arteriales es de 2 a 3 veces mayor que el de la población general y pueden estar en relación con la actividad de la enfermedad, inmovilización, hospitalización, algunos medicamentos como los esteroides, cirugía, sobre todo la practicada de urgencia y la relacionada con la enfermedad, entre otros. La eficacia de la farmacoprofilaxis ha demostrado beneficios en diferentes cohortes de pacientes, incluyendo los portadores de enfermedad inflamatoria. A pesar de ello, hay estudios que evidencian la baja adherencia a las guías de tromboprofilaxis. El objetivo de la presente revisión es examinar los factores de riesgo para trombosis en los pacientes con enfermedad inflamatoria, cómo prevenirla y mostrar la baja relación de la anticoagulación con sangrado intestinal.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, tromboembolismo, tromboprofilaxis, anticoagulación.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) se caracterizan por presentar inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Presentan sintomatología muy variada como dolor abdominal, diarrea, náuseas, evacuaciones con moco y sangre, anemia, fatiga, pérdida de peso y múltiples manifestaciones extraintestinales en piel, ojos, articulaciones, sistema hepatobiliar e hipercoagulabilidad.

Abstract

Inflammatory bowel disease is a chronic pathology of the gastrointestinal tract that includes Crohn's disease and ulcerative colitis, which is autoimmune-mediated. In this condition, it has been recognized that the increased risk of presenting venous or arterial thrombotic phenomena is 2 to 3 times greater than that of the general population and may be related to the activity of the disease, immobilization, hospitalization, some medications such as steroids, surgery, especially emergency and disease-related surgery, among others. The efficacy of chemoprophylaxis has demonstrated benefits in different cohorts of patients, including those with inflammatory disease. Despite this, there are studies that show low adherence to thromboprophylaxis guidelines. The aim of the present review is to examine the risk factors for thrombosis in patients with inflammatory disease, how to prevent it and to show the low relationship of anticoagulation with intestinal bleeding.

Key words: Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, thromboembolism, thromboprophylaxis, anticoagulation.

Los eventos tromboembólicos sistémicos son la tercera causa de mortalidad vascular en el mundo, entre ellos el tromboembolismo venoso (TEV), que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP)¹. La trombosis venosa profunda (TVP) es de las complicaciones más letales y se caracteriza por la formación inapropiada de coágulos en sangre a predominio de extremidades inferiores, ocasionando TEP, aunque también puede ocurrir trombosis en vena porta, mesentérica, esplénica, yugular interna, senos cavernosos cerebrales y retinianas entre otras.

¹Médico gastroenterólogo, adjunto del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas.
Correspondencia: Dr. Beatriz Pernaletе. Correo: beatrizpernalete@gmail.com

Los pacientes con EII son más propensos a presentar manifestaciones tromboembólicas que la población general y se ha considerado que es un factor de riesgo para esta complicación. Los datos sugieren que la trombosis es un hallazgo específico de la EII y que puede involucrar tanto los eventos tromboembólicos como la patogénesis de la enfermedad².

Epidemiología

Se reporta que los pacientes con EII tienen un incremento de presentar TEV, ocurriendo en 1-7,7%² de casos en los estudios clínicos, mientras que en reportes post mortem mencionan una incidencia del 39 al 41%³, desconociéndose si estas cifras tan elevadas se relacionan con haber sido asintomáticos o no haberse identificado su existencia. Los portadores de EII tienen una frecuencia 2-3 veces mayor que la población general de presentar TVP, expresado en varios metaanálisis como el de Fumery *et al.*⁴ donde reportan un riesgo relativo (RR) de 1,96 (IC 95% 1,67-2,30), sin diferencia entre EC y CU.

En el “Consenso de la Asociación Canadiense de Gastroenterología sobre riesgos, prevención y tratamiento de TEV en pacientes con EII”⁵ se extrapolaron datos de los 3 estudios que mejor reflejaron los riesgos de TEV con el mejor riesgo de desviación en la selección⁶⁻⁸. Estos estudios encontraron un incremento de 2,85 veces del riesgo en pacientes con EII en comparación con no EII (IC 95%, 1,86-4,34). Es de hacer notar que en estos pacientes los episodios ocurren en edades menores que en la población general, usualmente en relación con brotes de actividad, diagnóstico de CU más que EC, pancolitis, EC con estenosis, abscesos, fístulas o lesión limitada a colon, episodios previos de TEV, cirugías anteriores, obesidad, hábitos tabáquicos, uso crónico de esteroides, edad avanzada, intervenciones quirúrgicas en general, hospitalización, inmovilización, uso de esteroides, anticonceptivos orales y catéteres de vía venosa central⁸⁻¹⁴. La hipercoagulabilidad es un hallazgo específico de la EII no observada en otras condiciones de inflamación crónica como artritis reumatoidea o enfermedad celíaca.

El 80% de TEV ocurre en pacientes con EII activa

y en hospitalizados, con un incremento de la mortalidad comparado con los EII hospitalizados sin TEV (odds ratio (OR), 2,5; con IC,95% 1,83 - 3,43) e incluso en comparación con pacientes no-EII con TEV (OR, 2,1; IC, 1,6-2,9)¹⁵.

Después del primer episodio de TEV la probabilidad de recurrencia después de descontinuar la anticoagulación fue mayor entre pacientes con EII que en no portadores de la patología, reportándose que esto ocurre en un 33,4%; IC 95%, 21,8 – 45,0 en pacientes con EII vs pacientes sin EII 21,7%; IC 95%: 18,8 –24,6; $P < :0.0116$.

Los eventos de trombosis arterial también son más frecuentes en pacientes con EII, en particular en hospitalizados¹⁷ (Figura 1). La actividad de la enfermedad amplifica el riesgo de trombosis arterial, así como la TVP. En metaanálisis realizados sugieren que los pacientes con EII pueden tener riesgo incrementado de presentar enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares (18%) con mayor riesgo en mujeres^{6,18,19}. Esta tendencia de incremento de enfermedad cerebrovascular no se encontró en un metaanálisis realizado en estudio francés de pacientes hospitalizados con EII y controles, pero si el incremento de riesgo de enfermedad coronaria e isquemia mesentérica. El riesgo de enfermedad arterial también requiere establecer la presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad, diabetes y dislipidemia⁴.

Fisiopatología

La patogenia del TEV es multifactorial y no del todo comprendida. La trombosis se origina del



Figura 1: paciente de 53 años, quien debutó con enfermedad de Crohn ileal y trombosis arterial. Fuente: foto de paciente de la autora, Servicio Gastroenterología Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas.

desbalance entre los sistemas protrombóticos y antitrombóticos como consecuencia de procesos aislados o múltiples descrito en 1856 por Rudolf Virchow, con la triada que lleva su nombre, (figura 2) siendo los más comunes: estasis vascular, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Múltiples factores ambientales y genéticos han sido involucrados en el desarrollo de trombosis: cirugía, inmovilización prolongada, inflamación, edad avanzada, deshidratación, esteroides, anticonceptivos orales, vía venosa central. Además, se añade la trombofilia asociada a EII.

Se considera que la inflamación tiene un papel importante en el desarrollo de trombosis. Los factores protrombóticos, que incluyen reactantes de fase aguda están elevados en el plasma, con disminución de la actividad fibrinolítica, segundo factor riesgoso de la inflamación²⁰. El tercero, los marcadores sanguíneos de daño endotelial, (factor de Von Willebrand, receptor de proteína C endotelial y trombomodulina) están aumentados en esta patología²¹. El resultado es que los factores protrombóticos prevalecen en el medio. Está en discusión si la vasculopatía en EII es causa o resultado de la inflamación intestinal^{20,21}. Finalmente, la inflamación produce disfunción plaquetaria cuantitativa y cualitativa que contribuye al estado trombofílico. Durante la actividad de la enfermedad hay tendencia a formar aglomerado de plaquetas, aumentando el riesgo

de trombosis²². Han sido reportadas trombofilias hereditarias hasta en 1/3 de pacientes con EII, con mutaciones en Factor V Leiden y G20210A^{23,24}. Sin embargo, ha habido diferencias significativas en la presencia de estas mutaciones entre los estudios, ya sea por variaciones geográficas o por muestras pequeñas^{23,24}. Siendo así, por ahora no están recomendadas en las guías actuales hacer estas pruebas de rutina en pacientes con EII.

Factores de riesgo de complicaciones tromboembólicas en EII

Actividad de la enfermedad

El riesgo de TEV se incrementa con la gravedad de la enfermedad, siendo en EC la lesión limitada a colon y la extensión del 79% de la superficie intestinal; en CU la lesión extensa (pancolitis)¹⁵ y los brotes de actividad graves⁸. Estos conllevan más probabilidad, aún sin evidencia de factores desencadenantes^{8,15}. En embarazadas que tuvieron brotes de actividad se observó mayor oportunidad de desarrollar TEV²⁵.

Medicación

Los aminosalicilatos (mesalazina y sulfasalazina) utilizados en CU han mostrado inhibir la activación plaquetaria espontánea e inducida por trombina²⁶. Los inmunomoduladores como la azatioprina y 6-mercaptopurina reducen la agregación plaquetaria *in vitro*, aunque se necesitan más estudios en población con EII²⁷.

El uso de esteroides para inducir la remisión de la EII incrementa el fibrinógeno plasmático, disminuye la actividad del plasminógeno y produce menos prostaciclina, lo cual aumenta el riesgo de trombosis²⁸. El recibirlos previo a la hospitalización ha sido identificado como predictor independiente de TEV tanto en EC como en CU, aumentando su incidencia¹³. En el metaanálisis de Sarlos *et al*,²⁹ compararon el riesgo de TEV durante tratamiento con esteroides y anti-TNF. En 8 publicaciones que agruparon 58.518 pacientes, hubo 3.260 eventos de tromboembolismo, en los cuales los

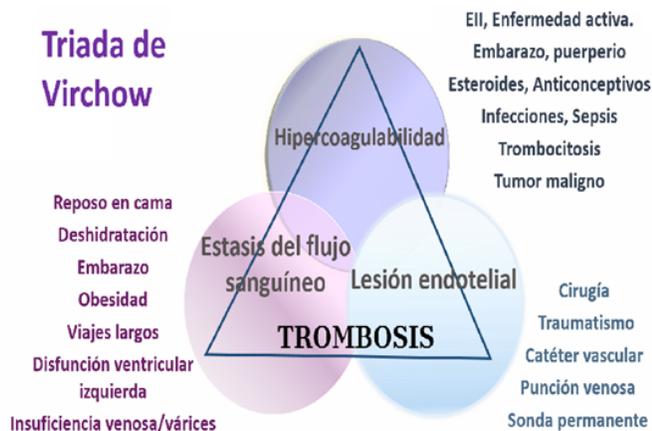


Figura 2: Triada de Virchow. Fuente: <https://www.emergency-live.com/>. Modificado por la autora.



esteroides sistémicos se asociaron con una tasa significativamente mayor de TEV en comparación con los pacientes con EII que no los recibieron (OR: 2.202, IC: 1.698-2.856, $p < 0,001$). En contraste, en un estudio retrospectivo que incluyó 15.100 pacientes con EII, Higinis *et al.*³⁰ identificaron 335 casos de TEV en el lapso de 2003-2009. Las tasas absolutas en 12 meses fueron de 2,25% (296 de 13.165), 0,44% (2 de 452) y 2,49% (3 de 1.483) para pacientes expuestos sólo a esteroides, sólo a biológicos y a combinación de esteroides y biológicos, respectivamente³⁰. Los pacientes tratados con agentes anti-TNF mostraron una disminución del riesgo de TEV de 5 veces comparada con tratamiento con esteroides³¹. En estudio de casos y controles anidados (*nested case-control study*)³² se reporta que los pacientes con EC y enfermedad cerebrovascular arterial habían recibido esteroides en los 3 meses precedentes a diferencia de los pacientes que quienes no lo habían presentado (OR ajustada 1,71, IC 95% 1,34 - 2,19). Es de notar que los esteroides son usados en relación con la actividad de la enfermedad y es sabido que este factor es considerado de riesgo para eventos arteriales. Así que la relación causal no puede ser completamente establecida.

Recientemente, los inhibidores de pequeñas moléculas se han establecido como tratamiento en EII. Tofacitinib, inhibidor JAK 1 y 3 es usado en el tratamiento de CU moderada a severa³³.

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos de América (USA) y la agencia reguladora de Medicinas y Salud de Gran Bretaña, emitieron una alerta sobre las dosis de 10 mg dos veces al día en pacientes con CU, que puede incrementar el riesgo de TEV^{34,35}. Análisis post hoc mostraron que los pacientes que presentaron esta complicación mientras consumieron el medicamento tenían riesgos adicionales para TEV³⁶. Posteriormente se han publicado artículos con resultados que contradicen estos datos, por lo que se necesitan nuevos estudios para definir esta controversia³⁷. La recomendación actual es la de mantener dosis de 10 mg dos veces al día por un máximo de tres meses (para inducción o remisión) con disminución a 5 mg dos veces al día tan pronto como sea posible³⁸.

Hospitalización

Grainge *et al.*⁸ presentan en un estudio que la hospitalización, independiente de la extensión de la enfermedad, ocasiona mayor riesgo de TEV, similar a lo publicado por Nguyen *et al.*¹³ en revisión nacional en USA donde pacientes con EII hospitalizados tuvieron mayor tasa de TEV y de mortalidad⁸ asociada a esta complicación en comparación con pacientes hospitalizadas sin EII. El riesgo se mantiene alto incluso si el paciente está en remisión⁸. La inmovilidad, colocación de catéter para alimentación parenteral, pérdida de fluidos por diarrea, hipoalbuminemia, comorbilidades, cirugías, hospitalización prolongada, entre otras variables, pueden incrementar el riesgo de TEV durante la hospitalización²².

Egreso de hospitalización

Datos sobre la etiología del TEV además de las causas quirúrgicas es limitado. Faye *et al.*³⁹ realizaron una revisión en *Nationwide Readmissions Database* en USA del 2010 al 2014 identificando factores de riesgo asociado con readmisiones al hospital por TEV en pacientes con EII. Analizaron 872.122 admisiones reportando 1160 reingresos por TEV, siendo más del 90% de ellos en los 60 días posteriores al egreso, encontrando como factores asociados: TEV previo, hospitalización prolongada, comorbilidades, haber sido sometido a sigmoidoscopia flexible o colonoscopia al ingreso, ser mayores de 18 años, infección por *Clostridium difficile* en la admisión y egreso a una casa de cuidados. Se requieren más estudios para evaluar el beneficio potencial de extender la anticoagulación profiláctica al egreso para minimizar los riesgos. También en 2020, Cohen *et al.*⁴⁰ publicaron un análisis retrospectivo de 5 años (2009-2014) usando los datos de egreso del *National Inpatient Sample*, (USA) identificando los pacientes con y sin EII. Reportan que la prevalencia de trombosis fue significativamente mayor en EII (1,52 vs 4,54% $p < 0,0001$). Los pacientes con EII y trombosis eran de mayor edad, caucásicos con más frecuencia que los EII sin trombosis ($p < 0,001$ en cada renglón). La trombosis se presentó 2 veces más frecuente en la vena



mesentérica. Los factores de riesgo de trombosis incluyeron cirugía, puertos venosos o vía venosa central, malignidad, deshidratación, desnutrición y uso de esteroides. Quienes presentaron trombosis tenían enfermedad más grave, (1,42 vs 0,96; mortalidad 3,8 vs 1,5%, todos con una $p < 0,0001$)⁴⁰. La raza asiática fue un factor de protección ($p < 0,0001$). En un artículo más reciente, Harvey *et al.*⁴⁰ revisaron los datos de 201.779 admisiones en 101.966 pacientes con EII para cirugía electiva o de emergencia y chequearon los reingresos por TEV en los 90 días subsiguientes al egreso. La tasa de TEV fue de 17,2 por 1.000 pacientes/año y de 36,9 en los ingresados para cirugía de emergencia⁴¹. El TEV se asoció con sexo masculino, edad entre 49-60 años, hospitalización prolongada mayor de 10 días, más de 2 ingresos en los 3 meses previos, colitis ulcerosa e ingreso de emergencia incluyendo cirugía, comparado con cirugía electiva.

Embarazo y post parto

TEV es una causa importante de mortalidad materna en países desarrollados⁴² con incremento de 4-6 veces el riesgo de presentarlo en comparación con mujeres no embarazadas. Los cambios fisiológicos durante el embarazo incluyen alteraciones del flujo sanguíneo venoso, obstrucción mecánica por el útero grávido y lesiones vasculares que persisten hasta posterior a 12 semanas de postparto⁴³. Las embarazadas con EII están aún en mayor riesgo de TEV en esos mismos lapsos, como muestra un estudio danés⁴⁴ donde incluyeron aproximadamente 2 millones de partos desde 1980 al 2013, mostrando un riesgo relativo de estas pacientes de presentar dicha complicación durante el embarazo, siendo casi el doble en comparación con embarazadas sin EII. En un subgrupo de análisis, el riesgo de TEV fue mayor en CU comparado con EC tanto en el embarazo como en el post parto (RR = 2,13; IC 95%: 1,66-2,73 and RR= 2,61; IC: 1,84-3,69, respectivamente)⁴⁴.

En cohorte de embarazadas portadoras de EII en Estados Unidos, Reino Unido, Australia, Dinamarca y Suecia²⁵, reportan que el riesgo de desarrollar TEV es 4 o 5 veces más frecuente que en las no embarazadas. Además, EII es considerado como factor de riesgo independiente para TEV. Dado

que el embarazo en sí mismo es un estado de hipercoagulabilidad, la combinación de EII y embarazo intensifica los riesgos para TEV, y concluyen que el TEV se observa en la embarazada con EII 10 veces más que en la no embarazada sin EII²⁵.

Cirugía

La cirugía es una condición reconocida como factor de riesgo para TEV, presentando la colorrectal incidencia particularmente elevada⁴⁵. Incluso recibiendo tromboprolifaxis, hay reportes del 9% de los pacientes con TEV⁴⁶. En los pacientes con EII, la cirugía colorrectal muestra un mayor riesgo de TEV, como señala Kim *et al.*⁴⁷ quien comparó este procedimiento de cualquier tipo contra cirugía relacionada con EII y diferentes fases de la enfermedad, hospitalización y cirugía. El riesgo general de pacientes con EII comparado con la población general fue mayor (HR 2,10; IC 95% 1,70- 2,61). El riesgo de TEV durante brotes en no hospitalizados fue también elevado (HR 2,86; IC 95% 1,70- 4,80)⁴⁷. El riesgo fue significativamente elevado durante la hospitalización sin actividad de la enfermedad (HR 12,97; IC 8,68-19,39) y con actividad de la enfermedad mayor aún (HR: 19,36; IC: 9,59-30,07). Los niveles de riesgo mayores se presentaron en pacientes sometidos a cirugía, sobre todo en la relacionada con la EII (HR: 40,81; IC 95% 10,16- 163,92).

Cuando se compara cirugía en pacientes con EII y pacientes con cirugía por malignidad colorrectal⁴⁸ se observó que los pacientes con EII tuvieron más riesgo de presentar TEV durante la hospitalización y en el post operatorio después del egreso que los pacientes con enfermedades malignas, razón por la cual se pudiera proponer tromboprolifaxis extendida.

Comparando los pacientes con EII, los portadores de CU son los de mayor riesgo de TEV. Alatri *et al.* reportaron que en ellos la cirugía relacionada con EII, la CU era un factor independiente predictor de TEV, no así para pacientes con EC⁴⁹. Igual conclusión presenta un metaanálisis presentado por McKechnie *et al.*⁵⁰.



En relación con el TEV posterior al egreso de hospitalización, estudios retrospectivos con pacientes con EII sometidos a cirugía abdominal mostraron que el mayor riesgo de TEV se presentó las dos primeras semanas posteriores al alta, tiempo en el que ocurrieron el 61% de los eventos⁵¹. Al igual que durante la hospitalización, la tendencia sigue siendo mayor en pacientes con CU mas no en EC^{52,53}.

Recurrencia de TEV

EII representa un factor de riesgo independiente para la recurrencia de TEV^{9,16,31,40}. Después de presentar el primer episodio de TEV no provocado tienen el 33% de probabilidades de presentar un segundo episodio en los 5 años siguientes, comparado con el 21% en pacientes sin EII¹⁶. Datos similares han sido reportados por Bollen *et al*,⁹ mostrando, además, que la recurrencia de trombosis arterial se observa en un número también alto (17%)^{31,40}.

Infección por *Clostridioides difficile*

EII es un factor de riesgo para el desarrollo de infección por esta bacteria. En estudio retrospectivo nacional de pacientes hospitalizados en USA reportaron que la tasa de TEV fue dos veces mayor en pacientes hospitalizados con EII e infección por *C. difficile* con los que no la habían presentado. (OR ajustada: 1,7)⁵⁴ y Faye *et al*.³⁹ encontraron que esta infección era un factor de riesgo independiente para la recurrencia de TEV en pacientes con EII en un lapso de 2 meses posterior a su egreso hospitalario.

Factores no específicos

Las comorbilidades asociadas a EII son protrombóticas por sí mismas y son factores independientes para TEV, como son: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica, obesidad, enfermedad de Behçet, cirrosis o diabetes mellitus⁵⁵. Los niveles bajos de albúmina pueden reflejar gran pérdida de proteínas por el intestino, y particularmente proteínas antitrombóticas, como la antitrombina.

Niveles altos de lipoproteínas, factor independiente de riesgo para tromboembolismo, se han encontrado en pacientes con EC⁵⁵. Los anticuerpos anticardiolipinas están incrementados en pacientes con EII y se han relacionado con trombosis arterial y venosa.

Los viajes largos con permanencia sentado son factor de riesgo para TEV. Como fue resumido por Byard⁵⁶: los viajes en avión de más de 8 horas se asocian con incremento de 2-4 veces el riesgo de TEV en individuos que tienen factores de riesgo subyacentes. Es importante recalcar que el impacto letal de tromboembolismo pulmonar se incrementa con vuelos de más de 16 horas de duración⁵⁶.

TEV y trombosis arterial provocada puede ocurrir por hiperhomocisteinemia por déficit de vitaminas B12, B6, folato o por anomalías genéticas hereditarias⁵⁷. En un metaanálisis, los niveles de homocisteína plasmáticas fueron mayores en pacientes con EII comparados con los controles. Sin embargo, en este estudio el riesgo de hiperhomocisteinemia no fue mayor en pacientes con EII con tromboembolismo⁵⁷.

Profilaxis de TEV en EII

Controlar la actividad de la enfermedad es el primer objetivo para prevenir eventos tromboembólicos en EII y reducir la recurrencia de TEV⁵⁸. En prevención primaria hay que mencionar la educación del paciente sobre los riesgos de presentar síntomas de complicaciones tromboembólicas, como manifestación extraintestinal de la enfermedad; modificar o minimizar factores de riesgo (tabaquismo, anticonceptivos orales, terapia de reemplazo hormonal, uso de esteroides, viajes prolongados⁵⁶, establecer factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes, dislipidemia, obesidad, historia familiar positiva).

Son importantes medidas como mantener una hidratación adecuada, suplementar vitamina B6 y B12 para disminuir niveles de homocisteína y movilización temprana post cirugía, reducir las cirugías de emergencia, usar anestesia por períodos lo más breve posible, corregir coagulopatías y/o



anemia previos a cirugía, mejorar condiciones nutricionales y evitar esteroides previos al acto quirúrgico⁵⁸. Presencia de catéteres venosos centrales, inactividad, causas hereditarias de trombofilia son factores de riesgo a considerar⁵⁸.

Utilizar medias compresivas o dispositivos neumáticos con compresión intermitente han sido incluidos como práctica para prevención de TEV a pesar de que no hay investigaciones demostradas que utilizándolos disminuye su riesgo²². Esta herramienta puede ser utilizada en pacientes con sangrado profuso vía rectal en los que la anticoagulación esté contraindicada.

Tromboprofilaxis intrahospitalaria

A pesar de la creciente evidencia sobre el riesgo de TEV en pacientes con EII, aún hay reservas para el inicio de tromboprofilaxis sobre todo en pacientes con enfermedad quiescente o cuando hay sangrado rectal. Entender claramente los factores de riesgo para TEV es básico para identificar los pacientes que están en riesgo que se beneficiarán de tromboprofilaxis⁵⁹. El riesgo individual para ello depende de factores intrínsecos, específicos para cada paciente (no provocados: factores genéticos, edad, índice de masa corporal) o adquiridos por su contexto o situación (provocados: hospitalización, cáncer, embarazo, cirugía)⁶⁰. De manera adicional, estos factores pueden ser transitorios (ejemplo: cirugía) o persistentes (síndromes antifosfolípidos), lo cual puede ser factor importante para tratamiento y decisiones. Si el evento trombótico fue provocado por un factor transitorio (cirugía) el riesgo de recurrencia del TEV es bajo después de culminar la terapia y no es aconsejable la anticoagulación a largo plazo⁶¹. Si el riesgo es persistente, como cáncer, el riesgo de recurrencia es alto mientras persista, debiendo mantenerse la anticoagulación⁶².

La profilaxis con anticoagulantes durante la hospitalización disminuye del 50-70% la rata de TEV en pacientes no portadores de EII, comparado con grupo placebo^{63,64}. El objetivo primario de la profilaxis farmacológica es prevenir el TEP lo que, en la unidad de terapia intensiva y pacientes quirúrgicos, se asocia con reducción de la

mortalidad^{65,66}. De acuerdo con las guías actuales en la prevención de TEV en la hospitalización, los pacientes con EII deben recibir tromboprofilaxis farmacológica durante el lapso que permanezcan ingresados, independientemente de la causa, incluso cuando la enfermedad intestinal se encuentre en remisión⁸. Además, ha sido reportado que si esto se cumple, la TVP ocurre menos frecuente posterior al egreso^{5,67-69}.

A pesar del reconocimiento de lo necesario de la tromboprofilaxis farmacológica, estudios recientes evidencian que el riesgo de sangrado con anticoagulantes para tromboprofilaxis ocasiona que se les niegue este beneficio a algunos grupos de pacientes⁷⁰.

En ausencia de contraindicaciones, la administración de heparina de bajo peso molecular (HBPM- mayor inhibición selectiva del factor Xa en comparación con la trombina), heparina no fraccionada (inhibidor de trombina y factor Xa) o fondaparinux (inhibidor específico del factor Xa) en los pacientes hospitalizados son el cuidado estándar en el mundo⁷¹. Los estudios realizados han indicado que la HBPM y fondaparinux son más efectivas que la heparina no fraccionada. La trombocitopenia inducida por heparina no fraccionada, el TEP y los sangrados severos se han reducido con la HBPM siendo otra ventaja que se administra una sola dosis al día⁷¹. Fondaparinux se ha encontrado asociada a menor mortalidad, TEP, TEV y ratas de sangrado severo en los estudios de comparación indirecta con HBPM⁷². Para prevención de TEV en pacientes hospitalizados, los anticoagulantes orales de acción directa (DOACs) no han probado beneficio terapéutico sobre la HBPM⁷³⁻⁷⁵. Las guías de recomendación⁶⁷ en pacientes ambulatorios, no sugieren la tromboprofilaxis en el paciente con brote de actividad moderada a severa, excepto cuando haya tenido previamente episodio de TEV.

La duración de la anticoagulación es otro punto importante por la alta frecuencia de recurrencia de TEV en pacientes con EII. El tiempo de tratamiento posterior al inicio está entre los 3 meses y extendida a veces de por vida, según sea el caso individual. En el caso que el evento trombótico se haya presentado durante un período de actividad de la



enfermedad, la anticoagulación se debe mantener al menos hasta que haya una remisión clínica comprobada⁷⁶.

Los datos no están claros en relación con la trombotoprolifaxis extendida⁷⁷. El riesgo está explicado en pacientes sometidos a cirugía colorrectal, no así con otros factores. Tampoco hay estudios controlados aleatorizados analizando la evolución y beneficios de trombotoprolifaxis prolongada. Se ha reportado que pacientes con EII y cirugía pélvica o abdominal tienen más probabilidades de tener TEV. Sin embargo, después de evaluar 37 estudios retrospectivos y uno con casos-control, concluyeron que falta evidencia para indicar trombotoprolifaxis extendida en pacientes con EII sometidos a cirugía colorrectal⁵⁰.

Las guías actuales de manejo de TEV en el embarazo usualmente identifican historia previa de TEV y/o trombofilia como factor de riesgo independiente y recomiendan anticoagulación profiláctica^{78,79}. Sin embargo, la inclusión de EII como factor de riesgo no es consistente. Las guías del *American College of Chest Physicians (ACCP)*⁸⁰ y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos,⁸¹ EII no es considerado factor de riesgo para TEV. En la guía del *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*⁸², EII es considerado como factor de riesgo intermedio e indican profilaxis prenatal con HBPM y para el post parto al menos 10 días de profilaxis con igual medicamento^{83,84}.

En la guía de la Sociedad de obstetras y ginecólogos de Canadá, la trombotoprolifaxis para TEV durante el embarazo es determinada por la presencia de múltiples factores clínicos o relacionadas con predisponentes con un riesgo absoluto de 1%⁸³, siendo específicamente el de EII de 0,3 a 0,5%, y es uno de los muchos factores a considerar trombotoprolifaxis preparto en una mujer admitida para permanecer en reposo. Si hay algún otro riesgo en el post parto en la paciente con EII también se indica trombotoprolifaxis, en ambas circunstancias con HBPM⁸². Igualmente se indica si está planificada una cesárea⁵.

Riesgo de sangrado en pacientes con EII

La anticoagulación ha sido usada como tratamiento de la CU con la heparina jugando papel predominante para revertir la disfunción endotelial⁸⁵. La explicación a esta indicación se basa en la asociación entre la EII y vasculitis como proceso inicial de la ulceración mucosa, la presencia de anticuerpos contra células endoteliales que sugieren alteración vascular, la disminución de la fibrinólisis e infarto del tejido. La heparina interfiere con el reclutamiento de leucocitos a las células endoteliales y su migración a la mucosa colónica. Además, antagoniza con el factor activador de plaquetas, mediador de prostaglandinas, que está elevado en la EII⁸⁵.

Gaffney *et al.*⁸⁶ identificaron en un paciente que no había respondido a tratamiento con esteroides y sulfasalazina y a quien debieron indicar heparina por TEV que dejó de sangrar por vía rectal posterior a la anticoagulación, por lo que repitieron la experiencia posteriormente y 16 de 17 pacientes respondieron al tratamiento, sin presentar complicaciones de sangrado, dadas sus propiedades antiinflamatorias, como fue mencionado en párrafo anterior⁸⁵. Otros autores reprodujeron la prueba con resultados similares⁸⁶⁻⁹⁰. En relación al sangrado como complicación de la anticoagulación, ha sido revisada^{12,91} mostrando que la trombotoprolifaxis farmacológica en pacientes con EII, aún en quienes ingresaron con sangrado rectal, no exacerbó la rectorragia. La profilaxis fue segura y la caída de las cifras de hemoglobina durante la hospitalización no fue diferente a la que se observó en pacientes sin anticoagulación.

La mayoría de los gastroenterólogos que tienen a su cuidado pacientes con EII se sienten cómodos ofreciendo anticoagulación preventiva durante hospitalización, incluso en presencia de sangrado rectal, pero el 15% de los que tienen menos experiencia consideran que el sangrado rectal es una contraindicación para la profilaxis farmacológica⁹²⁻⁹⁴. En un metaanálisis realizado por Ra *et al.* en pacientes hospitalizados con EII en actividad, la presencia de sangrado rectal en la admisión se asoció con cerca de 50%



menos probabilidad de recibir profilaxis para TEV⁹¹. Tromboprofilaxis durante la hospitalización y en el post operatorio se vio que era segura pues el riesgo de sangrado no fue mayor que en no anticoagulados. Resultado similar comunican Kaddourah *et al.*¹² en un estudio más reciente, mostrando que los niveles de hemoglobina en el período de hospitalización no fueron diferentes de la disminución que presentaron los pacientes sin tromboprofilaxis.

Se ha reportado gran variabilidad en la profilaxis de TEV según el Departamento que admita al paciente en hospitalización, siendo más frecuente en los de Cirugía⁹⁵. Gastroenterólogos y no gastroenterólogos de los Departamentos de medicina se sienten menos confortables indicado farmacoprofilaxis para TEV en pacientes con sangrado, incluso en los que no presentan repercusión hemodinámica⁸⁵.

Conclusiones:

El riesgo de TEV en pacientes con EII es mayor que en la población general, siendo mayor en crisis de actividad, hospitalización y cirugía. La tromboprofilaxis farmacológica se recomienda en todo paciente hospitalizado, independiente de la causa y de la actividad de la enfermedad, y debe ser instaurada de manera rutinaria y considerarla en las normas de mejores prácticas.

Abreviaturas

CU: Colitis Ulcerosa. EC: Enfermedad de Crohn. EII: Enfermedad inflamatoria intestinal. TEP: embolismo pulmonar. HR: Hazard ratio. HBPM: Heparina de bajo peso molecular. IC: intervalo de confianza. RR: riesgo relativo. TEV: Tromboembolismo venoso. TVP: trombosis venosa profunda. USA: Estados Unidos de América.

Referencias:

1. Ortel T, Neumann I, Ajeno W, Beyth R, Clark N, Cuker A, *et al.* American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *blood advances*. 2020; 4(19): 4693-4738.
2. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 14; 20(38): 13863-13878.
3. Graef V, Baggenstoss AH, Sauer WG, Spittel JA Jr. Venous thrombosis in non-specific ulcerative colitis. A necropsy study. *Arch Intern Med* 1965; 117(3): 377-382
4. Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: A metanalysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014;8(6):469-479.
5. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GR *et al.* Consensus Statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146(3):835-848.e6.
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85(3):430 - 434. 6
7. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin D, Ullman TA, Pedersen L *et al.* Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut*. 2011; 60 (7):937-943.
8. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375(9715):657-663.
9. Bollen L, Vande Casteele N, Ballet V, van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Thromboembolism as an important complication of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016; 28 (1): 1-7
10. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2020; 26(12): 1231-1241
11. Fornaro R, Caristo G, Stratta E, Caratto M, Caratto E, Giovinazzo D, *et al.* Thrombotic complications in inflammatory bowel diseases. *G Chir* 2019; 40 (1): 14-19.



12. Kaddouraha O, Numanb L, Jeepalyamb S, Abughanimehb O, Abu Ghanimehc M, Abuamra K. Venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease flare-ups. *Annals of Gastroenterology* 2019; 32(6): 578-583
13. Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(9):2272–2280.
14. Purnak T, Yuksel O. Overview of venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(5):1195–1
15. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (1):97–1
16. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, *et al.* Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010; 139(3):779–787, 787.e1
17. Kirchgessner J, Beaugerie L, Carrat F, Andersen NN, Jess T, Schwarzinger M *et al.* Increased risk of acute arterial events in young patients and severely active IBD: a nationwide French cohort study. *Gut* 2018; 67(7):1261–1268
18. Lin TY, Chen YG, Lin CL, Huang WS, Kao CH. Inflammatory Bowel Disease Increases the Risk of Peripheral Arterial Disease: A Nationwide Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(52): e2381
19. Xiao Z, Pei Z, Yuan M, Li X, Chen S, Xu L. Risk of Stroke in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015; 24(12):2774–2780
20. Boehme MW, Autschbach F, Zuna I, Scherbaum WA, Stange E, Raeth U, *et al.* Elevated serum levels and reduced immunohistochemical expression of thrombomodulin in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;113(1):107–117.
21. Meucci G, Pareti F, Vecchi M, Saibeni S, Bressi C, de Franchis R. Serum von Willebrand factor levels in patients with inflammatory bowel disease are related to systemic inflammation. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(3):287–290.
22. Harindranath S, Varghese J, Afzalpurkar S, Giri S. Standard and Extended Thromboprophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology.* 2023;13(2):133-141
23. Turri D, Rosselli M, Simioni P, Tormene D, Grimaudo S, Martorana G, *et al.* Factor V Leiden and prothrombin gene mutation in inflammatory bowel disease in a Mediterranean area. *Dig Liver Dis* 2001; 33(7):559–562.
24. Larsen TB, Nielsen JN, Fredholm L, Brandslund I, Munkholm P, Hey H. Hyperhomocysteinemia, coagulation pathway activation and thrombophilia in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37(1):62–67.
25. Kim YH, Pfaller B, Marson A, Yim HW, Huang V, Ito S. The risk of venous thromboembolism in women with inflammatory bowel disease during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and metaanalysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(38):e17309.
26. Carty E, MacEy M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14(9): 1169-1179
27. Thomas G, Skrinska VA, Lucas FV. The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. *Thromb Res* 1986; 44 (6): 859-866
28. Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ. Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994;70(830):863–870.
29. Sarlos P, Szemes K, Hegyi P, Garami A, Szabo I, Illes A, *et al.* Steroid but not Biological Therapy Elevates the risk of Venous Thromboembolic Events in Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *J Crohns Colitis* 2018; 12(4): 489-498
30. Higgins PDR, Skup M, Mulani PM, Lin J, Chao J. Increased risk of venous thromboembolic events with corticosteroid vs biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13(2): 316–321.
31. deFonseka AM, Tuskey A, Conaway MR, Behm BW. Antitumor Necrosis Factor- Therapy Is Associated with Reduced Risk of Thromboembolic Events in Hospitalized Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(7): 578-583
32. Andersohn F, Waring M, Garbe, E. Risk of ischemic stroke in patients with Crohn's disease: a population-based nested case-control study. *Inflamm. Bowel Dis.* 2010; 16(8): 1387–1392.
33. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2017; 376(18):1723-1736.
34. Communication, FDS FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR); FDA Drug Safety Communication 2019. [cited 20 February 2021]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/>
35. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Tofacitinib (Xeljanz): new measures to minimize risk of venous thromboembolism and of serious and fatal infections. [Accessed November 3, 2021]. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/>



- tofacitinib-xeljanz-new-measures-to-minimise-risk-of-venous-thromboembolism-and-of-serious-and-fatal-infections
36. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, *et al.* Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50 (10):1068–1076
 37. Prasanna Misra D, Pande G, Agarwal V, Cardiovascular risks associated with Janus kinase inhibitors: peering outside the black box. *Clin Rheumatol.* 2023 Feb;42(2):621-632.
 38. Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, *et al.* Safety of Tofacitinib in a Real-World Cohort of Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19 (8): 1592-1601.e3
 39. Faye AS, Wen T, Ananthakrishnan AN, Lichtiger S, Gilaad GK, Friedman AM *et al.* Acute venous thromboembolism risk highest within 60 days after discharge from the hospital in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18(5):1133–1141.e3.
 40. Cohen J, Comer DM, Yabes J, Ragnil M. Inflammatory Bowel Disease and Thrombosis: A National Inpatient Sample Study. *TH Open* 2020;4 (1): e51–e58.
 41. Harvey P, Coupland B, Mytton J, De Silva S Trudgill N. Venous Thromboembolism Following Discharge from Hospital in Patients Admitted for Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2022;17(2):103-110.
 42. Farmakis IT, Barco S, Hobohm L, Braekkan SK, Connor JM, Giannakoulas G *et al.* Maternal mortality related to pulmonary embolism in the United States, 2003–2020. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023; 5(1):100754
 43. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2011; 117(3): 691-703
 44. Hansen AT, Erichsen R, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Inflammatory bowel disease and venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2017; 15(4): 702-708
 45. Fleming F, Gaertner W, Ternent CA, Finlayson E, Herzig D, Paquette IM, *et al.* The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guideline for the Prevention of Venous Thromboembolic Disease in Colorectal Surgery. *Dis Colon Rectum* 2018; 61 (1): 14-20
 46. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, *et al.* Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low-molecular weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001; 233(3): 438-444
 47. Kim TJ, Kong SM, Shin JB, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Kim YH. Risk of venous thromboembolism according to disease activity, hospitalization, or surgery in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2019; 13: S189-S190
 48. Alhassan N, Trepanier M, Sabapathy C, Chaudhury P, Liberman AS, Charlebois P, *et al.* Risk factors for post-discharge venous thromboembolism in patients undergoing colorectal resection: a NSQIP analysis. *Tech Coloproctol* 2018; 22(12):955-964
 49. Alatri A, Schoepfer A, Fournier N, Engelberger RP, Safroneeva E, Vavricka S, *et al.* Swiss IBD Cohort Study Group. Prevalence and risk factors for venous thromboembolic complications in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51 (10): 1200- 1205
 50. McKechnie T, Wang J, Springer JE, Gross PL, Forbes S, Eskicioglu C. Extended thromboprophylaxis following colorectal surgery in patients with inflammatory bowel disease: a comprehensive systematic clinical review. *Colorectal Dis* 2020; 22(6): 663–678.
 51. Benlice C, Holubar SD, Gorgun E, Stocchi L, Lipman JM, Kalady MF, *et al.* Extended Venous Thromboembolism Prophylaxis After Elective Surgery for IBD Patients: Nomogram Based Risk Assessment and Prediction from Nationwide Cohort. *Dis Colon Rectum* 2018; 61 (10): 1170-1179
 52. Wilson MZ, Connelly TM, Tinsley A, Hollenbeak CS, Koltun WA, Messaris E. Ulcerative Colitis Is Associated with an Increased Risk of Venous Thromboembolism in the Postoperative Period: The Results of a Matched Cohort Analysis. *Ann Surg* 2015; 261 (6): 1160-1166
 53. McCurdy JD, Kuenzig ME, Smith G, Spruin S, Murthy SK, Carrier M, *et al.* Risk of Venous Thromboembolism After Hospital Discharge in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26 (11): 1761-1768
 54. Anderson A, Click B, Ramos-Rivers C, Cheng D, Babichenko D, Koutroubakis IE, *et al.* Lasting Impact of Clostridium difficile Infection in Inflammatory Bowel Disease: A Propensity Score Matched Analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23 (12): 2180-2188
 55. Stadnicki A, Stadnicka I. Venous and arterial thromboembolism in patients with inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2021; 27(40): 6757-6774.
 56. Byard RW. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and long-distance flights. *Forensic Sci Med Pathol* 2019; 15 (1): 122-124

57. Oussalah A, Guéant JL, Peyrin-Biroulet L. Meta-analysis: hyperhomocysteinaemia in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1173-1184
58. Wallaert JB, De Martino RR, Marsicovetere PS, Goodney PP, Finlayson SRG, Murray JJ *et al*. Venous thromboembolism after surgery for inflammatory bowel disease: Are there modifiable risk factors? Data from ACS NSQIP. *Dis Colon Rectum* 2012;55(11):1138-1144.
59. Ghadeer K, Dawwas GK, Cuker A, Schaubel DE, Lewis JD. Effectiveness and safety of prophylactic anticoagulation among hospitalized patients with inflammatory bowel Disease. *Bloodadvances* 2024;8(5):1272-1280
60. Kearon C, Ageno W, Cannegieter S, Cosmi B, Geersing G, Kyrle P. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (7): 1480-1483
61. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci A, Macura A, Pengo V, *et al*. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (19): 1710-1716.
62. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98(6): 1247-1251
63. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110 (7); 874-879.
64. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, *et al*. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (11): 793-800
65. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. *N Engl J Med* 1988;318 (18):1162-1173
66. Lilly CM, Liu X, Badawi O, Franey CS, Zuckerman IH. Thrombosis prophylaxis and mortality risk among critically ill adults. *Chest* 2014, 146 (1); 51-57
67. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Khan S, Beyer-Westendorf J, Spencer FA *et al*. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018; 2(22): 3198-3225
68. Olivera PA, Zuily S, Kotze PG, Regnault V, Al Awadhi S, Bossuyt P *et al*. international consensus on the prevention of venous and arterial thrombotic events in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18(12):857-873.
69. Ananthkrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, Cheng S, Cai T, Scoville E, *et al*. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12(11):1905-1910.
70. Novo-Veleiro I, Alvela-Suárez L, Costa-Grille A, Suárez-Dono J, Ferrón-Vidan F, Pose-Reino A. Compliance with current VTE prophylaxis guidelines and risk factors linked to complications of VTE prophylaxis in medical inpatients: A prospective cohort study in a Spanish internal medicine department. *BMJ Open* 2018, 8 (5):e21288
71. Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low-molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4 (4): CD007557.
72. Kumar A, Talwar A, Farley JF, Muzumdar J, Schommer JC, Balkrishnan R *et al*. Fondaparinux sodium compared with low-molecular-weight heparins for perioperative surgical thromboprophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(10): e012184.
73. Goldhaber SZ, Leizorovicz A, Kakkar AK, Haas SK, Merli G, Knabb RM, *et al*. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011;365(23): 2167-2177.
74. Riva N, Ageno W. Direct oral anticoagulants for unusual-site venous thromboembolism. *Res Pract Thromb Haemost* 2021; 5 (2) :265-277.
75. Neumann I, Izcovich A, Zhang Y, Rada G, Kahn SR, Spencer F *et al*. DOACs vs LMWHs in hospitalized medical patients: a systematic review and meta-analysis that informed 2018 ASH guidelines. *Blood Adv* 2020;4(7):1512-1517.
76. Nguyen GC, Bernstein CN. Duration of anticoagulation for the management of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: a decision analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108 (9): 1486-1495
77. Harindranath S, Varghese J, Afzalpurkar S, Giri S. Standard and Extended Thromboprophylaxis in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2023;13(2):133-141
78. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, Green-Top Guideline N° 37a. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf> Updated April 2015. Assessed November 10, 2017.
79. Abbasi N, Balayla J, Laporta DP, *et al*. Trends, risk



- factors and mortality among women with venous thromboembolism during labour and delivery: a population-based study of 8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:275–84
80. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e691S–736S
81. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):844s–86s.
82. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium, GreenTop Guideline No. 37a. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>. Updated April 2015. Assessed November 10, 2017.
83. Chan WS, Rey E, Kent NE, Corbett T, David M, Douglas MJ *et al.* Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36 (6) :527–53
84. Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart* 2010; 96 (11): 879–82
85. Korzenik JR. IBD: A Vascular Disorder? The Case for Heparin Therapy. 1997; 3(2): 87-94
86. Gaffney PR, Doyle CT, Gaffney A, Hogan J, Hayes DP, Annis P. Paradoxical response to heparin in 10 patients with 8 ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (2) :220–3
87. Evans RC, Wong VS, Morris AI, Rhodes JM. Treatment of corticosteroid-resistant ulcerative colitis with heparin—a report 9 of 16 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11 (6) :1037–40
88. Folwaczny C, Wiebecke B, Loeschke K. Unfractionated heparin in the therapy of patients with highly active inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (6): 1551–5
89. Folwaczny C, Fricke H, Endres S, Hartmann G, Jochum M, Loeschke K. Anti-inflammatory properties of unfractionated heparin in patients with highly active ulcerative colitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (5): 911–2
90. Shen, J.; Ran, Z.H.; Tong, J.L.; Xiao, S.D. Meta-analysis: The utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007, 26 (5), 653–663
91. Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, Nguyen G. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2013;7(10):e479–e485.
92. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013 Jan;47(1):e1–6.)
93. Sam JJ, Bernstein CN, Razik R, Thanabalan R, Nguyen GC. Physicians' perceptions of risks and practices in venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013 Jan;58(1):46–52
94. Bafford AC, Cross RK. Risk of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease Extends beyond Hospitalization. *Inflamm Bowel Dis* 2020; 26(11) 1769–1770
95. Papa A, Papa V, Marzo M, Scaldaferri F, Sofo L, Rapaccini GL *et al.* Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Patients with IBD: A Trail Still Climbing. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21:1204–1213.

Enfermedad inflamatoria intestinal en el anciano: Aspectos fundamentales en 2024

William Otero-Regino MD¹, **Jairo Rodríguez-Criollo MD²**, **Hernando Marulanda-Fernandez MD MSc (ed)³**, **Juan Sebastián Frías-Ordoñez⁴**, **Vanessa López-Guerrero MD⁵**, **Lina Otero-Parra MD⁶**.

Resumen

El número de ancianos o adultos mayores con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), viene en aumento. Ese grupo etario, tiene características especiales que lo hacen vulnerable a complicaciones de la EII como la polifarmacia, las comorbilidades, la fragilidad y el deterioro cognitivo. En ellos, la EII conlleva mayor riesgo de cirugía y hospitalización. La elección del tratamiento en el adulto mayor, tiene como prioridad, procurar mejor calidad de vida, por lo cual la mejoría sintomática es un objetivo fundamental. En ancianos con CU leve a moderada la mesalazina es la mejor opción terapéutica por su adecuado perfil de seguridad y en casos de EII moderados a severos, posiblemente las mejores opciones terapéuticas son el vedolizumab y el ustekinumab, por su eficacia comprobada, así como también su favorable perfil de seguridad.

Palabras clave: Anciano, adulto mayor, envejecimiento, fragilidad, enfermedad inflamatoria intestinal, polifarmacia.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos entidades, la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn, (EC)^{1,2}. Son enfermedades mediadas inmunológicamente, consideradas autoinflamatorias y para algunos autores es erróneo considerarlas autoinmunes³. Recientemente se ha discutido que en estas entidades hay inflamación, mecanismos auto-inflamatorios (inflamomas) y también mecanismos de autoinmunidad desencadenados por estimulación inmunológica persistente por antígenos bacterianos, así como también de antígenos provenientes de la degradación de células intestinales, que inducen la formación de autoanticuerpos⁴. Esos tres mecanismos, inflamación, autoinflamatorios

Abstract

The number of elderly or older adults with inflammatory bowel disease (IBD) is increasing. This age group has special characteristics that make it vulnerable to complications of IBD such as polypharmacy, comorbidities, frailty and cognitive impairment. In them, IBD carries a higher risk of surgery and hospitalization. The priority of choosing treatment in the elderly is to seek a better quality of life, which is why symptomatic improvement is a fundamental objective. In the elderly with mild to moderate UC, mesalazine is the best therapeutic option due to its adequate safety profile and in moderate to severe cases of IBD, possibly the best therapeutic options are vedolizumab and ustekinumab, due to their proven efficacy, as well as their favorable safety profile.

Key words: Elderly, older adult, aging, fragility, inflammatory bowel disease, polypharmacy.

y autoinmunidad alteran la capa de moco y aumentan la permeabilidad intestinal, con lo cual se mantiene el círculo vicioso de inflamación intestinal⁴.

En el 2024, son consideradas multifactoriales, con síntomas intestinales y extraintestinales, asociados a inflamación crónica de la mucosa intestinal e incurables⁵. La CU produce inflamación de la mucosa, y en casos severos fibrosis de la submucosa y engrosamiento de la muscular⁶. Se extiende proximalmente desde el recto, afectado de manera continua la mucosa, con edema, eritema, erosiones y úlceras superficiales^{2,7}. Clínicamente se caracteriza por diarrea, dolor abdominal y sangrado de severidad variables^{7,8}. En casos graves, megacolon tóxico o colitis

¹Profesor Titular de medicina, Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Centro De Gastroenterología y Endoscopia, Bogotá Colombia. ²Gastroenterólogo, Centro De Gastroenterología y Endoscopia Bogotá, Colombia. ³Gastroenterólogo, Hospital Central de la Policía, Colombia. Centro de Gastroenterología y Endoscopia Bogotá, Colombia. ⁴Residente de gastroenterología Universidad Nacional de Colombia. ⁵Médico Geriatra. Universidad Nacional de Colombia. ⁶Gastroenteróloga, directora Centro de Gastroenterología Endoscopia, Bogotá Colombia. **Correspondencia:** waoteror@gmail.com



fulminante^{2,7,8}. En el pasado se consideraba que la CU solo afectaba el colon, sin embargo, en el 35% de los pacientes puede afectar el íleon distal, anteriormente denominada ileítis de “backwash” y hoy “ileítis asociada a CU”⁹.

La EC puede afectar cualquier parte del tracto digestivo, usualmente en forma no contigua, con inflamación transmural que puede llevar a estenosis, fistulas o abscesos². Los pacientes ancianos están más expuestos a interacciones farmacológicas y efectos adversos¹⁰. En la presente revisión, se discutirán aspectos fundamentales del paciente anciano con EII y se hará énfasis en la CU por ser más frecuente que la EC.

Epidemiología

La EII tradicionalmente ha sido considerada una enfermedad de personas jóvenes, sin embargo, tiene una distribución etaria bimodal, con un pico de incidencia entre 20 y 30 años, 50 - 60 y 80 años^{8,11}. Los adultos mayores representan un grupo importante de pacientes. La definición de adulto mayor o anciano, varía en los diferentes países. En la mayoría de los países desarrollados los consideran así a los mayores de 65 años¹², en Japón a los mayores a 75 años^{13,14} y en las investigaciones sobre EII varía ya que en algunos son los >60 y en otros >65 años¹⁵. Hoy día, 10-30% de los casos nuevos de EII ocurren en ancianos (> 65 años)^{10,16,17}.

En la última década, se ha demostrado un incremento significativo de la EII en los ancianos probablemente por una mayor incidencia y mayor expectativa de vida¹⁸. De los pacientes con EII el 25-35% son ancianos y de estos 10-20% son casos nuevos, el resto son pacientes diagnosticados previamente y que han envejecido con la enfermedad^{18,19}. Se estima que 1 de cada 160 ancianos tendría EII²⁰. En los próximos años, la tercera parte de los pacientes con EII serán adultos mayores²¹.

La incidencia de EC y CU en pacientes ancianos varía entre 1,1 a 16,5 por cada 100.000 personas y de 0 a 18,9 por cada 100.000 personas, respectivamente²². La incidencia de EII disminuye progresivamente con cada década a partir de los sesenta años y el 25% se diagnostican en la década de los 70 años y el 10% después de los 80 años²². En un estudio con

11.000 pacientes diagnosticados con EII, el 9% eran mayores de 60 años, y en ellos el 53% tenía CU, el 42% EC y el 5% colitis indeterminada¹⁷.

Fisiopatología

La fisiopatología de la EII es compleja considerándose que es multifactorial con participación de factores genéticos, epigenéticos, ambientales, así como también en forma especial el microbioma, produciendo finalmente activación del sistema inmune^{3,23}. El componente genético posiblemente es menos relevante en ancianos y se explica porque en ellos es mucho menos frecuente el antecedente familiar de EII que en los más jóvenes^{1,17}. Diversos autores han documentado que, al envejecer, hay menor producción de precursores hematopoyéticos y el timo se atrofia, originando menor activación y maduración de células T y B^{1,3}. Ante la presencia de nuevos antígenos, los ancianos tienen disminución de la respuesta celular y menos actividad fagocítica de los neutrófilos y macrófagos²³. Estas alteraciones conducen a una inmunodeficiencia sistémica relativa (inmunosenescencia) por disminución del sistema inmune innato y adaptativo, predisponiendo a enfermedades mediadas inmunológicamente como la EII¹⁰. Simultáneamente en los viejos, también hay cambios en el aparato digestivo, por diversos factores que incluyen, modificación de la dieta, menor producción de ácido clorhídrico por atrofia gástrica, alteración de la motilidad y aumento de la permeabilidad y cambios en la microbiota²³. Se ha encontrado que, en los pacientes ancianos, hay más anaerobios y anaerobios facultativos (bacteroides) y disminución de *Firmicutes* y *Bifidobacterias*, que es un patrón que semeja al encontrado en pacientes con EII^{1,24}. Estas alteraciones podrían producir inflamación crónica que al perpetuarse induciría EII^{23,24}.

Tradicionalmente se consideraba que la inmunosenescencia conllevaría a una enfermedad más leve, sin embargo, recientemente se ha encontrado que en los adultos mayores el comportamiento es similar al de los más jóvenes¹⁸. Otros estudios han encontrado incluso, que la EII de comienzo en el anciano es más agresiva, con un mayor riesgo de cirugía en ellos^{16,25}. No obstante haberse encontrado menor uso de



inmunomodulares y biológicos en ancianos con EII, como un indicio de enfermedad menos severa, realmente tienen mayor tasa de hospitalizaciones, cirugía y complicaciones²⁶.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente hay diferencias en pacientes ancianos con respecto a los más jóvenes, (tabla 1). Un estudio encontró que en los mayores de 65 años, portadores de EC, de acuerdo a la clasificación de Montreal, la localización (L) más frecuente fue colon (L2), íleo-colónico (L3) comparado con otros grupos etarios¹⁷. Con respecto al comportamiento (B: Behavior), el más frecuente fue B1 (inflamatorio) en el 78%, seguido de estenosante (B2) en el 17% y penetrante (B3) 5%¹⁷. Comparado con los jóvenes, tuvieron menos frecuentemente los fenotipos complicados (B2 y B3). Hubo compromiso perianal en el 8% de los pacientes. Las manifestaciones clínicas fueron en su orden diarrea (60%), dolor abdominal (59%), pérdida de peso (45%), sangrado rectal (44%) y fiebre (18%), los cuales fueron ligeramente menos frecuentes que en pacientes jóvenes. Las manifestaciones extraintestinales ocurrieron en el 7%¹⁷.

En los ancianos con CU, fue más frecuente el compromiso del colon izquierdo (E2), seguido

de proctitis (E1) y menos frecuentemente colitis extensa (E3)²¹. Solamente el 8% progresaron a E2 y el 3% a E3. Las manifestaciones clínicas de la CU fueron sangrado rectal (88%), dolor abdominal (44%), pérdida de peso (29%) y solo el 3% tuvieron manifestaciones extraintestinales¹⁷. En una publicación asiática, se encontró un curso menos severo de la EII en los ancianos²⁷. Las características fundamentales de la EII en ancianos, se muestran en la tabla 1.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EII en el anciano es desafiante por las comorbilidades y presentaciones atípicas de la enfermedad^{28,29}. Además, en el adulto mayor, existe una extensa lista de entidades que pueden producir sangrado rectal y anemia tales como cáncer de colon y recto (CCR), colitis isquémica, colitis segmental asociada a diverticulosis, colitis microscópica, colitis por radioterapia, colitis inducida por medicamentos (anti inflamatorios no esteroideos (AINES) y por sertralina^{20,28-30}, y recientemente la colitis secundaria a inhibidores inmunes "checkpoint" cuyo cuadro clínico es similar a la CU ("UC-like")^{31,32} y cuyo tratamiento está en evolución^{33,34}. Todo lo anterior, dificulta un diagnóstico temprano²⁸. En el 60% de los adultos mayores el diagnóstico inicial es incorrecto^{26,35} en contraste con 15% de los pacientes jóvenes²⁶. No

Tabla 1: Características fundamentales de EII en ancianos

	Colitis Ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Localización	Más frecuente colitis izquierda, menos frecuente colitis extensa.	Más frecuente colónico (L2/L3), menos frecuente digestivo alto (L4) *
Fenotipo	No disponible	Más frecuente inflamatorio, seguido de estenosante y menos frecuente penetrante
Presentación clínica	Sangrado rectal 88% Dolor abdominal 44% Pérdida de peso 29%	Diarrea 60% Dolor abdominal 59% Sangrado rectal 44% Pérdida de peso 45% Fiebre 18%
Manifestaciones extraintestinales	Raro, solo 3%	Poco frecuente, 10%
Riesgo de cáncer	No se aumenta ²⁶	No se aumenta ²⁶

* Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn



Tabla 2: Diagnósticos diferenciales EII en ancianos

Condición	Síntomas frecuentes	Características distintivas
Infecciosa	Diarrea, sangrado rectal, pérdida de peso	Viajes recientes, uso reciente de antibiótico, Siempre sospechar <i>Clostridioides difficile</i>
Colitis isquémica	Diarrea sanguinolenta, dolor abdominal postprandial y de inicio súbito	Enfermedad cardiovascular Enfermedad arterial periférica Diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia, tabaquismo, arritmias
Enfermedad diverticular	Dolor en flanco izquierdo, diarrea sanguinolenta	Evidencia endoscópica, radiográfica. Colitis segmentaria asociada a divertículos Recto indemne
Colitis microscópica	Diarrea	Sin hallazgos macroscópicos Antecedente de uso de ISRS, AINES.
Colitis por radiación	Diarrea sanguinolenta	Antecedente de radiación, puede ocurrir meses o años después
Úlcera rectal solitaria	Sangrado rectal, tenesmo	Historia de estreñimiento crónico
Cáncer colorrectal	Cambio en el hábito intestinal, sangrado rectal, pérdida de peso	Síntomas sistémicos, pérdida de peso
Insuficiencia pancreática	Diarrea, pérdida de peso,	Esteatorrea, pancreatitis previa.
Colitis por AINES	Diarrea sanguinolenta, anemia, ferropenia, obstrucción, perforación	Antecedente uso de AINES

ISRS: Inhibidores selectivos recaptación de serotonina. AINES: anti inflamatorios no esteroideos
 Tomado y modificado de la referencia 34.

tener en cuenta la posibilidad de EII en el adulto mayor, demora el diagnóstico 6 años en promedio, versus 2 años en la población más joven^{36,37}. Los principales diagnósticos diferenciales de la EII en el anciano se muestran en la tabla 2.

Los exámenes de laboratorio básicos iniciales deben incluir, hemograma completo, perfil hepático (incluyendo albúmina), ferrocínica (hierro, ferritina, saturación de transferrina), proteína C reactiva y nitrogenados^{20,30,38}. Asimismo, cuando hay diarrea de reciente comienzo, se investigue *Clostridioides difficile* (Cd), independientemente del antecedente de antibioticoterapia³⁹. El Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda realizar inicialmente una prueba altamente sensible como GDH (glutamato deshidrogenasa) o NAAT (prueba de amplificación de ácidos nucleicos) y si es positiva complementarla con una prueba específica como toxinas por inmunoensayo

enzimático²⁶. Otros importantes factores de riesgo Cd son la edad mayor a 65 años, enfermedad renal crónica, enfermedad cardíaca, hospitalizaciones previas, leucopenia por inmunosupresores y también la misma EII³⁹. Al igual que el resto de pacientes con EII, en la primera consulta, debe investigarse hepatitis B, hepatitis C y tuberculosis latente ante la posibilidad de requerir en el futuro terapia biológica y también idealmente la tiopurina metil-transferasa por la posibilidad de utilizar tiopurinas²⁰.

La piedra angular del diagnóstico sigue siendo la colonoscopia, con examen histológico de la mucosa enferma^{28,30,38}. No obstante, en pacientes con comorbilidades asociadas, que impliquen alto riesgo de sedación o la realización de la colonoscopia, es recomendable calprotectina fecal y estudios de imágenes²⁰.



Tratamiento

El tratamiento de la EII en el adulto mayor debe ser multidisciplinario, involucrando al geriatra. Los objetivos generales actuales del tratamiento de la EII son: 1. Inducir y mantener la remisión clínica, 2. Lograr la cicatrización endoscópica de la mucosa, 3. Prevenir complicaciones asociadas y 4. Mejorar calidad de vida^{20,30,38}. En el adulto mayor la prioridad es la mejoría sintomática, tolerando incluso, actividad endoscópica leve, ya que también se persigue disminuir el impacto negativo de la enfermedad en su funcionalidad que le permita preservar su independencia⁴⁰. No obstante que, en los últimos años, la remisión histológica ha sido intensamente estudiada como un objetivo terapéutico considerando que entre más profunda sea la remisión, habrá más beneficios a largo plazo, todavía faltan herramientas histológicas estandarizadas para recomendarla como un objetivo terapéutico⁴¹ y además no hay suficientes datos para incrementar la inmunosupresión con base en los hallazgos histológicos⁴¹.

En el adulto mayor, las estrategias terapéuticas dependerán de la localización y severidad de la

inflamación y en este grupo etario varios factores aumentan el desafío del tratamiento^{20,42}, tabla 3.

Multimorbilidad

La multimorbilidad es la presencia de 2 o más patologías en un paciente y está presente en el 90% de los mayores de 65 años⁴³. Se incluyen entre esas, las enfermedades malignas las cuales también aumentan la vulnerabilidad a las infecciones y complicaciones por la inmunosupresión^{20,42,44}. Las comorbilidades también aumentan la complejidad del tratamiento médico y a mayor número de comorbilidades mayor riesgo de infección^{1,2,40}. La multimorbilidad puede influir en la selección de la terapia farmacológica, especialmente biológicos e inmunosupresores, que, asociados a la polifarmacia, pueden incrementar los efectos adversos, las interacciones farmacológicas y disminuir la adherencia^{1,40}.

Deterioro cognitivo

El 17% de los adultos mayores tiene algún grado de deterioro cognitivo, el cual afecta la adherencia y el abandono del tratamiento, así como también,

Tabla 3: Factores del anciano que influyen en el tratamiento de la colitis ulcerativa.

Factores que impactan el tratamiento	Comentarios
Multimorbilidad	Dificulta el diagnóstico por las manifestaciones de las patologías concomitantes, aumenta efectos adversos del tratamiento
Deterioro cognitivo	Disminuye la adherencia, olvidos frecuentes
Enfermedad metabólica ósea	La EII intestinal aumenta per se el riesgo de fractura, uso de esteroides debe ser cuidadoso
Malnutrición	Secundaria a baja ingesta, mala absorción, pérdida de nutrientes
Fragilidad	Es un estado de declinación funcional acelerada por un evento estresante, en contraste con la disminución fisiológica gradual del envejecimiento. Hay vulnerabilidad, Debilidad, pérdida de peso, baja actividad física, mayor morbimortalidad
Sarcopenia	Perdida generalizada y progresiva de la masa muscular, aumenta morbimortalidad
Polifarmacia	Uso regular de ≥ 5 medicamentos
Falta de representación en ensayos clínicos	No hay datos específicos, representan menos del 5% de los participantes. Los esquemas terapéuticos se extrapolan de poblaciones de menor edad

Tomado y modificado de referencia 42.



afecta la posibilidad de instaurar regímenes con varios medicamentos²⁸. Además, la EII per se, puede ser un factor de riesgo para el deterioro cognitivo⁴⁴. Se ha encontrado que esos pacientes, la EII incrementa del riesgo de demencia, especialmente enfermedad de Alzheimer²³, así como también un 22% el riesgo de enfermedad de Parkinson, comparados con controles de la misma edad sin EII⁴⁴. Se considera que los cambios en el microbioma pueden participar por modificación del eje psico-neuro-inmunológico⁴⁴.

Enfermedad metabólica ósea

En ancianos la EII aumenta el riesgo para fractura de cadera (HR 1,4 IC 95% 1,3-1,48) y de cualquier fractura (HR 1,18 (IC 95% 1,15-1,20), por lo cual se debe ser cuidadoso con el uso de esteroides⁴². El riesgo de fractura puede evaluarse con el puntaje de "Frx" (*Fracture Risk Assessment Tool*), una herramienta clínica para calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica global y de cadera en los próximos 10 años⁴⁵ y determinar si hay beneficio para intervenciones específicas⁴².

Malnutrición

Del 65-75% de pacientes con EC y el 18-62% de pacientes con CU tienen algún grado de desnutrición⁴⁶. Esta complicación es multifactorial e incluye malabsorción, pérdida de nutrientes, mayor gasto energético, baja ingesta y anorexia²⁸. Este último síntoma puede ser secundario a la enfermedad y/o a efectos adversos de los medicamentos utilizados²⁸. Además, el envejecimiento disminuye la ingesta de alimentos por cambios fisiológicos con deterioro del gusto, del olfato y también llenura precoz^{28,47}. Los adultos mayores con EC frecuentemente tienen deficiencias de vitamina D, Vitamina B12 y de hierro²⁸.

Fragilidad

La fragilidad es un síndrome geriátrico frecuente, caracterizado por una disminución progresiva de la reserva individual, que origina mayor vulnerabilidad y predispone al adulto mayor a múltiples complicaciones⁴⁸. Así mismo, puede modificar los

efectos tanto terapéuticos como adversos de los tratamientos farmacológicos. Es considerada una medida indirecta de edad biológica⁴⁸. La fragilidad es un estado de declinación funcional acelerada, en el cual los mecanismos homeostáticos comienzan a fallar, en contraste a la disminución fisiológica gradual que acompaña al envejecimiento normal⁴⁹. Se define como un estado de mayor vulnerabilidad debido a una pobre resolución de la homeostasis después de un evento estresante, que aumenta el riesgo de resultados adversos, incluidas caídas, delirio y discapacidad⁵⁰. Es el resultado de la acumulación de cambios celulares y déficits fisiológicos de múltiples órganos y sistemas²³, tales como el cerebro, sistema endocrino, inmune, musculoesquelético, etc.⁵¹. El grado o severidad de la fragilidad representa el resultado de la evaluación geriátrica, mediante el análisis de diferentes dominios geriátricos, cada uno de los cuales tiene varios componentes⁵². Esa evaluación global, se inicia con la evaluación cognitiva mediante la herramienta "Mini-cog"⁵³ o Minimental⁵⁴.

El dominio somático, comprende la presencia de múltiples comorbilidades y se evalúa con el índice de comorbilidad de Charlson⁵⁵, la polifarmacia⁶³, la malnutrición con el "*Mini Nutritional assessment*"⁵⁶, las actividades de la vida diaria con el índice de independencia de Katz⁵⁷ y así con diferentes otros índices o instrumentos de evaluación de otros dominios. Esta evaluación requiere el concurso de los geriatras. El primer instrumento para evaluar la fragilidad fue "*Frailty Phenotype*"⁵⁸ que tenía en cuenta la presencia o ausencia de cinco criterios: pérdida de peso no intencional, agotamiento (auto reportado), debilidad, locomoción lenta y baja actividad física⁵⁸. Posteriormente se desarrollaron otros modelos que incluían elemento físicos y sicosociales. Hay otros marcadores de fragilidad como la malnutrición, discapacidad y la sarcopenia (disminución de la masa muscular), los cuales frecuentemente se utilizan como marcadores subrogados de fragilidad, pero los expertos consideran que no son intercambiables⁵⁹. El 10% de los adultos mayores tiene fragilidad al momento del diagnóstico⁶⁰. En un reciente meta-análisis se encontró que la fragilidad es un factor independiente de mortalidad en pacientes con EII⁶¹.



Sarcopenia

La sarcopenia puede ser primaria o secundaria⁶². La primaria es una pérdida progresiva y generalizada de la masa musculoesquelética, característica de los adultos mayores y la secundaria puede producirse por inactividad, malnutrición, enfermedad hepática crónica, tumores, insuficiencia cardíaca enfermedad pulmonar obstructiva crónica, inflamación crónica o uso de esteroides⁶². La sarcopenia se asocia con fragilidad física, limitación de la movilidad, mayor riesgo de caídas y fracturas y en general con mayor morbilidad⁶³. En los adultos mayores, aunque sea variable, la prevalencia de sarcopenia es del 60%⁶⁴.

Polifarmacia

Se define como la utilización regular de ≥ 5 medicamentos, se asocia con mayor hospitalización, interacciones de medicamentos, menor adherencia al tratamiento y mayor mortalidad⁶⁵. Recientemente se ha documentado que el 48% de los pacientes adultos mayores con EII tiene polifarmacia y se asoció con más riesgo de no adherencia al tratamiento⁶⁶.

Falta de representación en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos de pacientes con EII rara vez incluyen adultos mayores, lo cual impide tener evidencias específicas para su manejo, por lo cual, las conductas terapéuticas son extrapoladas de las de personas más jóvenes^{23,36,42}. En una revisión sistemática, se encontró que menos del 1% de los participantes eran adultos mayores⁶⁷. En esa revisión los estudios con 5-asa, tuvieron la más alta inclusión de adultos mayores, en contraste con los de terapias biológicas, que tuvieron las tasas más bajas de inclusión⁶⁷.

Medicamentos en el adulto mayor, eficacia y seguridad.

En la actualidad la secuencia de medicamentos dependerá de la severidad y de la localización topográfica de la enfermedad^{14,20,30}. No hay diferencias en las respuestas al tratamiento en

los pacientes ancianos comparados con los más jóvenes⁶⁸. Los diferentes medicamentos utilizados, se describen a continuación.

Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos, orales o tópicos, son recomendados y altamente efectivos y seguros en la inducción y mantenimiento de pacientes con CU leve a moderada³⁸. En un meta-análisis que incluyó 53 estudios y 8.500 pacientes se demostró la superioridad de 5-ASA para la inducción y mantenimiento de la remisión de la CU comparada con placebo⁶³. En los ancianos con CU, el 5-ASA oral y tópico es el medicamento más frecuentemente utilizado y lo recibe el 84% de ellos con CU de 10 años evolución en promedio¹⁷. En esos pacientes tiene excelente tolerancia y baja incidencia de efectos adversos como cefalea, vómito, dolor abdominal o exantema y al igual que en el resto de pacientes se recomienda en una sola dosis al día³⁰. La frecuente incontinencia fecal en el anciano, limita la tolerancia y eficacia de las presentaciones tópicas, (supositorios, espuma y enemas)³⁰.

Aunque la lesión renal por 5-ASA es un evento muy raro, se recomienda vigilar la función renal antes y durante el tratamiento con 5-ASA³⁰. Debe evitarse el uso concomitante de 5-ASA con tiopurinas, por el riesgo de inducir citopenias hematológicas, especialmente leucopenia (en el 50% de los pacientes), debido a que el 5-ASA inhibe la tiopurina metil transferasa (TPMT) y desvía la 6-metil mercaptopurina (6-MMP) hacia tioguanina, el metabolito inmunosupresor⁶⁹. El 5-ASA también aumenta la actividad anticoagulante de la Warfarina³⁰.

Dependiendo del compromiso topográfico de la CU, se utiliza el 5-ASA tópico. En proctitis la elección son supositorios 1 g una o dos veces al día y dependiendo de la respuesta se puede combinar con la forma oral. En el resto de las extensiones (proctosigmoiditis, izquierda o extensa), la formulación oral, se combina con espuma o enemas³⁸. El 5-ASA no tiene indicación en EC por su falta de eficacia en ellos⁷⁰. No obstante, lo anterior y además que ninguna guía de práctica lo recomienda en la actualidad, sorprende que hasta



el 80% de los pacientes con EC tienen prescripción de 5-ASA^{15,17}.

Corticoides

Estos medicamentos antiinflamatorios e inmunosupresores sistémicos son recomendados solamente para la inducción rápida de la remisión de los síntomas, pero no como terapia de mantenimiento ya que no previenen las recaídas y además, su uso prolongado tiene frecuentes efectos adversos y complicaciones^{38,71}. El 40% de los pacientes ancianos con CU reciben corticoides en el transcurso de 10 años, con una duración promedio de 4.6 meses¹⁷, la cual es más alta que en los jóvenes¹⁶. En EC el 47-63% de los pacientes los reciben^{15,17}. Los efectos colaterales más frecuentes son osteoporosis, fracturas patológicas, infecciones sistémicas, hiperglicemia, diabetes, alteraciones siquiátricas, cataratas, glaucoma, infecciones oportunistas, aparición o empeoramiento de la hipertensión e incluso la muerte¹⁹. El riesgo de fractura de cadera es mayor en los ancianos¹ y adicionalmente, aumentan el riesgo de fatiga y sueño de mala calidad²⁰.

Comparados con los más jóvenes, los ancianos más frecuentemente tienen hipertensión, diabetes, glaucoma, cataratas, osteoporosis y alteraciones cognitivas, que podrían exacerbarse con los esteroides²⁰. Por la multimorbilidad en los adultos mayores, los esteroides se deben reservar para casos seleccionados, con actividad moderada a severa, por períodos cortos y con estricta vigilancia^{38,70,72}. Una alternativa para la inducción de la remisión de la CU es budesonide MMX (multimatrix), un esteroide oral con alto metabolismo de primer paso, con mínimo ingreso a la circulación sistémica y por tanto menos efectos adversos comparados con los esteroides sistémicos¹²⁰.

Inmunosupresores (Tiopurinas, metotrexato, ciclosporina)

Las tiopurinas (azatioprina y 6 - mercapto purinas), han demostrado eficacia en el mantenimiento de la remisión tanto en CU como en EC, pero no para inducir remisión^{39,70,72}. En los ancianos hay menos datos disponibles²⁰. Un estudio encontró que el

uso de tiopurinas en los adultos mayores durante más de 12 meses disminuyó la colectomía en 70% en los pacientes con CU, pero no en la EC⁷³.

Si bien los inmunomoduladores parecen ser igual de eficaces en los adultos mayores que en los más jóvenes, probablemente son subutilizados en el paciente mayor. Las tiopurinas pueden producir, citopenias y elevación de aminotransferasas, por lo cual se recomienda monitoreo del hemograma y del perfil hepático¹. Los efectos adversos más frecuentes son vómito, dispepsia y el 3% puede presentar pancreatitis especialmente al inicio del tratamiento.

El desarrollo de linfoma no-Hodgkin con tiopurinas tiene un riesgo 6 veces mayor y se asocia con la duración de la terapia, el uso concomitante de anti-TNF y edad avanzada¹⁷⁴. Las tiopurinas también pueden aumentar el riesgo de cáncer de piel no melanoma (HR 2,5-7) y en hombres cáncer de vejiga (HR 6)¹¹⁵. La incidencia de enfermedades linfoproliferativas en el adulto mayor, es mucho más alta que en los menores de 50 años (5,41 vs 0,37/1000 personas año²⁰. En un estudio se encontró que el 10% de los ancianos con CU los reciben y en EC el 23%, siendo la azatioprina el más utilizado. La duración promedio de uso de los inmunosupresores fue 19 meses¹⁷. Globalmente en diferentes estudios, las tiopurinas se prescriben en 31-60% de los ancianos^{15,17}.

Grandes estudios prospectivos observacionales han encontrado que las tiopurinas aumentan el riesgo de cáncer de piel no melanoma, leucemia mieloide, síndromes mielodisplásicos y linfomas Hodgkin y no Hodgkin^{75,76}. También se ha encontrado que, en los viejos, el riesgo de cáncer de páncreas es más de 7 veces⁷⁷. El riesgo de infección también es más alto siendo 2-3 veces comparados con los más jóvenes⁷⁸. La baja utilización de estos medicamentos en los viejos, probablemente se debe a los riesgos mencionados especialmente para enfermedades mielo y linfoproliferativas⁷⁹.

El alopurinol, los inhibidores de la enzima convertidora (iECA) y furosemida pueden aumentar los efectos mielo supresores de la tiopurinas, al

igual que el 5-ASA, previamente descrito¹⁶⁹. En CU la combinación de azatioprina con infliximab es superior a cualquiera de ellos como monoterapia para la remisión libre de esteroides y la curación mucosa⁸⁰.

El metotrexato puede ser una alternativa en EC ya que hay información de su utilidad en inducir y mantener la remisión²⁰. En pacientes con EC, la dosis e inducción de la remisión y el mantenimiento de la misma es 10-25 mg subcutáneos semanalmente⁸¹ y su eficacia puede ser mayor combinado con anti TNF⁸². Se considera que puede ser una alternativa a las tiopurinas en terapias combinadas cuando hay alto riesgo de efectos adversos relacionados con las tiopurinas, incluyendo los tumores²⁰. No obstante, no hay suficiente información sobre el uso de metotrexato en los ancianos con CU y los estudios disponibles no demostraron superioridad a placebo en la inducción, mantenimiento o prevención de recaídas en pacientes que alcanzaron respuesta libre de esteroides^{15,83}.

Efectos colaterales que deben vigilarse incluye malestar general, síntomas gastrointestinales y alteraciones asintomáticas del perfil hepático⁸⁴. El suplemento de ácido fólico es obligatorio³⁰.

La ciclosporina, recomendada como terapia de rescate en CU severa, no se recomienda en adultos mayores, debido a que ellos frecuentemente tienen multimorbilidades como hipertensión y enfermedad renal y de ser absolutamente necesaria, se recomienda monitoreo de la función renal³⁰.

Antagonistas TNF (Anti TNF)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF), es una citoquina clave en la inflamación y en la activación del sistema inmune^{30,35,42}. Los anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol) consistentemente han demostrado que son eficaces en la EII en general y en CU moderada a severa, tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma^{1,27,31,32}. Sin embargo, en los pacientes ancianos, los resultados son contradictorios y en un estudio reciente se

encontró que, en ellos, había menos persistencia, comparados con los más jóvenes (31% vs 67%)^{23,85}. La menor permanencia con esos medicamentos es multifactorial e incluye altas tasas de falla secundaria, efectos adversos, infecciones y tumores⁵⁶. En los ancianos la eficacia de los anti-TNF para inducir remisión, es similar a los de menor edad (OR 1,05 IC 95% 0,33-3,39) y también es similar para el mantenimiento de la misma (OR 0,49 IC 95% 0,18-1,33)³⁹. En contraste, un estudio retrospectivo con 66 pacientes ancianos, la respuesta a anti-TNF a 10 semanas fue menor (68% vs 89%, $p < 0,001$) con un riesgo más alto de eventos adversos severos (RR 4,7 $p < 0,001$)⁸⁶. En un meta-análisis de 14 estudios con 4700 pacientes ancianos con terapia biológica por diversas enfermedades inmunomediadas, se documentó un riesgo más alto de infecciones que en los más jóvenes (OR 3,6, IC 95% 1,62-8,01), además a mayor edad hubo más riesgo de neoplasias malignas (OR 3,07, IC 95% 1,98-4,62)⁸⁷. Otra investigación también documentó mayor frecuencia de infecciones severas en los ancianos, comparados con los más jóvenes (11% vs 0,5%), más neoplasias (3% vs 2%) y mayor mortalidad (10% vs 1%)¹². Otros efectos adversos de los anti-TNF son reacciones durante la infusión, dolor abdominal, enfermedades autoinmunes, desórdenes dermatológicos, cardíacos y condiciones neurológicas^{1,30}.

Los anti-TNF están contraindicados en falla cardíaca y deben ser usados con precaución en enfermedad hepática crónica, patología neurológica o historia de neoplasias, especialmente linfoma^{1,30}. Se ha descrito que en pacientes ancianos con EII, solamente un bajo porcentaje de ellos son tratados con anti-TNF, posiblemente por el temor a los efectos adversos descritos previamente. En un estudio de 561 pacientes ancianos con CU, solamente 4 pacientes recibieron infliximab durante un período promedio de 6 meses desde el diagnóstico hasta el inicio del biológico. En EC el anti TNF se utilizó en el 7% de los ancianos¹⁷.

Con base en lo anterior, el uso de anti-TNF inicial en pacientes ancianos podría estar limitado a casos de CU aguda severa, refractarios a corticoides, en donde el uso de infliximab sea la terapia de rescate para evitar la colectomía y también para



pacientes con EC moderada a severa refractaria a otras terapias. Es necesaria una vigilancia estrecha para detectar infecciones^{38,70,72}. La seguridad de combinar anti-TNF con inmunomoduladores en el anciano es controvertida. Para los expertos, la combinación podría indicarse cuando la enfermedad es severa, con ulceraciones profundas y fenotipo de EC penetrante²⁰. Cuando la enfermedad es menos severa, hay comorbilidades, alto riesgo de infección y mayor fragilidad, si se decide el anti-TNF, este debe ser en monoterapia^{20,30}.

Vedolizumab

Es un agente que selectivamente bloquea la integrina $\alpha 4\beta 7$ del tracto intestinal, impidiendo la llegada de linfocitos (“*homing*”) y de esta manera la inflamación^{30,88}. Diversos trabajos han demostrado la eficacia de vedolizumab para la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CU y EC moderada a severa⁸⁹⁻⁹³ que tienen respuesta inadecuada o pierden la respuesta a la terapia convencional o a anti TNF. Un reciente meta-análisis en red, encontró que vedolizumab fue superior a otros biológicos en inducir la remisión en pacientes con CU, excepto infliximab (sin discriminar por grupos etarios)⁹⁴. El estudio VARSITY demostró que en pacientes con CU (edad promedio 40 años) vedolizumab es superior a adalimumab en inducir remisión a la semana 52 (31,3% vs 22,5%) y también en la mejoría endoscópica (39,7 vs 27,7%)⁹¹. Hasta el momento es el único ensayo clínico que compara directamente dos terapias biológicas en CU⁹¹.

Otros trabajos pivotaes como GEMINI (GEMINI 1 en CU y GEMINI 2 y 3 en EC), también demostraron eficacia de vedolizumab en EII y con efectos adversos similares al placebo, excepto en el GEMINI 2 en el cual hubo más efectos adversos e infecciones serias que en el placebo (4,4% vs 15,3% y 5,5% vs 3% respectivamente^{89,93}. En pacientes ancianos con EII, tratados con vedolizumab más del 50% de ellos permanecía con la terapia después de 2 años, con un excelente perfil de seguridad durante el seguimiento. La incidencia de infecciones y malignidad en ancianos tratados con vedolizumab fue similar a los tratados con 5-ASA y con menos riesgos que los esteroides⁹⁵. Estos dos trabajos refuerzan la seguridad y eficacia de esta molécula

anti integrina en ancianos con EII⁹⁶. Vedolizumab es una alternativa válida a los anti TNFs en pacientes adultos mayores cuando tienen comorbilidades o hay contraindicaciones para estos últimos^{11,85}.

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano que bloquea la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23, impidiendo la activación celular mediada por citoquinas⁹⁷. En los estudios UNITI 1-2, IM-UNITI (en EC) y estudio UNIFI (en CU moderada a severa), demostró eficacia en EII, incluyendo casos refractarios a anti-TNF^{98,99}. El estudio UNIFI fue superior al placebo en inducir remisión clínica en CU (43,8% vs 24%)¹²⁴. El ustekinumab es bien tolerando y con efectos adversos similares al placebo, incluyendo el riesgo de infecciones¹⁰⁰.

En el estudio UNIFI, de 825 pacientes que recibieron ustekinumab (edad promedio 42 años), hubo 7 casos de cáncer (próstata, colon, renal, rectal y piel) y 2 muertes (distrés respiratorio agudo y hemorragia de origen varicoso), no obstante, en los demás estudios, los efectos adversos fueron similares a placebo, incluso en el seguimiento hasta las 156 semanas^{98,99,101}. Hay pocos datos publicados específicamente sobre la seguridad del ustekinumab en el paciente anciano con EII²⁰. En un trabajo se demostró que el ustekinumab y el vedolizumab tienen una eficacia y seguridad similar en pacientes ancianos con EC¹⁰². Algunos autores han propuesto al ustekinumab, por su perfil de seguridad, como terapia de primera línea en ancianos seleccionados con EII¹.

Inhibidores JAK

Tofacitinib. Es una molécula pequeña de uso oral que selectivamente inhibe tirosin quinazas asociadas a Janus. En un pan inhibidor de Janus quinasa (JAK 1-JAK 3), el primero de esta clase aprobado para el tratamiento de la CU. Estas moléculas activan los STATS (*signal transducers and activators of transcription*), los cuales favorecen la producción de citoquinas. El tofacitinib está recomendado para el tratamiento de CU moderada a severa cuando otras terapias no son toleradas o son ineficaces¹⁰³. Los estudios OCTAVE I, II y SUSTAIN demostraron su eficacia para inducir y



mantener la remisión en pacientes con CU (edad promedio entre 40 y 42 años), incluso en casos refractarios a anti-TNF¹⁰⁴.

En un estudio de la vida real con 113 pacientes, edad promedio 46 años, hubo remisión clínica a la semana 8 en 31%, el 15% tuvo eventos adversos y el 40% suspendió la terapia durante el seguimiento¹⁰⁵. En todos los grupos de edad, tofacitinib demostró mayor eficacia que el placebo como terapia de inducción y mantenimiento. Análisis "post hoc" del ensayo OCTAVE encontró que los adultos mayores que reciben tofacitinib como terapia de inducción y mantenimiento para tratar la CU pueden tener un mayor riesgo de *Herpes zoster* (HZ), neoplasias malignas (excluyendo Cáncer de piel no melanoma (CPNM)) y CPNM en comparación con pacientes más jóvenes tratados de manera similar¹⁰⁶. Los datos sobre seguridad del tofacitinib en ancianos provienen de estudios indirectos de reumatología.

Aunque la frecuencia de infecciones severas es más alta en ancianos con tofacitinib comparado con placebo, parece que el riesgo es similar a los pacientes más jóvenes²⁸. Específicamente hay mayor riesgo de infección por *Herpes zoster* en quienes reciben 5 mg y 10 mg de tofacitinib comparado con placebo (5,5 y 3,1 por cada 100 pacientes/año vs 0, respectivamente)¹⁰⁷. No obstante, los casos son leves en el 93% con compromiso de un solo dermatoma en 94% de los pacientes³⁰.

También se ha descrito riesgo aumentado de tromboembolismo en pacientes con artritis reumatoide y factores de riesgo cardiovasculares que reciben tofacitinib 10 mg dos veces al día comparado con anti-TNF (0,4 vs 0,07 por cada 100 pacientes/año)²⁰ y un incremento en los niveles de lípidos en sangre^{104,107}. Por lo anterior, cuando hay alto riesgo de trombosis por factores de riesgo adicionales como fibrilación auricular, tromboembolismo venoso reciente y otras trombofilias o cáncer, hay que sopesar la decisión de utilizarlos. A un más alto porcentaje de pacientes mayores de 65 años, fue necesario, suspenderles tofacitinib debido a efectos adversos graves. La mayoría de los pacientes fueron tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, por lo que es difícil evaluar el efecto de la dosificación sobre los EA¹⁰⁷.

Upadacitinib (UPADA). Es un inhibidor selectivo de JAK 1, aprobado para el tratamiento de CU y EC moderada a severa¹⁰⁸ que han tenido respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más anti TNF¹⁰⁹. Hay muy poca experiencia en adultos mayores y los datos disponibles provienen de pacientes adultos de menor edad. En CU, la dosis recomendada de inducción es 45 mg oral una vez al día por ocho semanas seguido por 15-30 mg una vez al día¹⁰⁹. En EC, la dosis de inducción es 45 mg oral una vez al día por 12 semanas y después, 15-30 mg una vez al día¹¹⁰. Con respecto a la seguridad, la información disponible proviene de estudios pivotaes que incluyeron pacientes de 16-75 años para inducción (U-ACHIEVE y U ACCLOMPLISH) y de mantenimiento (U-ACCLOMPLISH)¹⁰⁹. Se presentó infección por HZ en cuatro pacientes, del grupo de UPADA que recibieron 45 mg y en seis casos en cada grupo de 15 y 30 mg, en contraste con ningún caso en el grupo placebo. Un paciente de 66 años, que recibía 15 mg tuvo HZ severo con compromiso de nervios craneales, siendo necesarios suspender el tratamiento. Se presentaron cinco casos de enfermedades malignas en pacientes que recibieron 30 mg de UPADA (1 cáncer de próstata, 1 cáncer de colon, 3 casos de CPNM). Una paciente del grupo placebo tuvo cáncer de mama invasivo. En pacientes adultos mayores no se reportaron eventos cardiovasculares mayores, pero sí dos casos en personas de menor edad; un caso de infarto del miocardio en un paciente del grupo placebo y un caso de hemorragia subaracnoidea en un paciente que recibía UPADA 30 mg.

Risankizumab (RZB)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado, cuyo blanco es la interleucina 12, aprobado para EC moderada a severa¹³⁵. No hay datos sobre la eficacia y la seguridad de RZB en pacientes adultos mayores y la información se ha inferido de personas de menor edad. Se ha encontrado que después de la primera dosis de inducción intravenosa de RZB, se logran tasas significativamente mayores de mejoría de los síntomas en comparación con placebo y la mejoría en la semana 1 fueron predictivas de mejoría clínica y endoscópica en las semanas 12 y 52¹³⁶. El estudio FORTIFY¹¹¹, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado, que incluyó pacientes de 18-80 años, encontró que RZB subcutáneo fue



eficaz para lograr remisión clínica y endoscópica con dosis de 180 y 360 mg. El *Crohn's disease activity index* (CDAI) de remisión clínica. Con 360 mg se logró en 52% vs 41% en el grupo placebo, con una diferencia ajustada de 15% (IC 95% 5-24). La frecuencia de las deposiciones y el puntaje de mejoría del dolor abdominal inicial, se logró en 53% vs 40% en el grupo placebo, diferencia ajustada 15%, la respuesta endoscópica fue 47% vs 22% en el grupo placebo, diferencia ajustada 28% (IC 95% 19-37). Los efectos colaterales, fueron similares en ambos grupos siendo los más frecuentemente reportados cefalea, empeoramiento de la EC. La FDA considera que hasta el momento, los estudios con RZB no han incluido suficiente número de pacientes adultos mayores y por lo tanto aún se desconoce la eficacia en este grupo etario¹¹². En una reciente revisión, se concluyó que en el paciente adulto mayor con EII, los medicamentos biológicos con un perfil de seguridad favorable con respecto a infecciones y enfermedad maligna incluyen el RZB, vedolizumab, ustekinumab, los cuales pueden considerarse terapias de primera línea en el paciente adulto mayor con EII moderada a severa¹¹.

Ozanimod

Es un inmunosupresor oral, molécula pequeña, modulador del receptor 1 fosfato (SIP), aprobado para la CU moderada a severa¹¹³. La dosificación, tiene una fase de inducción y una fase de mantenimiento. La primera fase, tiene un período inicial de titulación el cual es recomendado para disminuir los efectos cardíacos potenciales "de la primera dosis" y se administra de la siguiente manera: día 1-4: 0,23 mg una vez al día, día 5-7 0,46 mg al día. La fase de mantenimiento comienza el día 8 con dosis de 0,92 mg diariamente. En los adultos mayores, no hay suficientes datos sobre eficacia y seguridad en la EII.

Además de la bradicardia, otros efectos adversos, incluyen edema macular y elevación de enzimas hepáticas^{11,114} los cuales deben ser proactivamente investigados y controlados en el adulto mayor, ya que esta población frecuentemente tiene polifarmacia por sus comorbilidades¹¹. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de patologías

cardiovasculares, es recomendable, que antes de iniciar Ozanimod en un adulto mayor, este tenga una evaluación por cardiología.

Cirugía

Son clásicas las indicaciones absolutas de cirugía en CU, tales como perforación intestinal, sangrado incontrolable, megacolon tóxico y cáncer colorrectal^{111,30}. La enfermedad refractaria y la falla al manejo médico son indicaciones relativas¹⁴. Existe controversia sobre la mayor necesidad de cirugía en los adultos mayores, comparados con los más jóvenes. Un estudio con casi 3000 pacientes con CU (226 de ellos ancianos), el riesgo de colectomía a 10 años fue mayor en ancianos que en jóvenes (12.6% vs 7,7%, $p = 0,015$)¹¹⁵, similar a lo encontrado en otros estudios¹. Además, consistentemente se ha encontrado que estos pacientes, tienen más riesgo de complicaciones perioperatorias, cuya incidencia es del 27-28%¹¹⁶ y también mayor mortalidad perioperatoria; 4,2% vs 0,3% en EC y 6,1% vs 0,7% en CU¹¹⁷. En este último estudio, se encontró mayor frecuencia de complicaciones tanto en EC (28% vs 19%) como en CU (39% vs 23%)¹¹⁷.

Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de eventos tromboticos y esto hace imperativo utilizar trombo profilaxis en el período perioperatorio^{118,119}. La ECCO considera que los pacientes con EII, la edad no debe ser considerada como el único factor predictor del riesgo quirúrgico y, por lo tanto, cuando está indicada, no debe demorarse⁶⁸. Para algunos expertos, en el paciente con CU de comienzo en el anciano, la cirugía debe ser considerada una opción oportuna versus terapia combinada por la alta posibilidad de curación de la misma con el procedimiento quirúrgico¹²⁰. En CU, cuando existe incontinencia fecal, debe elegirse cuidadosamente el tipo de cirugía, con el fin de no deteriorar aún más la calidad de vida, siendo recomendada la colectomía y anastomosis íleoorrectal o ileostomía terminal²⁶.

Vacunación

El anciano con EII responde bien a vacunación, sin embargo, cuando reciben inmunosupresión no

se recomiendan las vacunas a gérmenes vivos¹²¹. Cuando reciben anti-TNF debe evitarse la vacuna a virus vivo de *Herpes zoster* y en su lugar utilizar la vacuna recombinante (Shingrix)⁷⁶. Estos pacientes deben vacunarse contra neumococo de 23 valencias (PPSV23 o Pneumovax) a los 65 años y la vacuna inactivada de influenza anual^{11,121}. Un refuerzo de tétano, difteria y pertusis (Tdap) debe darse cada 10 años. Otras vacunas son contra meningococo, hepatitis A, hepatitis B y *Haemophilus influenzae*¹.

COVID -19

El COVID-19 severo es más frecuente en pacientes de 65-70 años, uso de prednisolona ≥ 20 mg, inicio de terapia biológica en los últimos 6 meses, enfermedad activa, nutrición parenteral o desnutrición¹²². En paciente de ese grupo etario, se recomienda vacunarlos contra SARS-CoV-2^{123,124}. Aún no se tienen datos sobre la eficacia y seguridad de la vacuna contra COVID-19 en pacientes con EII¹²⁴, sin embargo, los expertos, consideran que los beneficios de la vacuna superan los riesgos, independientemente de la terapia o las comorbilidades^{123,124}. Existe la posibilidad de una menor respuesta inmune en los pacientes que reciben inmunosupresores, biológicos o tofacitinib¹²⁴.

Cáncer

La EII aumenta el riesgo para cáncer colorrectal (CCR) en pacientes jóvenes^{20,38}. Los dos factores más importantes son la extensión y evolución de la enfermedad ≥ 8 años³⁸. La incidencia de CCR en pacientes con CU es 3,7% (IC 95%: 3,2 a 4,2) y la probabilidad acumulada, aumenta con la duración de la enfermedad de 2% a 10 años a 18% a los 30 años¹²⁵⁻¹²⁷. En un metaanálisis recientemente publicado no se demostró un riesgo incrementado de CCR en pacientes ancianos con EII¹⁶, lo cual debe tenerse en cuenta para definir la pertinencia de colonoscopia de vigilancia en estos pacientes, además en los ancianos se ha encontrado mayor riesgo de hospitalización pos-colonoscopia¹¹⁹. En un estudio retrospectivo en ancianos con EII¹²⁶ el riesgo de hospitalización después del examen fue 1,28 (IC 95% 1,07-1,53, $p= 0,006$). El

30% de las hospitalizaciones se produjeron por complicaciones del procedimiento, siendo el más importante, el sangrado post polipectomía¹¹⁹. Un resumen del enfoque recomendado ante un paciente anciano con sospecha de EII²⁰, se muestra en la figura 1.

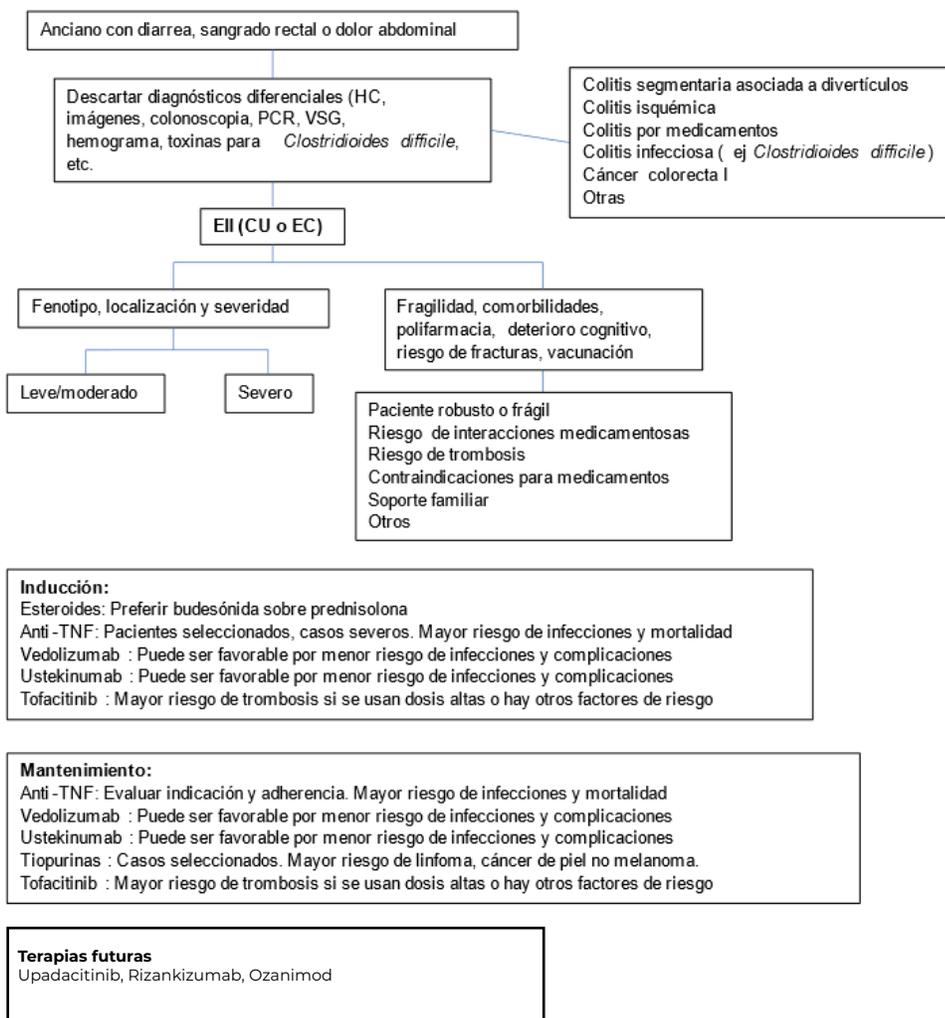
Conclusiones

La EII en los ancianos, presenta características distintas en comparación con las poblaciones más jóvenes, presentando mayor incidencia de CU. Los pacientes ancianos con CU tienen más probabilidades de presentar colitis izquierda, mientras que los que padecen EC suelen presentar enfermedad colónica y un fenotipo inflamatorio.

La EII de inicio en la tercera edad tiende a tener un curso más leve, con una enfermedad menos extensa y menos manifestaciones extraintestinales. Sin embargo, los pacientes ancianos tienen un mayor riesgo de complicaciones como infecciones, neoplasias malignas y un mayor número de hospitalizaciones. El riesgo de colitis por citomegalovirus y *Herpes zóster* es notablemente mayor en esta población.

Las estrategias de tratamiento difieren debido al mayor riesgo de toxicidad farmacológica y comorbilidades. Los pacientes ancianos tienen menos probabilidades de recibir inmunomoduladores y productos biológicos, y más probabilidades de ser tratados con agentes de ácido 5-aminosalicílico y corticosteroides. Las tasas de intervención quirúrgica son más elevadas en los pacientes ancianos con CU, en particular para colectomías urgentes, que se asocian a un aumento de la mortalidad.

En resumen, la EII de inicio en la tercera edad se caracteriza por una mayor incidencia de CU, un predominio de la enfermedad colónica en la EC, un curso más leve de la enfermedad y un mayor



Tomado y modificado de referencia 20.

Figura 1: Abordaje del paciente anciano con sospecha de EII

riesgo de complicaciones y hospitalizaciones. El tratamiento debe adaptarse para minimizar la toxicidad de los fármacos y abordar las comorbilidades, con una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios de los tratamientos inmunosupresores y las intervenciones quirúrgicas.

El número de ancianos o adultos mayores con EII, viene en aumento. En ellos la CU es más frecuente que la EC, siendo la CU más frecuentemente izquierda y la EC localizada en el colon y de fenotipo

inflamatorio. Cuando aparece por primera vez en la etapa adulta suele ser más leve, menos extensa y con menos manifestaciones extraintestinales. Ese grupo etario, tiene características especiales que lo hacen vulnerable a complicaciones de la EII como la polifarmacia, las comorbilidades, la fragilidad y el deterioro cognitivo. En ellos, la EII conlleva con mayor riesgo de cirugía y hospitalización. La elección del tratamiento en el adulto mayor, tiene como prioridad, procurar mejor calidad de vida, por lo cual la mejoría sintomática es un objetivo



fundamental. En ancianos con CU leve a moderada la mesalazina es la mejor opción terapéutica por su adecuado perfil de seguridad y en casos de EII moderados a severos, posiblemente las mejores opciones terapéuticas son el vedolizumab y el ustekinumab, por su eficacia comprobada, así como también su favorable perfil de seguridad.

Referencias:

1. Taleban S, Colombel JF, Mohler MJ, Fain MJ. Inflammatory bowel disease and the elderly: A Review. *J Crohn's Colitis*. 2015;9(6):507-15.
2. Chang JT. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652-64.
3. Behr MA, Divangahi M, Lalande JD. What's in a name? The (mis)labelling of Crohn's as an autoimmune disease. *Lancet*. 2010;376(9736):202-3.
4. Padoan A, Musso G, Conran N, Basso D. Inflammation, Autoinflammation and Autoimmunity in Inflammatory Bowel Diseases. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(7):5534-57.
5. Dulai PS, Jairath V. How Do We Treat Inflammatory Bowel Diseases to Aim For Endoscopic Remission? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1300-8.
6. Gordon IO, Agrawal N, Willis E, Goldblum JR, Lopez R, Allende D, et al. Fibrosis in ulcerative colitis is directly linked to severity and chronicity of mucosal inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(7):922-39.
7. Hindryckx P, Jairath V, D'Haens G. Acute severe ulcerative colitis: From pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(11):654-64.
8. Sonnenberg A. Age distribution of IBD hospitalization. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(3):452-7.
9. Patil DT, Odze RD. Backwash Is Hogwash: The Clinical Significance of Ileitis in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(8):1211-4.
10. Singh S, Picardo S, Seow CH. Management of Inflammatory Bowel Diseases in Special Populations: Obese, Old, or Obstetric. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1367-80.
11. Clement B, De Felice K, Afzali A. Indications and safety of newer IBD treatments in the older patient. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023;25(7):160-8.
12. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):30-35. doi:10.1013. Ouchi Y, Rakugi H, Arai H, Akishita M, Ito H, Toba K, et al. Redefining the elderly as aged 75 years and older: Proposal from the Joint Committee of Japan Gerontological Society and the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(7):1045-7.
14. Higashiyama M, Sugita A, Koganei K, Wanatabe K, Yokoyama Y, Uchino M, et al. Management of elderly ulcerative colitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2019;54(7):571-86.
15. Herfarth H, Barnes EL, Valentine JF, Hanson J, Higgins PDR, Isaacs KL, et al. Methotrexate Is Not Superior to Placebo in Maintaining Steroid-Free Response or Remission in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1098-1108.e9.
16. Everhov ÅH, Halfvarson J, Myrelid P, Sachs MC, Nordenvall C, Söderling J, et al. Incidence and Treatment of Patients Diagnosed With Inflammatory Bowel Diseases at 60 Years or Older in Sweden. *Gastroenterology*. 2018;154(3):518-528.e15.
17. Charpentier C, Salleron J, Savoye G, Fumery M, Merle V, Laberrenne JE, et al. Natural history of elderly-onset inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Gut*. 2014;63(3):423-32.
18. Bermudez H, Faye AS, Kochar B. Managing the older adult with inflammatory bowel disease: Is age just a number? *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(4):268-73.
19. Nguyen GC, Sheng L, Benchimol EI. Health Care Utilization in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(4):777-82.
20. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021;160(1):445-51.
21. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Avina-Zubieta JA, Bitton A, et al. Past and Future Burden of Inflammatory Bowel Diseases Based on Modeling of Population-Based Data. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1345-1353.e4.
22. Stepaniuk P, Bernstein CN, Targownik LE, Singh H. Characterization of inflammatory bowel disease in elderly patients: A review of epidemiology, current practices and outcomes of current management strategies. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2015;29(6):327-33.
23. Faye AS, Colombel JF. Aging and IBD: A New Challenge for Clinicians and Researchers. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(1):126-32.
24. Van Tongeren SP, Slaets JPJ, Harmsen HJM, Welling GW. Fecal microbiota composition and frailty. *Appl Environ Microbiol*. 2005;71(10):6438-42.
25. Bewtra M, Newcomb CW, Wu Q, Chen L, Xie F, Roy JA, et al. Mortality associated with medical therapy versus elective colectomy in ulcerative colitis a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;163(4):262-70.



26. Sousa P, Bertani L, Rodrigues C. Management of inflammatory bowel disease in the elderly: A review. *Dig Liver Dis.* 2023;55(8):1001–9.
27. Pal P, Tevethia HV, Prakash N, Adigopula B, Boramma GG, Chandayapeta J, et al. Sa587 Demographics, disease phenotype and treatment patterns of elderly onset inflammatory bowel disease (IBD) in a South Asian country: is elderly IBD really a milder phenotype? *Gastroenterology.* 2021;160(6):S-563.
28. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the Elderly: Management Challenges and Therapeutic Considerations. *Curr Gastroenterol Rep.* 2019;21(11):31776797.
29. Otero Regino W, González A, Gómez Zuleta M. Prevalencia de diferentes tipos de colitis en personas adultas mayores. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2009;24(3):272–8.
30. Hruz P, Juillerat P, Kullak-Ublick GA, Schoepfer AM, Mantzaris GJ, Rogler G. Management of the Elderly Inflammatory Bowel Disease Patient. *Digestion.* 2020;101(Suppl1):105–19.
31. Yasuda Y, Urata Y, Tohnai R, Ito S, Kawa Y, Kono Y, et al. Immune-related colitis induced by the long-term use of nivolumab in a patient with non-small cell lung cancer. *Intern Med.* 2018;57(9):1269–72.
32. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, Tokito T, Ishii H, Yoshioka S, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: An evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):1–2.
33. Portenkirchner C, Kienle P, Horisberger K. Checkpoint inhibitor-induced colitis—a clinical overview of incidence, prognostic implications and extension of current treatment options. *Pharmaceuticals.* 2021;14(4):33923423.
34. Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1393–1403.e1.
35. Katz S, Pardi DS. Inflammatory bowel disease of the elderly: Frequently asked questions (FAQs). *Am J Gastroenterol.* 2011;106(11):1889–97.
36. Wagtmans MJ. Crohn's disease in the elderly: A comparison with young adults. *J Clin Gastroenterol.* 1998;27(2):129–33.
37. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: Inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(5):459–77.
38. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(3):384–413.
39. Cheng D, Cushing KC, Cai T, Ananthakrishnan AN. Safety and Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Older Patients With Ulcerative Colitis: Patient-Level Pooled Analysis of Data From Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(5):939–946.e4.
40. Ananthakrishnan AN, Donaldson T, Lasch K, Yajnik V. Management of Inflammatory Bowel Disease in the Elderly Patient: Challenges and Opportunities. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(6):882–93.
41. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570–83.
42. Segal JP, Htet HMT, Limdi J, Hayee B. How to manage IBD in the “elderly.” *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(6):468–77.
43. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37–43.
44. Villumsen M, Aznar S, Pakkenberg B, Jess T, Brudek T. Inflammatory bowel disease increases the risk of Parkinson's disease: A Danish nationwide cohort study 1977–2014. *Gut.* 2019;68(1):18–24.
45. Medina Orjuela A, Rosero Olarte Ó, Nel Rueda Plata P, Sánchez Escobar F, Chalem Choueka M, González Reyes MÁ, et al. Second Colombian Consensus on the Management of Post-menopausal Osteoporosis: 2017 Update, II Consenso Colombiano para el Manejo de la Osteoporosis Posmenopáusica. *Rev Colomb Reumatol* [Internet]. 2018;1–6. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-85047209328&partnerID=MN8TOARS>
46. Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, Musca T, Ingravalle F, Sicignano LL, et al. Nutrition and IBD: Malnutrition and/or Sarcopenia? A Practical Guide. *Gastroenterol Res Pract.* 2017;2017:1–2.
47. Eidam A, Cesari M, Bauer JM. Frailty and Drug Therapy. *Pract Issues Geriatr.* 2023;Part F12(June):143–59.
48. L. F, C. C, A. C, B. B, C.R. R, F. L, et al. Biomarkers of frailty in older persons. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(10):10–5.
49. Riegler G, Tartaglione MT, Carratú R, et al. Age-related clinical severity at diagnosis in 1705 patients with ulcerative colitis: a study by GISC (Italian Colon-Rectum Study Group). *Dig Dis Sci.* 2000;45(3):462–465. doi:10.1023/a:1005424603085.
50. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752–62.
51. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1–2.
52. Asscher VER, Waars SN, van der Meulen-de Jong AE, Stuyt RJL, Baven-Pronk AMC, van der Marel S, et al. Deficits in Geriatric Assessment Associate With



- Disease Activity and Burden in Older Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):e1006–21.
53. Borson S, Scanlan JM, Chen P, Ganguli M. The Mini-Cog as a screen for dementia: Validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1451–4.
 54. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(4):1–3.
 55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
 56. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: Developing the Short-Form Mini-Nutritional Assessment (MNA-SF). *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):11382797.
 57. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA J Am Med Assoc*. 1963;185(12):914–9.
 58. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-M156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146.
 59. Thompson C, Taleban S. Incorporating Frailty in the Treatment Program of Elderly Patients with Gastrointestinal Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020;18(4):635–56.
 60. Kochar B, Cai W, Cagan A, Ananthakrishnan AN. Frailty is independently associated with mortality in 11 001 patients with inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(2):311–8.
 61. Huang X, Xiao M, Jiang B, Wang X, Tang X, Xu X, et al. Prevalence of frailty among patients with inflammatory bowel disease and its association with clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):19–20.
 62. Potcovaru CG, Filip PV, Neagu OM, Diaconu LS, Salmen T, Cintează D, et al. Diagnostic Criteria and Prognostic Relevance of Sarcopenia in Patients with Inflammatory Bowel Disease—A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023;12(14):19–20.
 63. Kara M, Kaymak B, Frontera WR, Ata AM, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from ISarcoPRM. *J Rehabil Med*. 2021;53(6):19–20.
 64. Campbell JP, Teigen L, Manski S, Blumhof B, Guglielmo FF, Shivashankar R, et al. Sarcopenia Is More Prevalent Among Inflammatory Bowel Disease Patients Undergoing Surgery and Predicts Progression to Surgery Among Medically Treated Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(12):1844–50.
 65. Mehta RS, Kochar BD, Kennelty K, Ernst ME, Chan AT. Emerging approaches to polypharmacy among older adults. *Nat Aging*. 2021;1(4):347–56.
 66. Mesonero F, Fernández C, Sánchez-Rodríguez E, García-García Paredes A, Senosiain C, Albillos A, et al. Polypharmacy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Prevalence and Outcomes in a Single-center Series. *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(3):189–95.
 67. Kochar B, Kalasapudi L, Ufere NN, Nipp RD, Ananthakrishnan AN, Ritchie CS. Systematic Review of Inclusion and Analysis of Older Adults in Randomized Controlled Trials of Medications Used to Treat Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(9):1541–3.
 68. Sturm A, Maaser C, Mendall M, Karagiannis D, Karatzas P, Ipenburg N, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on IBD in the Elderly. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):263–73.
 69. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: Clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(3):187–208.
 70. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):4–22.
 71. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748–64.
 72. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1450–61.
 73. Alexakis C, Saxena S, Chhaya V, Cecil E, Curcin V, Pollok R. Do Thiopurines Reduce the Risk of Surgery in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease? A 20-Year National Population-Based Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):672–80.
 74. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus E V, Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: A nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145(5):24–5.
 75. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374(9701):1617–25.



76. Lemaitre M, Kirchgerner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, *et al.* Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(17):1679–86.
77. Duricova D, Pariente B, Sarter H, Fumery M, Leroyer A, Charpentier C, *et al.* Impact of age at diagnosis on natural history of patients with elderly-onset ulcerative colitis: A French population-based study. *Dig Liver Dis.* 2018;50(9):903–9.
78. Kirchgerner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of Serious and Opportunistic Infections Associated With Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2018;155(2):337-346.e10.
79. Cheddani H, Dauchet L, Fumery M, Charpentier C, Marie Bouvier A, Dupas JL, *et al.* Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(10):1428–36.
80. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):5–6.
81. Huang Z, Chao K, Li M, Zhi M, Tang J, Hu P, *et al.* Methotrexate for Refractory Crohn's Disease Compared with Thiopurines: A Retrospective Non-head-To-head Controlled Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(3):440–7.
82. Colman RJ, Rubin DT. Optimal doses of methotrexate combined with anti-TNF therapy to maintain clinical remission in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(4):312–7.
83. Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, *et al.* Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: A double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. *Gastroenterology.* 1996;110(5):1416–21.
84. González-Lama Y, Taxonera C, López-Sanromán A, Pérez-Calle JL, Bermejo F, Pajares R, *et al.* Methotrexate in inflammatory bowel disease: A multicenter retrospective study focused on long-term efficacy and safety. the Madrid experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(9):1086–91.
85. Porcari S, Viola A, Orlando A, Privitera AC, Ferracane C, Cappello M, *et al.* Persistence on Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease Compared with Younger Patients: Data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases (SN-IBD). *Drugs and Aging.* 2020;37(5):383–92.
86. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):441–51.
87. Borren NZ, Ananthakrishnan AN. Safety of Biologic Therapy in Older Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1736-1743.e4.
88. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, *et al.* The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2016;66(5):839–51.
89. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel J-F, Sandborn WJ, *et al.* Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2013;369(8):699–710.
90. Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, *et al.* Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1345–54.
91. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V., Danese S, Colombel J-F, Törüner M, *et al.* Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1215–26.
92. Feagan BG, Lasch K, Lisssoos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM, *et al.* Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naive Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(1):130-138.e7.
93. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147(3):24–5.
94. 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. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):2179-2191.e6.
95. Pugliese D, Privitera G, Armuzzi A. P477 Italian real-life study evaluating the long-term effectiveness of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease: the elderly cohort. *J Crohn's Colitis.* 2020;14(Supplement_1):S419–22.
96. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020;36(4):257–64.
97. Gutiérrez A, Rodríguez-Lago I. How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data. *Front Med.* 2021;8:33585530.
98. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, *et al.* Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201–14.



99. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(1):23–32.
100. Biancone L, Ardizzone S, Armuzzi A, Castiglione F, D'Inca R, Danese S, et al. Ustekinumab for treating ulcerative colitis: an expert opinion. *Expert Opin Biol Ther*. 2020;32662683.
101. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946–60.
102. Garg R, Aggarwal M, Mohammed A, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. Real-world effectiveness and safety of ustekinumab and vedolizumab in elderly patients with Crohn's disease. *Indian J Gastroenterol*. 2023;42(5):718–23.
103. Nwaogu A, Bond A, Smith PJ. Guideline review: Tofacitinib for adults with moderately to severely active ulcerative colitis - NICE guidance. *Frontline Gastroenterol*. 2021;12(2):133–6.
104. 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(18):1723–36.
105. Chaparro M, Garre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-De Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in ulcerative colitis: Real-world evidence from the ENEIDA registry. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(1):35–42.
106. Lichtenstein GR, Bressler B, Francisconi C, Vermeire S, Lawendy N, Salese L, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Tofacitinib, Stratified by Age, in Patients from the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29(1):27–41.
107. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):390–400.
108. Harnik S, Ungar B, Loebstein R, Ben-Horin S. A Gastroenterologist's guide to drug interactions of small molecules for inflammatory bowel disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2024;1–2.
109. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffladeen J, Greenbloom S, et al. 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;399(10341):2113–28.
110. Loftus EV Jr, Panés J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966–1980. doi:10.1056/NEJMoa2212728.
111. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *Lancet*. 2022;399(10340):2031–46.
112. Skyrizi. Label via DailyMed. Food and Drug Administration (DailyMed). Updated date: 2024-03-04.
113. Paik J. Ozanimod: A Review in Ulcerative Colitis. *Drugs*. 2022;82(12):1303–13.
114. Choi D, Stewart AP, Bhat S. Ozanimod: A First-in-Class Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulator for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Ann Pharmacother*. 2022;56(5):592–9.
115. Song EM, Lee HS, Park SH, Kim GU, Seo M, Hwang SW, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of elderly onset ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):172–9.
116. Almogy G, Sachar DB, Bodian CA, Greenstein AJ. Surgery for ulcerative colitis in elderly persons: Changes in indications for surgery and outcome over time. *Arch Surg*. 2001;136(12):1396–400.
117. Bollegala N, Jackson TD, Nguyen GC. Increased Postoperative Mortality and Complications Among Elderly Patients With Inflammatory Bowel Diseases: An Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1274–81.
118. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13863–78.
119. Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, et al. Meta-analysis: The risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(10):953–62.
120. Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelín P, et al. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):605–14.
121. Manser CN, Maillard MH, Rogler G, Schreiner P, Rieder F, Bühler S. Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Digestion*. 2020;101(Suppl1):58–68.
122. Grossberg LB, Pellish RS, Cheifetz AS, Feuerstein JD. Review of societal recommendations regarding management of patients with inflammatory bowel disease during the SARS-CoV-2 Pandemic. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(6):940–6.
123. Siegel CA, Melmed GY, McGovern DPB, Rai V, Krammer F, Rubin DT, et al. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel diseases: Recommendations from an international consensus meeting. *Gut*. 2021;70(4):635–40.



124. D'Amico F, Rabaud C, Peyrin-Biroulet L, Danese S. SARS-CoV-2 vaccination in IBD: more pros than cons. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(4):211–3.
125. Khan N, Vallarino C, Lissos T, Darr U, Luo M. Risk of Malignancy in a Nationwide Cohort of Elderly Inflammatory Bowel Disease Patients. *Drugs and Aging.* 2017;34(11):859–68.
126. Tran AH, Man Ngor EW, Wu BU. Surveillance colonoscopy in elderly patients: A retrospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2014;174(10):1675–82.
127. Cyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, *et al.* Colorectal cancer in ulcerative colitis: A cohort study of primary referrals from three centres. *Gut.* 1988;29(2):206–17.

Enfermedad inflamatoria intestinal: abordando la salud de la mujer

Cyrla Zaltman, MD, PhD¹ , Marta Brenner Machado, MD, PhD² .

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) consiste principalmente en la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Afectan principalmente a personas en edad fértil y impacta negativamente las diferentes etapas de la vida de las mujeres con EII, con la consiguiente disminución de su calidad de vida. La atención de la salud de las mujeres con EII debe abordarse de forma personalizada, buscando reconocer las necesidades específicas de cada etapa de su vida, desde la adolescencia hasta la menopausia. Los aspectos relacionados con la menstruación, la anticoncepción, la fertilidad y los trastornos sexuales en la EII rara vez son abordados tanto por el paciente como por el equipo sanitario. Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo ampliar y actualizar estos diferentes aspectos de la enfermedad así como demostrar la importancia del equipo interdisciplinario en este proceso.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Colitis ulcerosa. Enfermedad de Crohn. Menstruación, anticoncepción, fertilidad, disfunción sexual.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) abarca principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) y se presenta principalmente en personas jóvenes en edad fértil, causando discapacidad y morbilidad significativas¹.

Las etapas de la vida de una mujer se basan en su ciclo reproductivo, que comienza con la menstruación y continúa hasta la menopausia. La EII impacta el salud reproductiva y calidad de vida de las mujeres ante la aparición de numerosos desafíos y, a veces, poco abordados, como veremos a continuación.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) consists of mainly in Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). They mainly affect people of childbearing age and negatively impacts the different stages of life of women with IBD, with the consequent decrease in their quality of life. Health care for women with IBD should be approach in a personalized way, seeking to recognize the specific needs of each stage of their life, from adolescence to menopause. The aspects related to menstruation, contraception, fertility and sexual disorders in IBD are rarely addressed by both the patient and the team sanitary. Therefore, this review aims to expand and update these different aspects of the disease as well as demonstrate the importance of the interdisciplinary team in this process.

Key words: Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis. Crohn's disease. Menstruation, contraception, fertility, sexual dysfunction.

Ciclos menstruales

El ciclo menstrual normal dura 28 ± 4 días y se acompaña invariablemente de cambios de humor y manifestaciones gastrointestinales (75%) en los períodos premenstrual y menstrual, que pueden estar relacionadas con fluctuaciones en los niveles de hormonas ováricas².

Estas hormonas ováricas pueden intervenir en el eje cerebro-intestino, generando cambios en la percepción del dolor e hipersensibilidad visceral, y en el umbral del dolor (opioides y serotoninérgico)³. Las alteraciones en la motilidad intestinal se han asociado con la presencia de receptores de

¹Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina UFRJ, Serviço de Gastroenterologia, Hospital Clementino Fraga Filho- UFRJ, Rio de Janeiro, Brazil. ²Departamento Medicina Interna da Faculdade de Medicina PUC-RGS, Serviço de Gastroenterologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio grande do Sul, Brazil. **Correspondencia:** Cyrla Zaltman, c.zaltman@gmail.com



hormonas ováricas (estrógenos) en el músculo liso intestinal². Los niveles séricos reducidos de progesterona pueden acelerar el tránsito intestinal y los niveles elevados tienden a inhibirlo, como se demuestra en estudios con animales³. Se postula que la activación de los receptores de estrógenos en las membranas de las células epiteliales está relacionada con un aumento de la permeabilidad intestinal, permitiendo cambios en la composición de la microbiota intestinal, en el eje cerebro-intestino, en la inmunidad humoral y celular^{4,5}.

De igual forma, en los periodos menstruales y premenstruales de las pacientes con EII también se observan manifestaciones digestivas, predominantemente dolor abdominal y diarrea y en ocasiones asociadas a la presencia de depresión y fatiga. Estos síntomas pueden estar presentes aproximadamente un año antes del diagnóstico de la enfermedad subyacente⁶⁻⁸.

Cuando la EII recae, pueden ocurrir ciclos anovulatorios y cambios en la duración del flujo y dolor durante el período menstrual, pero estos tienden a reducirse a medida que la enfermedad dura más⁹.

El impacto de los medicamentos utilizados en la EII sobre el ciclo menstrual aún no está bien establecido, pero se sugiere que el uso de esteroides es un factor predisponente a los cambios menstruales y que el uso de biológicos desencadena fatiga y trastornos premenstruales⁸. Lo mismo ocurre con las cirugías intestinales (resecciones, estricturoplastia o colectomía total) relacionadas con la EII¹⁰.

Considerando que las manifestaciones digestivas pueden confundirse con la reactivación de la EII, en la práctica clínica es importante analizar:

- Presencia de síntomas previos al período premenstrual y su persistencia en el período posmenstrual, lo que favorecería la hipótesis de actividad de EII.

- La presencia de actividad de la enfermedad a través de biomarcadores séricos y fecales (calprotectina fecal) que pueden complementarse con exámenes radiológicos/endoscópicos.
- El uso de antiinflamatorios no hormonales para el tratamiento de la dismenorrea, que podrían ser un facilitador de la reactivación de la EII¹¹.

Anticoncepción

El uso de píldoras anticonceptivas orales que contienen estrógenos puede estar asociado con un mayor riesgo de cirugía en la EC, así como con fenómenos tromboembólicos (alrededor de 2 a 3 veces mayores) en la EII. Por lo tanto, este método anticonceptivo debe evitarse en pacientes con mayor riesgo trombótico, durante la actividad de la enfermedad o durante el uso de inhibidores de JAK. Los anticonceptivos orales están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática asociada con EII¹²⁻¹⁴.

Hasta la fecha, no ha sido concluyente si los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de recaída de la EII¹¹. No hay evidencia de que los anticonceptivos orales afecten la acción de los biológicos y que los biológicos también afecten la eficacia del método anticonceptivo^{12,13}.

Debe recordarse que los anticonceptivos orales pueden tener una eficacia reducida en pacientes con EC de intestino delgado extensa o enterectomías extensas previas debido a una posible absorción errática¹².

En la práctica clínica se recomienda como método anticonceptivo de primera línea el dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel (endoceptivo) o implantes anticonceptivos. Como 2ª línea: anticonceptivos inyectables o píldoras de progesterona sola y como 3ª línea: estrógenos en dosis bajas (en ausencia de factores de riesgo de trombosis), parche transdérmico o anillo vaginal^{12,13}.



Fertilidad

Considerando la presencia de actividad, la tasa de fertilidad de las pacientes con EII es similar a la de las mujeres sanas siempre que la enfermedad esté en remisión. Sin embargo, durante la actividad de la enfermedad, la reducción de la fertilidad puede deberse a disminución de la libido, ciclo menstrual irregular, presencia de síntomas digestivos y extraintestinales (dolor abdominal, manifestaciones articulares), así como afectación perianal en la EC y reducción de la actividad sexual de la pareja¹⁴.

El impacto de las intervenciones quirúrgicas relacionadas con la EII en la fertilidad femenina aún no está bien establecido, como lo demuestra un metaanálisis reciente. en el período de 1 año (RR 5,45; IC del 95%: 0,41 a 72,57; N: 114; 2 estudios) y 2 años después de la cirugía (RR 3,59; IC del 95%: 1,32 a 9,73; N:190; 1 estudio). Sin embargo, la infertilidad fue mayor en las mujeres sometidas a proctocolectomía restauradora abierta en comparación con cirugías laparoscópicas al considerar el período de 1 año después de la cirugía (RR 0,70; IC del 95%: 0,38 a 1,27; N: 37; 1 estudio). El riesgo de infertilidad se vuelve tres veces mayor en mujeres con colitis ulcerosa sometidas a proctocolectomía con bolsa ileo-anal¹⁷.

Aunque la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la EII no tienen un impacto negativo en la fertilidad femenina, es importante destacar el papel de los corticosteroides, la ciclosporina y el tofacitinib. Se ha demostrado que la terapia prolongada con corticoides en dosis superiores a 7,5 mg/día puede reducir la reserva ovárica por su acción sobre la hormona folículo estimulante (FSH) y que la ciclosporina puede tener un efecto gonadotóxico acumulativo dosis dependiente (> 10 g/d) y puede generar prematuridad ovárica¹⁸. Tofacitinib en dosis supra-terapéuticas puede provocar pérdida post-implantación, como se ha demostrado en estudios en animales, por lo que se debe evitar su uso hasta que surja evidencia más consistente¹⁵.

La Infertilidad definida como la incapacidad de concebir después de 12 meses de vida sexual activa y continuada de una pareja, sin el uso de

ningún método anticonceptivo, está presente en aproximadamente 3-14% de las pacientes con EC y 1,7-15% de las mujeres con CU, tasas similares a las observadas en la población general (2,5-14%)¹⁹. Tiene un origen multifactorial que involucra factores psicológicos (depresión, autoimagen comprometida, libido reducida), factores relacionados con la enfermedad subyacente (EII activa, ciclos menstruales irregulares, fístulas, ostomías, colectomía total con bolsa ileoanal), elecciones personales y reserva ovárica reducida, observándose más en mujeres mayores de 30 años²⁰.

En la práctica, ante la sospecha de infertilidad femenina, se recomienda descartar la posibilidad de infertilidad masculina y promover la remisión de la EII mediante un abordaje multidisciplinario (psicólogo, ginecólogo, gastroenterólogo y proctólogo). Es importante consultar a un especialista en reproducción asistida para obtener orientación sobre criopreservación de óvulos (mujeres hasta 35 años) y fecundación *in vitro*.

Disfunción sexual

El enfoque sobre la disfunción sexual (DS) en mujeres con EII debe ser especial, debido a la alta prevalencia de la condición. Las tasas de DS relacionadas con la EII en mujeres varían en la literatura entre el 49-97%, superando con creces a la población general, que se sitúa entre el 19-28%²¹.

Existen diferentes orígenes probablemente vinculados a la DS en pacientes con EII, entre ellos el trastorno del deseo y la excitación sexual, el orgasmo, el dolor durante las relaciones sexuales, los propios síntomas de la actividad inflamatoria, los cambios hormonales típicos de cada ciclo fisiológico, los problemas psicológicos y emocionales, las complicaciones de la enfermedad perianal fistulizante, los medicamentos que pueden reducir la libido, las cirugías mayores que requieren ostomías y muchas otras²².

Los medicamentos utilizados en la EII pueden causar DS y a menudo se olvida la investigación



de la anamnesis. Su interferencia con los mecanismos neurogénicos, hormonales y vasculares puede resultar en disminución de la libido, dificultades orgásmicas, inhibición de la lubricación vaginal, irregularidades menstruales y agrandamiento doloroso de los senos²³. Los depresores del sistema nervioso central pueden producir hiperprolactinemia y los medicamentos antiandrogénicos pueden afectar la respuesta sexual normal. Los agentes antihipertensivos y antipsicóticos pueden inducir DS, lo que puede provocar que la paciente no cumpla con el tratamiento y olvide informarlo durante la consulta médica. En general, los efectos secundarios inducidos por medicamentos son reversibles con la identificación y suspensión del agente inductor de los síntomas. La DS es un efecto adverso importante y subestimado de los antidepresivos de uso generalizado y los pacientes, si no se les pregunta directamente, tienden a no informarlos. La incidencia informada de DS asociada con la medicación antidepresiva en este grupo oscila entre el 1,9% y el 92%²³.

Los corticosteroides merecen atención por sus efectos cosméticos, como obesidad troncal, acné, hirsutismo y estrías, son responsables de una percepción de la imagen corporal que tiene una gran influencia negativa en la vida de las mujeres con EII²⁴.

El uso de inmunosupresores y terapias biológicas fueron descritos como relacionados con la reducción del deseo sexual en cuestionarios específicos realizados, sin embargo estos datos son contradictorios, dudándose si la explicación real estaría relacionada con la gravedad de la enfermedad y no con el fármaco específico. Esta alerta debe hacerse aquí para incluir en la anamnesis el uso de todos los medicamentos y el tiempo de uso, tratando de hacer la correlación necesaria con el DS, cuando esté presente²⁴.

Existe evidencia adicional de que los síntomas de la EII, como diarrea, dolor abdominal, flatulencia, incontinencia fecal, tenesmo y urgencia para defecar, además de las manifestaciones extraintestinales (como fatiga y artralgia, por

ejemplo), están directamente relacionados con una calidad de vida insatisfactoria y DS²⁴.

Si bien las cirugías pueden ser responsables de mejorar la calidad de vida de los pacientes, también pueden estar relacionadas con el DS, especialmente en el escenario de cirugías pélvicas mayores. Estas son responsables de cambios en la inervación de los genitales, distorsión de la anatomía pélvica, presencia de setones en fístulas y dispareunia, reducción de la lubricación vaginal y propiocepción. La proctocolectomía con reservorio ileal y su proximidad a la vagina puede aumentar en un 25% las quejas de dispareunia y reducción de la satisfacción sexual, además de miedos y depresión relacionados con el abordaje quirúrgico. Otros desafíos relacionados con la cirugía y el reservorio ileal son la incontinencia fecal, aumento de la frecuencia de las deposiciones y con esto hay pérdida de satisfacción y deseo sexual. La proctocolectomía total con resección abdominoperineal interesfinteriana ha demostrado un efecto desfavorable sobre la función sexual, que puede verse agravada por la presencia de una ileostomía debido a temores relacionados con pérdidas de bolsas, olores y distorsión de la imagen corporal²⁵.

Existen en la literatura varios cuestionarios con índices de puntuación específicos que pueden contribuir a la determinación, clasificación y gravedad de la disfunción sexual como los índices de *Female Sexual Function Index* (FSFI) y la escala de *IBD- Specific Female Sexual Dysfunction Scale* (IBD-FSDS)²⁶.

En la práctica clínica se sugiere un abordaje conjunto con la ginecología y la introducción temprana de algunas medidas, como el uso de humectantes tópicos, hormonas, lubricantes, probióticos, antisépticos, fisioterapia del suelo pélvico, anticonceptivos (cuando estén indicados) con el objetivo de suprimir los efectos de la tensión premenstrual, con buenos resultados²⁵.

Los síntomas vulvares relacionados con la EII, como fisuras, procesos inflamatorios y fúngicos, úlceras, sequedad y dolor, deben ser



correctamente cuestionados, identificados, diagnosticados y tratados, ya que inciden directamente en las condiciones de DS²⁷. La EC de vulva, bien descrita en la literatura pediátrica y adolescente, es más rara en mujeres adultas y es una entidad clínica bien reconocida. Síntomas como picazón, enrojecimiento vulvar, hinchazón o dolor, hipertrofia labial (particularmente en los labios mayores), fisuras en forma de cuchillo, ulceraciones, abscesos y fístulas pueden ser recurrentes y remitentes. La EC vulvar puede no estar directamente relacionada con la actividad de la enfermedad gastrointestinal, clasificándose en este último caso como EC cutánea de vulva / vulvoperineal o EC metastásica (ECM). La ECM que afecta la vulva y el perineo es rara y, a veces, difícil de diagnosticar. Se han descrito diversas presentaciones clínicas, que incluyen dolor e hinchazón generalizados inespecíficos, pápulas y placas eritematosas y úlceras que no cicatrizan. La EC vulvar puede preceder, coincidir o desarrollarse después del diagnóstico de enfermedad intestinal. Sin embargo, no todos los casos de EC vulvar progresan a enfermedad gastrointestinal. El médico debe mantener la sospecha de una posible afectación de la EC vulvar en pacientes adultas con antecedentes prolongados de EII que se remontan a la infancia y dolor, hinchazón y ulceraciones vulvares que de otro modo no tienen explicación. El diagnóstico diferencial incluye liquen plano, liquen escleroso, neoplasia intraepitelial vulvar y linfangiectasia adquirida. Además de las limitaciones físicas y las molestias que provocan las enfermedades vulvares, perineales y glúteas, muchas mujeres con EII sufren psicológicamente debido a estas lesiones. El miedo al dolor, la vergüenza, la ansiedad o la depresión ante la aparición de la lesión pueden contribuir a la DS²⁵.

En cuanto a las molestias vaginales en la EII, los datos disponibles son limitados. Un estudio retrospectivo evaluó la frecuencia de afectación vaginal y sus síntomas en mujeres con EC tratadas en un programa universitario de EII. Se revisaron los registros de 50 mujeres con EC atendidas consecutivamente durante un período de tres meses para determinar la presencia de afectación vaginal, la distribución intestinal de la EC y la presencia de síntomas vaginales y tipos de molestias.

Once de las 50 mujeres (22%) informaron síntomas vaginales. Las molestias vaginales incluyeron diez pacientes con hinchazón labial, picazón y una paciente con paso de heces a través de la vagina. Nueve de las 11 mujeres con molestias vaginales tuvieron síntomas intestinales y manifestaciones perineales concomitantes ($p < 0,001$). Este estudio demuestra que la afectación vaginal en la EC puede ser un fenómeno frecuente y sugiere, como parte importante de la anamnesis, el interrogatorio de los síntomas vaginales²⁸.

DS es común entre mujeres con EII y puede resultar en problemas de intimidad, actividad y satisfacción sexual, así como en la formación y preservación de relaciones personales. Los factores de riesgo de DS incluyen intervenciones quirúrgicas seleccionadas, medicamentos, enfermedades mentales y comorbilidades intestinales y extraintestinales relacionadas con la EII. Además, ciertos factores demográficos, como la edad, el tipo de enfermedad y la gravedad de la EII, influyen en el impacto de la DS.

En la práctica clínica, la evaluación de la DS puede incluir el uso de cuestionarios validados sobre el funcionamiento sexual, una breve evaluación de la salud mental, una investigación inicial de los síntomas vulvovaginales o perineales, un simple examen físico o la solicitud de una evaluación ginecológica. Un equipo de atención interdisciplinario que incluya especialistas en EII, obstetras-ginecólogos, fisioterapeutas del suelo pélvico y médicos de atención primaria puede ser la forma más adecuada de brindar atención óptima y recomendaciones de tratamiento para pacientes con disfunción sexual.

Menopausia

Es una etapa del proceso de envejecimiento, definida como un período de 1 año después del cese de la menstruación, iniciándose la etapa de posmenopausia, donde aumentan los riesgos de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. El inicio de la menopausia varía según factores



genéticos, etnia, ubicación geográfica y estatus socioeconómico de la mujer²⁹.

Los estudios sobre el impacto de la posmenopausia en la evolución de la EII y viceversa son aún escasos. Rolston *et al* analizaron el efecto de la posmenopausia en la evolución clínica de la EII en 456 pacientes y no hubo cambios en los síntomas de la EII en el 65% de las participantes y el 16% mostró mejoría clínica. En el 18% de los casos se reportó empeoramiento de los síntomas de la EII, siendo más frecuente si el diagnóstico de la EII se produjo a una edad mayor a 44 años³⁰.

Un estudio retrospectivo realizado por Kane y Reddy con 65 mujeres (20 RCU y 45 EC) demostró que la menopausia se produjo en un rango de edad similar al de las mujeres sin EII, y el 38 % informó una recaída dentro de los 2 años posteriores a la menopausia³¹.

Según la Sociedad Norteamericana de Menopausia, los beneficios del reemplazo hormonal son mayores que los riesgos (enfermedades cardíacas, cáncer de mama), pero se debe individualizar y según la preferencia de la paciente³².

Estudio prospectivo en el que se incluyó una cohorte de 108.844 mujeres posmenopáusicas, sin antecedentes de EII, que realizaron terapia hormonal sustitutiva, detectándose una mayor tasa de diagnóstico de CU, lo que no ocurrió con EC, en aquellas que realizaron terapia hormonal sustitutiva de forma continua y tiempo prolongado. Este riesgo se redujo temporalmente al suspenderse el reemplazo³³.

Estudio de Kane S y Reddy D demostraron que el 80% de las mujeres con EII que recibían terapia de reemplazo hormonal tuvieron menos recaídas que las mujeres que no la usaron, lo que sugiere un efecto protector del estrógeno contra la actividad de la EII³¹.

En 2018, un estudio en el que participaron mujeres de diferentes edades sometidas a terapia de reemplazo hormonal demostró que la mayoría de las mujeres posmenopáusicas

con EII no informaron ningún cambio clínico en su EII³⁰. Sin embargo, en 2024, un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo de casos y controles en el que participaron mujeres con EII posmenopáusicas sometidas a terapia de reemplazo hormonal demostró una mejoría clínica en los síntomas de EII en comparación con el grupo sin reemplazo hormonal, donde no se observaron cambios clínicos³⁴.

En la práctica clínica, la terapia hormonal sustitutiva debe realizarse de forma individual, preferiblemente con una combinación transdérmica de estrógenos y progesterona dentro de una ventana terapéutica (mujeres < 60 años y/o < 10 años después del inicio de la menopausia)

En resumen, la atención sanitaria a las mujeres con EII debe ser personalizada y atender las necesidades específicas de cada etapa de la vida, desde la adolescencia hasta la menopausia. El seguimiento regular de la actividad de la enfermedad, los ajustes del tratamiento necesarios, una nutrición adecuada, el ejercicio físico y el apoyo psicosocial son esenciales, al igual que la participación activa de las mujeres en su propio cuidado, buscando información actualizada sobre la enfermedad, cumpliendo con el tratamiento prescrito y mantener la comunicación abierta con su equipo de atención médica.

Referencias

1. Liu CY, Chen LB, Liu PY, Xie DP, Wang PS. Effects of progesterone on gastric emptying and intestinal transit in male rats. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 338–41
2. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007; 28: 521–74
3. Bharadwaj S., Kulkarni G., Shen B. Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery. *J. Dig. Dis.* 2015;16:245–55.
4. Bernstein MT, Graff LA, Targownik LE. Gastrointestinal symptoms before and during menses in women with IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 135–44.
5. Saha S, Zhao YQ, Shah SA *et al*. Menstrual cycle changes in women with inflammatory bowel disease: a study from the ocean state Crohn's and colitis area registry. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20: 534–40



6. Lahat A, Falach-Malik A, Haj O, *et al.*. Change in bowel habits during menstruation: are IBD patients different? *Therap Adv Gastroenterol.* 2020 Jun 10;13:1756284820929806.
7. Shishira BHARADWAJ, Geeta KULKARNI & Bo SHEN: Menstrual cycle, sex hormones in female inflammatory bowel disease patients with and without surgery *Journal of Digestive Diseases* 2015; 16; 245–55 .
8. Takeuchi K., Smale S., Premchand P. *et al.* Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:196–202.
9. Gawron LM, Goldberger A, Gawron AJ, *et al.* The impact of hormonal contraception on disease-related cyclical symptoms in women with inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Oct;20(10):1729-33.
10. Khalili H. Risk of Inflammatory Bowel Disease with Oral Contraceptives and Menopausal Hormone Therapy: Current Evidence and Future Directions. *Drug Saf.* 2016 Mar;39(3):193-7.
11. Yates M, Mootoo A, Adas M, *et al.* Venous Thromboembolism Risk With JAK Inhibitors: A Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 May;73(5):779-88.
12. Torres J, Chaparro M, Julsgaard, *et al.* European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation, *Journal of Crohn's and Colitis*, 2023, 17(1):1–27,
13. Ban L, Tata LJ , Humes DJ, *et al.* Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42:855 –66.
14. Lee S, Crowe M, Seow CH, *et al.* The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jul 23;7(7):CD012711.
15. Østensen M. Sexual and reproductive health in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Aug;13(8):485-93.
16. Carini F., Mazzola M., Gagliardo C., *et al* Inflammatory bowel disease and infertility: Analysis of literature and future perspectives. *Acta Bio-Med. Atenei Parm.* 2021;92:e2021264.
17. Fréour T., Miossec C., Bach-Ngohou K., *et al.* Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18:1515–22.
18. Zhao S, Wang J, Liu Y, *et al.* Inflammatory Bowel Diseases Were Associated with Risk of Sexual Dysfunction in Both Sexes: A Metaanalysis. *Inflamm Bowel Dis.*2019; 25:699-707.
19. Calvo Moya M, Mesonero Gismero F, Suarez Ferrer C, *et el.* Position statement of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on sexuality and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2024 Jan 11: S0210-5705(24)00019-0
20. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29:259-66.
21. Carrera Alonso E, López San Román A, Boixeda de Miquel D. Impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal sobre la función sexual. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32:50-4.
22. Riss S, Schwameis K, Mittlböck M, *et al.* Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2013; 17:89--94.
23. Lichtarowicz AM, Mayberry JF. Sexual dysfunction in women with Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987; 295:1065-6
24. Karasz A, Anderson M. The vaginitis monologues: women's experiences of vaginal complaints in a primary care setting. *Soc experiences of vaginal complaints in a primary care setting.* *Sci Med* 2003; 56:1013–21
25. Graham DB, Tishon JR, Borum ML. An evaluation of vaginal symptoms in women with Crohn's disease. *Digest Dis Sci* 2008; 53:765–6.
26. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011;38:425–440.
27. Rolston VS, Boroujerdi L, Long MD, *et al.* The influence of hormonal fluctuation on inflammatory bowel disease symptom severity—a cross-sectional cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:387–393.
28. Kane SV, Reddy D. Hormonal replacement therapy after menopause is protective of disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1193–1196.
29. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24:728-753.
30. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, *et al.* Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012;143:1199–1206
31. Freeman M, Lally L, Teigen L *et al.* Hormone Replacement Therapy Is Associated with Disease Activity Improvement among Post-Menopausal Women with Inflammatory Bowel Disease. *J. Clin. Med.* 2024, 13(1), 88
32. The North American Menopause Society. Deciding About Hormone Therapy Use. 2022. Disponible en <<https://www.menopause.org/docs/defaultsource/professional/menonote-deciding-about-ht-2022.pdf>>, acceso en 6 maio 2024
33. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999;28:255–81.
34. Moore J, Barlow D, Jewell D, Kennedy S. Do gastrointestinal symptoms vary with menstrual cycle? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1322–5 .
35. Smith YR, Stohler CS, Nichols TE, Bueller JA, Koeppe RA, Zubieta JK. Pronociceptive and antinociceptive effects of estradiol through endogenous opioid neurotransmission in women. *J Neurosci* 2006; 26: 5777–85.

Infección por citomegalovirus en paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Revisión de la literatura a propósito de un caso

Guillermo Veitia¹ , Rafael Montero² , Beatriz Pernaite³ , Teresa Gledhill⁴ .

Resumen

La infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) puede presentarse como refractariedad del cuadro clínico, algunas veces asociado al estado de inmunosupresión inducido por algunos tratamientos, siendo regularmente descrito en el contexto de pacientes con colitis ulcerosa (CU) y poco en casos de pacientes con enfermedad de Crohn (EC). El diagnóstico se fundamenta en hallazgos endoscópicos, histológicos y pruebas serológicas. Siendo el tratamiento de elección el uso de Ganciclovir según las características individuales. Se presenta caso de femenina de 22 años de edad con diagnóstico de CU en tratamiento con mesalazina y prednisona quien consultó en malas condiciones generales con evacuaciones mucosanguinolentas aumentadas en frecuencia, con hallazgos endoscópicos e histológicos compatibles con infección por CMV, presentando luego del inicio de tratamiento con Ganciclovir buena evolución hasta su egreso. El rápido diagnóstico y tratamiento oportuno llevaron a la respuesta adecuada evitando así complicaciones potenciales.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, citomegalovirus, infección.

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) infection in patients with inflammatory bowel disease (IBD) is mainly associated with the immunosuppression state induced by the patient's treatment, being regularly described in the context of patients with ulcerative colitis (UC) and rarely in patients with Crohn's disease (CD). The diagnosis is based on endoscopic and histological findings, with ganciclovir as the treatment of choice depending on the individual characteristics of each case. We present the case of a 22 year old female with a diagnosis of UC on regular treatment who consulted for changes in bowel habits with endoscopic and histological findings compatible with CMV infection. After starting treatment with ganciclovir, she had a good evolution until her discharge, with the rapid diagnosis and timely start of treatment allowing a good evolution and avoiding potential complications.

Key words: Inflammatory bowel disease, Cytomegalovirus, infection.

Introducción

La asociación entre enfermedad inflamatoria intestinal (EII) e infección por citomegalovirus (CMV) ha sido documentada ya en la literatura médica siendo descrita principalmente en asociación a colitis ulcerosa (CU) donde en el contexto de pacientes inmunodeprimidos, principalmente por el tratamiento de base, desarrollan exacerbación de los síntomas gastrointestinales describiéndose frecuentemente la refractariedad al tratamiento esteroideo, siendo muchos menos los casos de asociación entre CU de debut e infección por CMV y por tanto sin ningún tipo de inmunosupresión farmacológica así como escasos los casos descritos relacionados con enfermedad de Crohn (EC). El

diagnóstico se fundamenta principalmente en los hallazgos endoscópicos e histológicos siendo el tratamiento de elección el uso de antivirales recomendando la terapia con ganciclovir según las características individuales de cada caso. La sospecha inicial con un rápido diagnóstico y oportuno inicio de tratamiento permite una buena evolución evitando complicaciones potenciales.

Caso clínico

Se trató de paciente femenina de 22 años de edad conocida por diagnóstico de CU en

¹Médico gastroenterólogo, jefe del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas y presidente de la Organización Panamericana de Crohn y Colitis. ²Médico gastroenterólogo, adjunto del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas. ³Médico gastroenterólogo, adjunto del servicio de gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas. ⁴Médico anatomopatólogo, adjunto del servicio de anatomía patológica del Hospital Vargas de Caracas.

Correspondencia: Dr. Rafael Montero. Correo: rjmonterom@gmail.com

tratamiento regular con mesalazina y prednisona quien presentó desde 3 meses previo a su consulta cambio del hábito evacuatorio dado por evacuaciones líquidas de moderada cantidad, amarillentas y fétidas con presencia de moco y sangre ocasional en número de 8 a 13 evacuaciones al día concomitante a dolor abdominal difuso tipo cólico de moderada intensidad que exacerba con la ingesta de alimentos así como pérdida de peso de 15 kg, astenia y adinamia progresiva por lo que consultó.

Con antecedente de apendicetomía y sin otros comórbidos, niega hipersensibilidad a medicamentos o antecedentes familiares de importancia siendo usuaria de narguile y negando consumo regular de alcohol o tabaco. Al interrogatorio funcional refiere hábito evacuatorio previo regular de heces Bristol 3 diario.

Al examen físico de ingreso a nuestro centro impresionaba paciente en malas condiciones generales con frecuencia cardíaca de 108 lpm, frecuencia respiratorios de 22 rpm, TA de 100/60 mm/Hg, SatO₂ 95% aire ambiente con turgor y elasticidad cutánea disminuida con llenado capilar de 3 seg, tórax simétrico y expansible con ruidos respiratorio presentes sin agregados, ruidos cardíacos rítmicos y regulares sin soplos, r3 o r4. Abdomen blando con ruidos hidroaéreos presentes de forma universal, aumentados en intensidad y frecuencia, con dolor a la palpación abdominal profunda de forma difusa sin megalias o evidencia de irritación peritoneal. Extremidades móviles sin edema estando vigil, orientada y sin déficit motor o sensitivo.

En paraclínicos realizados se reportó de forma inicial leucocitos $12,4 \times 10^3/uL$, Neu 70%, Linf 27%, Hb 10g/dl, Pla_q $227 \times 10^3/uL$, Creat 0,3 mg/dl, Albumina 2.5 g/dl, Na 125 mmol/l, K 2,6 mmol/l, PCR 54,3 mg/l, VDRL No reactivo, Quantiferon negativo, Serologías para VHB, VHC y HIV negativos, Rx de tórax sin hallazgos patológicos y coproanálisis que reporta presencia de moco y sangre en la muestra sin formas infectantes con acumulo de moco e inclusiones leucocitarias abundantes y hematíes moderados.

Ante hallazgos y evolución paciente fue llevada a colonoscopia donde progresando hasta colon sigmoide se evidencia mucosa congestiva y nodular con úlceras en sacabocado confluentes, profundas, concéntricas y circunferenciales con presencia de pólipos inflamatorios y pérdida de haustras lo que condicionaba disminución parcial del calibre de la luz (Imagen 1) recibiendo posteriormente resultados de anatomía patológica de muestras tomadas donde se concluyen hallazgos compatible con EII, variedad CU con marcada actividad, sin evidencias de displasia complicada con infección por CMV. (Imagen 2)

Ante hallazgos se inició terapia con Ganciclovir 5 mg/kg/peso en dosis c/12 horas con rápida mejoría del estado general y paraclínico al cabo de 2 semanas egresando sin complicaciones.



Imagen 1: Hallazgos en colonoscopia realizada con mucosa congestiva, nodular, ulcerada, con lesiones confluentes, concéntricas y circunferenciales con pólipos inflamatorios y pérdida de haustras que condiciona disminución parcial del calibre de la luz.

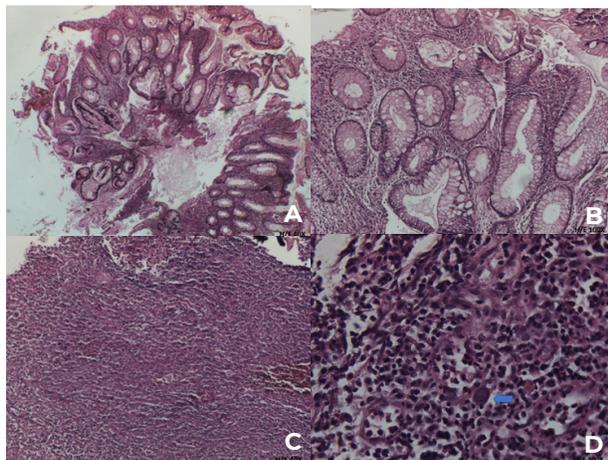


Imagen 2: Microfotografías con hematoxilina eosina observando A y B) Distorsión arquitectural difusa con mucosa colónica con epitelio superficial de tipo columnar con células caliciformes alternando con áreas de erosión el cual se invagina y forma criptas más inflamación linfocitaria reportando criptitis con abscesos crípticos y plasmocitosis basal con agregado linfoides C) Pérdida total de la arquitectura criptica con inflamación crónica, fibrina y necrosis que corresponde a fondo de úlcera D) Corte de gran aumento con evidencia de linfocitos, plasmocitos y polimorfonucleares con una célula de mayor tamaño con gran núcleo ovoide rodeado de halo claro con membrana nuclear engrosada (forma de ojo de búho) siendo las clásicas células con inclusiones de CMV.

Discusión

El CMV pertenece a la familia de los virus herpes (*Human herpesvirus 5*) siendo el humano el único huésped natural y presentando como características fundamentales la producción de inclusiones nucleares y citoplásmicas, su largo ciclo vital y su capacidad de generar infecciones persistentes principalmente entre hombres homosexuales, grupos con nivel socioeconómico bajo y residentes de países en vías de desarrollo donde se alcanzan mayores cifras de prevalencia. La transmisión está descrita en la mayoría de casos por medio del contacto con saliva, secreciones, contacto sexual, vía transplacentaria y transfusional, así como reportada la transmisión con el consumo de leche materna y en trasplantes de órganos sólidos^{1,2}.

Posterior a la primoinfección el virus se establece en un estado de latencia ubicándose principalmente en las células mieloides que constituyen el reservorio primario y lo que establece su estabilidad biológica y la posibilidad de reactivación futura bajo condiciones propicias en el huésped permaneciendo latente a lo largo del tiempo con episodios de reactivación alternantes y que llevan a la enfermedad por CMV.³

El primer informe de caso sobre infección por CMV en CU fue descrito por Powell y colaboradores en 1961 siendo, según un metaanálisis reciente, conocido que no existen en la actualidad diferencias significativas en la infección latente por CMV entre pacientes con EII y los controles (69,6% frente a 51,8%, odds ratio [OR] = 1,36, [IC] del 95% = 0,45–4,14, $p = 0,59$), lo que sugiere que no hay diferencia en la exposición al CMV y la susceptibilidad a la fase de latencia del virus entre estos grupos, sin embargo hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en términos de detección de IgM para CMV (5,5% vs 0,59%, OR 7,14, IC 95% = 1,58–32,25, $p = 0,01$) con tasas más altas entre los pacientes con EII de manera que se relaciona al riesgo de desarrollo de enfermedad aguda⁴⁻⁵. Entre los factores que se han asociado con un mayor riesgo de reactivación del CMV en pacientes con EII se incluyen el sexo femenino, presencia de pancolitis, edad avanzada, uso de terapia inmunosupresora como esteroides y azatioprina, duración de la enfermedad inferior a 60 meses y leucopenia⁶.

El papel que desempeña la infección por CMV en la exacerbación de la gravedad de la CU sigue sin estar claro más sin embargo se han descrito casos de colitis más grave en pacientes con infección por CMV que presentaron úlceras en sacabocados y defectos mucosos amplios en la colonoscopia especialmente en aquellos con PCR de CMV tisular positiva. En este mismo sentido pareciera que la presencia de colitis por CMV, definida histológicamente por la presencia de cuerpos de inclusión intranucleares o intracelulares en tinción con hematoxilina con eosina (H&E) o la positividad en el ensayo de inmunohistoquímica (IHC) se asocia con colitis endoscópica más grave con úlceras en sacabocados, úlceras irregulares o con apariencia de adoquín⁷⁻⁹.

Con respecto a la evolución y respuesta de la enfermedad al tratamiento, existe evidencia actual que establece que los pacientes con infección por CMV y colitis aguda grave son más resistentes al tratamiento con corticosteroides que los pacientes no infectados, siendo la infección por CMV un factor que determina un riesgo de casi 4 veces más resistencia a los esteroides en pacientes con EII (OR 3,63, IC 95 % = 1,99–6,62, $p < 0,0001$) siendo datos similares dentro de la población pediátrica⁵. Por su parte, se ha descrito que los pacientes con colitis resistente a los esteroides presentan un riesgo del 50 % de colectomía cuando el CMV era positivo, lo que se define por la presencia de cuerpos de inclusión y/o IHQ positivo en las biopsias tomadas de colon en comparación con un 15% de los casos cuando fue negativo¹⁰. Con respecto a la carga viral, Jung *et al.* encontraron que la carga viral colónica medida en pacientes con colitis por CMV era mayor en los pacientes con mala respuesta (1140 copias/mg de tejido) en comparación con los pacientes con respuesta (492 copias/mg de tejido), además, la carga viral sérica de CMV fue significativamente mayor en la CU refractaria a esteroides en comparación con los controles. Un estudio en una cohorte de pacientes con EII evaluado prospectivamente sugirió que el ADN tisular del CMV de ≥ 103 copias/105 células mediante PCR con transcripción inversa [RT-PCR] puede diferenciar entre colitis viral superpuesta e infección latente¹¹⁻¹². Sin embargo la gravedad de la afectación por CMV en el examen histológico se correlaciona bien tanto con los resultados clínicos como con las tasas de colectomía, es en este sentido, los pacientes estratificados con colitis de alto grado, definida por la presencia de cuerpos de inclusión viral tanto en tinciones H&E de rutina como en tinciones IHC especiales, tuvieron una tasa de colectomía de hasta el 57 % en comparación a los pacientes con colitis de bajo grado la cual es definida por ausencia de cuerpos de inclusión viral en tinciones rutinarias de H&E pero con presencia de tinciones positivas de CMV y IHC contra antígenos monoclonales de CMV, en la cual fue del 30 %¹³. Es con esta información que pareciera que en los casos con alta carga viral tisular y con presencia de cuerpos de inclusión, el virus puede ser el culpable de la inflamación intestinal, mientras que la inflamación inducida por la CU desempeña un

papel menor, siendo por tanto en este último caso que el virus sea un espectador inocente siendo la colitis por EII subyacente el principal impulsor de la inflamación intestinal, en estos casos, una optimización agresiva del tratamiento con inmunosupresión en lugar de terapia antiviral puede controlar la inflamación y mejorar el resultado clínico¹⁴⁻¹⁵.

Con respecto a los motivos que llevan al desarrollo clínico de la infección, se ha determinado que los pacientes con CU son más susceptibles a la reactivación del CMV por muchas razones; siendo en primer lugar poseer una actividad inherente de NK y una inmunidad de las mucosas deterioradas¹⁶. En segundo lugar, la inmunosupresión altera los linfocitos T, lo que provoca la reactivación del virus. En tercer lugar, se descubrió que los corticosteroides que se utilizan con frecuencia en la CU inducen la replicación viral *in vitro*¹⁷. Finalmente, se demostró que el aumento de la producción de citocinas, especialmente TNF- α , promueve la reactivación del CMV, ya que los monocitos infectados se diferencian en macrófagos después de la estimulación por citocinas inflamatorias. Durante el proceso de diferenciación y estimulación, el CMV puede reactivarse e infectar células epiteliales, endoteliales vasculares e intersticiales, lo que resulta en un aumento de mediadores inflamatorios como la IL-644, que puede exacerbar aún más la gravedad de la colitis¹⁸. Por lo tanto, el uso de corticosteroides en el contexto de inflamación por CU y terapia inmunosupresora puede reactivar el virus, causando más inflamación con una mayor migración de monocitos y macrófagos infectados por CMV hacia el tejido inflamado, propagando una mayor replicación del virus en presencia de TNF- α y creando así un círculo vicioso con empeoramiento de la inflamación intestinal¹⁹⁻²⁰. Por el contrario, en la EC las células T CD4+ producen interferón alfa que inhibe la reactivación del CMV, lo que puede explicar la diferencia en las tasas de infección por CMV entre la CU y la EC²¹⁻²².

Para el diagnóstico de esta entidad los métodos disponibles incluyen histología, serología, reacción en cadena de la polimerasa [PCR] para ADN de



CMV en la sangre o tejido intestinal y antígeno pp65 de CMV⁷. Siendo limitante poder diferenciar entre un brote agudo de CU y la colitis por CMV pues ambos comparten características clínicas similares, síntomas que incluyen fiebre, malestar general, diarrea, hematoquecia, dolor abdominal y pérdida de peso que en correlación pese a que algunos hallazgos endoscópicos son más comunes en pacientes con colitis por CMV, como úlceras en sacabocado, no existen características patognomónicas confiables en la endoscopia que puedan distinguir entre las dos afecciones^{5,23}. La infección o exposición que puede detectarse mediante serología de CMV, antigenemia sérica o incluso PCR de CMV positiva no causa necesariamente la enfermedad por CMV. Se ha demostrado que las pruebas mencionadas anteriormente se correlaciona mal con enfermedad activa por CMV debiendo ser correlacionadas con los síntomas y el daño tisular²⁴. Por lo tanto, en la CU, H&E, IHC y PCR tisular son los métodos de elección, en orden decreciente, para determinar la presencia de CMV en el tejido colónico como presencia de virus en el colon.

Con respecto al tratamiento, aunque algunos estudios demostraron que el tratamiento antiviral con ganciclovir o foscarnet mejoró los resultados, otros no mostraron ningún beneficio. Ahora está cada vez más claro que las tasas de respuesta dependen de la carga viral del CMV en el tejido colónico^{25,26}. Así mismo, no queda claro el beneficio de la terapia antiviral sobre la tasa de colectomía en pacientes con CU infectados por CMV en general, es así como se determinó que en los pacientes con colitis por CMV de bajo grado (<5 inclusiones en IHC) que no recibieron terapia antiviral tenían casi cinco veces más probabilidades de someterse a una cirugía dentro de 1 año que los pacientes con colitis de alto grado (≥5 inclusiones en cualquier fragmento único en histología IHC) que fueron tratados (HR 4,81, IC 95 % = 1,60–14,48)¹³. Incluso siendo varios los estudio que establecen esto no hubo diferencias en el riesgo de colectomía entre los pacientes tratados con terapia antiviral y los no tratados²⁶⁻²⁸. Sin embargo, en pacientes refractarios a corticosteroides, el riesgo de cirugía fue menor en aquellos tratados con antivirales²⁹.

Con respecto al tratamiento farmacológico, está bien establecido que los esteroides, incluso en un ciclo corto, así como el uso de los inmunomoduladores se asocian con un mayor riesgo de infección y/o reactivación del CMV^{30,31}. Con respecto a los agentes anti-TNF alfa la exposición a este fármaco no se asoció con un mayor riesgo de reactivación del CMV y así mismo el tratamiento con anti-TNF alfa no afectó negativamente el resultado de los pacientes con reactivación del CMV^{26,32}.

En cuanto a la ciclosporina, esta causa inmunosupresión mediante la inhibición de la proliferación de células T y, por lo tanto, puede aumentar el riesgo de reactivación del CMV siendo esto documentado en algunos pocos estudios donde se informó el desarrollo de infección por CMV en aproximadamente el 80% de los pacientes con CU grave tratados con ciclosporina siendo la reactivación del CMV entre 7 y 10 días después de comenzar el tratamiento intravenoso [IV] provocando una exacerbación de la colitis, por lo tanto, se recomendó no iniciar ciclosporina en pacientes con colitis grave e infección por CMV^{10,33}. Sin embargo, un estudio multicéntrico retrospectivo reciente, no mostró diferencias en la tasa de colectomía a 1, 3 y 12 meses entre los pacientes que recibieron ganciclovir solo o ganciclovir + infliximab o ganciclovir + ciclosporina³⁴. Por lo tanto concluyendo que pareciera que se puede administrar infliximab o ciclosporina en pacientes con infección por CMV siempre que se administre terapia antiviral². Por su parte el uso de vedolizumab también puede favorecer la reactivación del CMV debido a la disminución de la vigilancia inmune constante y, por lo tanto, en teoría puede aumentar el riesgo de infección por CMV sin embargo los datos disponibles son escasos al igual que con el uso de ustekinumab y tofacitinib.

Por tanto, al momento del abordaje de un paciente con colitis aguda y CMV es importante mantener una alta sospecha clínica de infección o reactivación por CMV con CU que presentan un empeoramiento de sus síntomas gastrointestinales, independientemente de su estado de inmunosupresión puesto que un retraso

en el diagnóstico y el tratamiento posterior puede estar asociado con malos resultados, incluido un aumento de las tasas de colectomía siendo la pruebas de elección para su detección la histológica, basada en tinciones H&E y pruebas especiales de IHC seguidas de pruebas de PCR tisular². En este sentido la mayoría de los algoritmos terapéuticos establecen proceder con una colonoscopia en pacientes con colitis grave, especialmente si son refractarios a los esteroides, después de que se hayan excluido los patógenos infecciosos comunes, obteniendo durante la colonoscopia biopsias para tinción H&E para verificar si hay cuerpos de inclusión, además de tinciones IHC y una PCR tisular cuantitativa para CMV. Obtenido los resultados, si los pacientes tienen múltiples cuerpos de inclusión, se recomienda un tratamiento antiviral independientemente de la PCR del tejido para CMV o las tinciones IHC positivas. Si los cuerpos de inclusión son negativos y los pacientes tienen PCR tisular de CMV alta (>250 copias/mg de tejido) o tinción IHC alta (>cuatro células/sección), entonces se recomienda el inicio de una terapia antiviral siendo el preferido el ganciclovir intravenoso en dosis de 5 a 7,5 mg/kg dos veces al día durante 2 semanas². Aunque se basa en evidencia de muy baja calidad, el BSG hace fuertes recomendaciones sobre el uso de la vía intravenosa con ganciclovir a 5 mg/kg dos veces al día mientras se continúa la terapia convencional con corticosteroides o medicamentos de rescate con infliximab o ciclosporina³⁵. Las guías ECCO, por otro lado, recomiendan ganciclovir intravenoso 5 mg/kg dos veces al día durante 3 a 5 días, luego Valganciclovir oral a 900 mg por vía oral dos veces al día durante 2 a 3 semanas, en casos de resistencia o intolerancia al ganciclovir². Las guías ECCO recomiendan que en pacientes con colitis grave resistente a esteroides en los que se detecte CMV en tejido colónico, además de iniciar terapia antiviral, se podrían suspender los inmunomoduladores. Sin embargo, los inmunomoduladores deben suspenderse en casos de enfermedad sistémica por CMV³⁶. La infección por CMV exacerba la CU subyacente, por lo que la continuación de los inmunomoduladores y el inicio/continuación de la terapia anti-TNF se han descrito como aceptables^{14,15}. Los principales medicamentos

controvertidos son los corticosteroides y, hasta la fecha, no está claro si estos deben suspenderse o no en pacientes con colitis por CMV que reciben terapia antiviral siendo recomendando por las guías inducir la remisión con terapia anti-TNF y reducir rápidamente los esteroides mientras se continúa con ganciclovir intravenoso².

Conclusiones

Siendo ya conocida la asociación entre EII e infección por CMV resulta fundamental por el equipo de salud realizar un diagnóstico precoz de esta entidad siendo sospechada principalmente ante el empeoramiento de los síntomas del paciente con refractariedad al tratamiento médico y para el cual es necesaria la correlación clínica y endoscópicas para su adecuado diagnóstico. El tratamiento de elección será el uso de ganciclovir recomendando su rápido inicio una vez se confirme esta asociación logrando adecuada respuesta en la mayoría de los casos.

Referencias:

1. Figueroa C. Citomegalovirus en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol. latinoam* 2013;24(1):41-4.
2. Mourad F, Hashash J, Kariyawasam V, Leong R. Ulcerative Colitis and Cytomegalovirus Infection: From A to Z. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2020;1162-71
3. Rodríguez T, Ferreras P, Gutiérrez V, de Arriba JJ, García ML. Colitis ulcerosa e infección por citomegalovirus. *An Med Interna*. 2003;20:85-87.
4. Powell RD, Warner NE, Levine RS, Kirsner JB. Enfermedad de inclusión citomegálica y colitis ulcerosa; Reporte de un caso en un adulto joven. *Soy J Med*. 1961;30:334-40.
5. Lv YL, Han FF, Jia YJ, et al. Is cytomegalovirus infection related to inflammatory bowel disease, especially steroid-resistant inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2017;10:511-9.
6. Gauss A, Rosenstiel S, Schnitzler P, et al. Intestinal cytomegalovirus infection in patients hospitalized for exacerbation of inflammatory bowel disease: a 10-year tertiary referral center experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27:712-20.
7. Kishore J, Ghoshal U, Ghoshal UC, et al. Infection with cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease: prevalence, clinical significance and outcome. *J Med Microbiol*. 2004;53:1155-60.



8. Okahara K, Nagata N, Shimada T, et al. Colonic cytomegalovirus detection by mucosal PCR and antiviral therapy in ulcerative colitis. *PLoS One* 2017;12(9)
9. Yang H, Zhou W, Lv H, et al. The association between CMV viremia or endoscopic features and histopathological characteristics of CMV colitis in patients with underlying ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:814–21.
10. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1373–9.
11. Jung KH, Kim J, Lee HS, et al. Clinical implications of the CMV-Specific T-cell response and local or systemic CMV viral replication in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6:526.
12. Ciccocioppo R, Racca F, Paolucci S, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in inflammatory bowel disease: need for mucosal viral load measurement. *World J Gastroenterol* 2015;21:1915–26.
13. Nguyen M, Bradford K, Zhang X, Shih DQ. Cytomegalovirus reactivation in ulcerative colitis patients. *Ulcers* 2011;1:1-7
14. Ciccocioppo R. Letter: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:127–9.
15. Park SC, Jeon YM, Jeon YT. Approach to cytomegalovirus infections in patients with ulcerative colitis. *Korean J Intern Med* 2017;32:383–92
16. Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005;206:296–305.
17. Forbes BA, Bonville CA, Dock NL. The effects of a promoter of cell differentiation and selected hormones on human cytomegalovirus infection using an in vitro cell system. *J Infect Dis* 1990;162:39–45.
18. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:924–35.
19. Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:381–6.
20. Goodgame RW. Gastrointestinal cytomegalovirus disease. *Ann Intern Med*. 1993;119:924–35.
21. McCurdy JD, Jones A, Enders FT, et al. A model for identifying cytomegalovirus in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:131–7.
22. Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T. Low prevalence of CMV infection in patients with Crohn's disease in comparison with ulcerative colitis: effect of different immune response on prevalence of CMV infection. *Dig Dis Sci*. 2010;55:1498–9.
23. Kandiel A, Lashner B. Cytomegalovirus colitis complicating inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2857–65.
24. Criscuoli V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link? *World J Gastroenterol*. 2006;12:4813–8.
25. Kim YS, Kim YH, Kim JS, et al.; IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:51–6.
26. Kopylov U, Eliakim-Raz N, Szilagyi A, Seidman E, Ben-Horin S, Katz L. Antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2695–703
27. Shukla T, Singh S, Loftus EV Jr, Bruining DH, McCurdy JD. Antiviral therapy in steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus: systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:2718–25
28. Wu XW, Yang MF, Li N, Wang FY. Unfavorable outcome of antiviral therapy in cytomegalovirus-positive ulcerative colitis may be due to inappropriate study inclusion in meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:1689–90.
29. Vega R, Bertran X, Menacho M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1053–6.
30. Al-Zafiri R, Gologan A, Galiatsatos P, Szilagyi A. Cytomegalovirus complicating inflammatory bowel disease: a 10-year experience in a community-based, university-affiliated hospital. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8:230–9.
31. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:245–50.
32. Pillet S, Jarlot C, Courault M, et al. Infliximab does not worsen outcomes during flare-ups associated with cytomegalovirus infection in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21:1580–6.
33. Minami M, Ohta M, Ohkura T, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754–60.
34. Kopylov U, Papamichael K, Katsanos K, et al. Impact of infliximab and cyclosporine on the risk of colectomy in hospitalized patients with ulcerative colitis complicated by cytomegalovirus - a multicenter retrospective study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23:1605–13
35. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al.; IBD guidelines eDelphi consensus group. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019;68:1–106.
36. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al.; European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:443–68.

VIH, tuberculosis y enfermedad inflamatoria intestinal: diagnósticos diferenciales basados en reportes de casos

Paulo Roberto Bosé Ximenes Pedrosa^{1,2} , Isabel Fonseca Santos¹ ,
Carolina Passos Martins¹ , Cyrla Zaltman^{1,3} .

Resumen

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) tienen una etiología multifactorial. La asociación entre EII e infección por VIH, poco prevalente, supone un reto diagnóstico y terapéutico. Se presenta el caso de un paciente joven con sida y antecedente de tuberculosis previa, quien desarrolló abdomen agudo y fue sometido a múltiples cirugías, incluida ileocelectomía derecha, por complicaciones infecciosas y aparición de fístulas enterocutáneas. La ausencia de hallazgos microbiológicos específicos, respuesta clínica al tratamiento empírico con RHZE (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol) y hallazgos anatomopatológicos de la pieza quirúrgica sugestivos o comprobantes de tuberculosis intestinal fortalecieron la hipótesis diagnóstica de Enfermedad de Crohn penetrante (EC). La estrategia terapéutica para la EC fue similar a la de los pacientes sin infección por VIH, priorizando el nivel de seguridad de la medicación.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, VIH, SIDA.

Introducción

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluyen la enfermedad de Crohn (EC), tienen una etiología multifactorial, que involucra factores genéticos, ambientales y disbiosis¹. La prevalencia y la incidencia de la EII han ido aumentando en los países en desarrollo y subdesarrollados, donde también hay una alta prevalencia de enfermedades infecciosas (VIH, tuberculosis)¹. En 2022, la infección por VIH afectó a 39 millones de personas en todo el mundo, con una reducción gradual desde 2010, excepto en África¹.

En cuanto a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* se estima que ocurre en el 25% de la población mundial, aunque sólo entre el 5% y el

Abstract

Inflammatory bowel diseases (IBD) have a multifactorial etiology. The association between IBD and HIV infection, which is rare, represents a diagnostic and therapeutic challenge. We present the case of a young patient with AIDS and a history of previous tuberculosis, who developed acute abdomen and underwent multiple surgeries, including right ileocelectomy, due to infectious complications and the appearance of enterocutaneous fistulas. The absence of specific microbiological findings, clinical response to empirical treatment with RHZE (rifampicin, isoniazid, pyrazinamide and ethambutol) and anatomopathological findings of the surgical specimen suggestive or proof of intestinal tuberculosis strengthened the diagnostic hypothesis of penetrating Crohn's disease (CD). The therapeutic strategy for CD was similar to that of patients without HIV infection, prioritizing the level of safety of the medication.

Key words: Crohn's disease; intestinal tuberculosis; HIV; AIDS

10% desarrolla la enfermedad activa. Sin embargo, para las personas con VIH y sida esta probabilidad es de 15 a 21 veces mayor que la de la población general². En 2023, Brasil tenía casi 1 millón de personas viviendo con VIH/sida, con una alta incidencia de casos de tuberculosis - 36,3 casos/100 mil habitantes - siendo considerado un país con alta carga de coinfección por tuberculosis y VIH, especialmente en Río de Janeiro².

Si se consideran aspectos inmunológicos, la EII presenta una desregulación de la respuesta inmunológica contra el epitelio de barrera del tracto gastrointestinal, mientras que en la infección por VIH hay una depleción masiva de linfocitos T CD4+ periféricos y en la mucosa gastrointestinal, lo que puede generar sida¹.

¹Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ, ²Departamento de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ.
³ Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

Correspondencia: Dr. Xxxxx. Correo: xxxxxxx

Hasta la fecha, no existe una prueba estándar de oro para diagnosticar la EII. El diagnóstico diferencial debe hacerse con cautela y, en el caso de personas infectadas por el VIH, resulta complicado. Debido a las presentaciones atípicas y paucibacilares en las personas infectadas por VIH, se debe buscar el diagnóstico de tuberculosis². Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la respectiva institución.

Caso clínico

Paciente masculino, 34 años, nacido en Río de Janeiro, exconvicto, VIH positivo desde hace 10 años (sida), con tratamiento irregular y linfocitos CD4 < 200 células/mm³. Antecedentes de 3 episodios de tuberculosis activa, de los cuales sólo uno fue comprobado microbiológicamente hace 9 años (forma ganglionar, con bacilo multidrogaresistente - MDR). Hace un año, durante el primer mes de tratamiento empírico por tuberculosis pulmonar (rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol - RHZE), comenzó con dolor abdominal en mesogastrio, fiebre vespertina, sudores nocturnos y pérdida de peso no cuantificada, sin diarrea ni distensión abdominal. La tomografía computarizada (TC) del abdomen demostró engrosamiento parietal del íleon terminal y el ciego y fístula entre el asa delgada y el ciego. La colonoscopia reveló la presencia de estenosis de la válvula ileocecal y realizando biopsias ciegas del íleon. En la histopatología se encontró ileitis erosiva moderada activa, criptitis y microabscesos crípticos, destrucción glandular, sin granulomas.

A pesar de la sospecha de tuberculosis intestinal (Tbi), se inició en otra institución sulfasalazina 2 g/día y ciclos de prednisona 40 mg/día durante ocho meses. Cabe señalar que según las directrices actuales no se recomienda el uso de derivados del 5-ASA en el tratamiento de la EC^{3,4}. En este caso, la terapia con corticosteroides estaría contraindicada debido a la posible propagación de la tuberculosis o la aparición de una infección oportunista en el sida.

El paciente desarrolló abdomen agudo y fue sometido a laparotomía exploratoria urgente,

en la que se identificaron múltiples adherencias inflamatorias y una colección en la pared abdominal, la cual fue drenada. En el postoperatorio inmediato se complicó con una peritonitis fecal, requiriendo peritoneostomía y otras seis cirugías para lavar la cavidad durante dos meses, sin realizar resecciones intestinales ni biopsias. Luego de 3 meses de hospitalización, fue trasladado a nuestra unidad.

En ese momento se encontraba en mal estado general, sarcopénico, con cicatriz de peritoneostomía, además de 4 orificios fistulosos en abdomen (salida de 300 a 800 ml/día de material fecaloideo y purulento), sin cambios perianales. Tenía hemoglobina de 7,0 g/dL, PCR de 134 mg/L y albúmina de 3,1 g/dL. La tomografía computarizada de tórax no mostró nada destacable.

En entero TC se observó inflamación pericecal y fístulas que se ramifican hacia la pared abdominal anterior y posterior a través de los músculos íleo y psoas, disecionando hacia el glúteo derecho;. En fistulografía (figura 1) - fístula colcutánea con orificio externo en la proyección de la fosa ilíaca derecha. La colonoscopia (figura 2) demostró un íleon terminal normal, válvula ileocecal deformada con ulceración y ciego deformado con pólipos

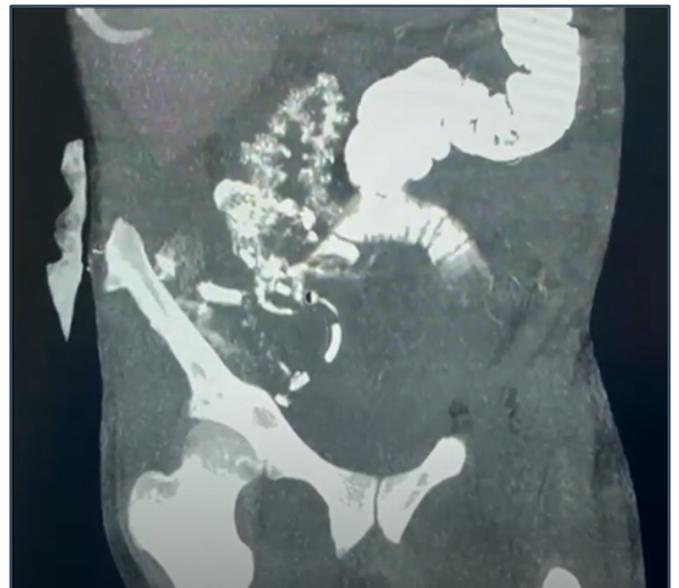


Figura 1. Fistulografía que muestra una fístula colcutánea compleja (Imagen del autor).



Figura 2. Ciego y válvula ileocecal con aspecto infiltrado y ulcerado en la colonoscopia (Imagen del autor).

postinflamatorios. En las biopsias segmentarias hubo cambios inflamatorios mínimos; válvula ileocecal: proceso inflamatorio crónico y ulceración, sin destrucción glandular. Los cultivos de biopsias de colon fueron negativos para micobacterias y hongos. La baciloscopia (Ziehl-Neelsen) para BAAR y geneXpert fueron negativas. Serología para histoplasmosis negativa y prueba lipoarabinomano de flujo lateral de orina (LF-LAM) negativo, siendo este último utilizado para investigar la tuberculosis activa en personas portadoras de VIH con linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/mm³ 5.

Por alta sospecha clínica se reinició tratamiento supervisado para Tbl (RHZE), se le dio el alta hospitalaria y se programó una nueva cirugía a los 6 meses del último evento quirúrgico debido al mal estado nutricional del paciente y a la posibilidad de que el abdomen se encontrara congelado intraoperatoriamente. Tuvo reingresos breves por fiebre y dolor abdominal recurrente, y a los 6 meses se le realizó ileocelectomía derecha (figuras 3 y 4), enteroplastia y resección de orificios fistulosos, con realización de ileostomía y fístula mucosa. En el postoperatorio inmediato desarrolló shock séptico secundario a perforación del asa perioperatoria. Análisis histopatológico de la pieza quirúrgica: colon demostró marcada colitis crónica, distorsión arquitectónica glandular, focos de criptitis neutrofílica, microabscesos de criptas, ulceración con tejido de granulación y formación de trayectos fistulosos transmurales, con fibrosis alrededor del apéndice cecal; íleon sin cambios significativos.



Figura 3 y 4. Fotos de la última cirugía, mostrando Herida de laparotomía media y orificios fistulosos (Cortesía de la Dra. Rosane Louzada)

La no confirmación de Tbl reforzó el diagnóstico de EC (clasificación de Montreal A2, L3, B3). Había mejores resultados clínicos y de laboratorio, aumento de peso de 3 kg en dos meses, sin corticoides ni inmunosupresores. La propuesta actual es iniciar terapia biológica y la elección terapéutica debe considerar el contexto clínico y social del paciente, la mala adherencia al tratamiento y la presencia de linfocitos CD4+ < 200 células/mm³.

Discusión

El tracto gastrointestinal es el principal sitio de replicación y reservorio del VIH en el cuerpo⁵⁻⁷. En relación con la EII, es posible que la disminución progresiva del recuento de linfocitos T CD4+ provocada por el VIH contribuya a una reducción de la actividad y a la remisión de la EII, hipótesis aún controvertida^{1,8,9}. No hay evidencia de empeoramiento de la infección por VIH después del diagnóstico de EII². Aunque la prevalencia de esta asociación es baja (0,1 a 2%), la recomendación de realizar la prueba del VIH antes de iniciar el tratamiento para la EII sigue siendo válida².

En ausencia de una prueba diagnóstica de referencia para la EII, el diagnóstico diferencial se vuelve esencial (tabla 1)⁸. En las personas con



Tabla 1. Diagnóstico diferencial de enfermedades inflamatorias intestinales^{7,8}.

Causas infecciosas	Tuberculosis intestinal, yersinia, actinomicosis, infecciones de transmisión sexual (sífilis, gonorrea, herpes simple, linfogranuloma venéreo), histoplasmosis, amebiasis, helmintiasis
Causas vasculares	Colitis isquémica, vasculitis (vasos grandes, enfermedad de Behçet)
Colitis inducida por fármacos	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, micofenolato, puntos de control inmunológico
Misceláneas	Radiación (actínica), asociada con diverticulosis, monogénica
Causas importantes en personas que viven con VIH o sida	Citomegalovirus, candidiasis, histoplasmosis, <i>Isospora belli</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Cyclospora cayetanensis</i> , microsporidios, neoplasias malignas (sarcoma de Kaposi y linfoma)

VIH, se deben descartar ampliamente las causas infecciosas, especialmente en presencia de diarrea. En este caso, el diagnóstico de Tbl fue desafiante, utilizando los parámetros descritos en la tabla 2. Cabe mencionar que el paciente está domiciliado en Río de Janeiro, la capital brasileña con mayor incidencia de coinfección VIH-tuberculosis⁵.

La Tbl es una forma paucibacilar y las pruebas microbiológicas tienen baja sensibilidad y alta especificidad. Las biopsias endoscópicas se pueden utilizar para realizar cultivos de BAAR (sensibilidad del 9,3%, especificidad del 100%: estándar de oro); o PCR *Mycobacterium tuberculosis* (geneXpert) (sensibilidad 8,1%, especificidad 91-100%)⁹.

Si persiste la duda para diferenciar EII y Tbl, se recomienda ensayo terapéutico antituberculoso (al menos 2-3 meses) y en caso de empeoramiento clínico se debe considerar tratamiento específico para EC¹⁰. En la práctica clínica existe mejoría clínica en la EC durante el tratamiento de la tuberculosis y se sugiere la posible participación del complejo.

Tabla 2. Enfermedad de Crohn versus tuberculosis intestinal: aspectos clínicos, endoscópicos, histopatológicos y radiológicos^{9,10,14}.

	Enfermedad de Crohn continua	Tbl
Médicos	Diarrea, hematoquecia, enfermedad perianal. manifestaciones extraintestinales (artralgias, úlceras aftosas, manifestaciones oculares y dermatológicas); mayor duración de los síntomas	Fiebre, sudores nocturnos, afectación pulmonar, ascitis o manifestaciones extraintestinales atípicas (como pseudotumores)
Endoscópico	Sigmoides, úlceras longitudinales o aftosas, patrón en empedrado, lesión discontinua de la mucosa, puentes mucosos y cambios perianales.	Afectación del ciego y válvula ileocecal, úlcera transversal y aspecto patológico de la válvula ileocecal.
Histopatológicos	Anomalías estructurales son más comunes, los granulomas son menos comunes (se encuentran en 15-36% de las biopsias y 40-60% de las muestras quirúrgicas), tienden a ser más pequeños (microgranulomas), discretos y escasos	Los granulomas caseosos tienden a ser grandes (mayores de 200 o 400 micrómetros), confluentes, densos (>5-10/campo), localizados en la submucosa y con necrosis caseosa central.
Radiológicos	Ausencia de ganglios linfáticos necróticos.	Presencia de ganglios linfáticos necróticos.

CD-enfermedad de Crohn; Tbl- tuberculosis intestinal;
 Las características presentadas por el paciente caso están en negrita.



Mycobacterium avium paratuberculosis en la etiopatogenia de la EC¹⁵. En el caso descrito, había antecedentes de tuberculosis MDR, pero un tratamiento empírico que incluyera el bacilo MDR sería de difícil acceso y correría el riesgo de efectos secundarios importantes. Por lo que se realizó tratamiento con RHZE durante 6 meses, sin mejoría clínica.

Ante el diagnóstico definitivo de EC moderada a grave estaría indicado tratamiento con corticoides y/o terapia avanzada y mantenimiento con inmunosupresores y/o terapia avanzada³. En presencia de factores de mal pronóstico (edad joven, necesidad de corticosteroides sistémicos, enfermedad penetrante o extensa), se recomienda una terapia avanzada que debe iniciarse dentro de los 3 meses posteriores a la operación^{11,16}. Cualquier opción terapéutica para la EII puede utilizarse en Personas portadoras de VIH, especialmente si linfocitos CD4+ > 200 células/mm³, y se deben priorizar fármacos con menor asociación con infecciones oportunistas^{1,12}. Por tanto, las mejores opciones terapéuticas serían las antiintegrinas y las antiinterleucinas, situadas en la cima de la pirámide de seguridad, siempre que sean accesibles¹³.

Referencias:

1. Sousa H, Barroso J, Tavares R et al. Managing IBD Patients with Concomitant HIV Infection - a Systematic Review. *Curr Gastroenterol Rep*, 2024; 26(1):1-8.
2. Miranda A & Pereira G. AIDS. *Boletim epidemiológico*, 2022.
3. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC de et al. Second brazilian consensus on the management of crohn's disease in adults: a consensus of the brazilian organization for crohn's disease and colitis (gediib). *Arq gastroenterol*, 2023; 59(1):20-50.
4. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*, 2024; 18(10):1531-1555.
5. Ferreira A, Miranda A, Barreira D et al. Coinfecção tuberculose-HIV. *Boletim epidemiológico*, 2023. Número Especial | Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente | Ministério da Saúde
6. Alzahrani J, Hussain T, Simar D et al. Inflammatory and immunometabolic consequences of gut dysfunction in HIV: Parallels with IBD and implications for reservoir persistence and non-AIDS comorbidities. *EBioMedicine*, 2019; 46: 522-31.
7. Brenchley JM & Douek DC. HIV infection and the gastrointestinal immune system. *Mucosal Immunol*, 2008; 1(1):23-30.
8. Gecse KB & Vermeire S. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: imitations and complications. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018; 3(9):644-53.
9. Maulahela H, Simadibrata M, Nelwan EJ et al. Recent advances in the diagnosis of intestinal tuberculosis. *BMC Gastroenterol*, 2022; 22(1):89.
10. Kedia S, Das P, Madhusudhan KS et al. Differentiating Crohn's disease from intestinal tuberculosis. *World J Gastroenterol*, 2019; 25(4):418-32.
11. Spencer EA, Agrawal M & Jess T. Prognostication in inflammatory bowel disease. *Front Med*, 2022; 9:1025375.
12. Guillo L, Uzzan M, Beaugerie L et al. Impact of HIV Infection on the Course of Inflammatory Bowel Disease and Drug Safety Profile: A Multicenter GETAID Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022; 20(4):787-97.
13. Queiroz NSF & Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020; 36(4):257-64.
14. Molnár T, Tiszlavicz L, Gyulai C et al. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*; 2005; 11(20):3118-121.
15. Mintz, MJ & Lukin, DJ. *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis (MAP) and Crohn's disease: the debate continues. *Transl gastroenterol and hepatol*, 2023; 8:28.
16. Shah, RS & Click, BH. Medical therapies for postoperative Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021; 14:175628482199358.

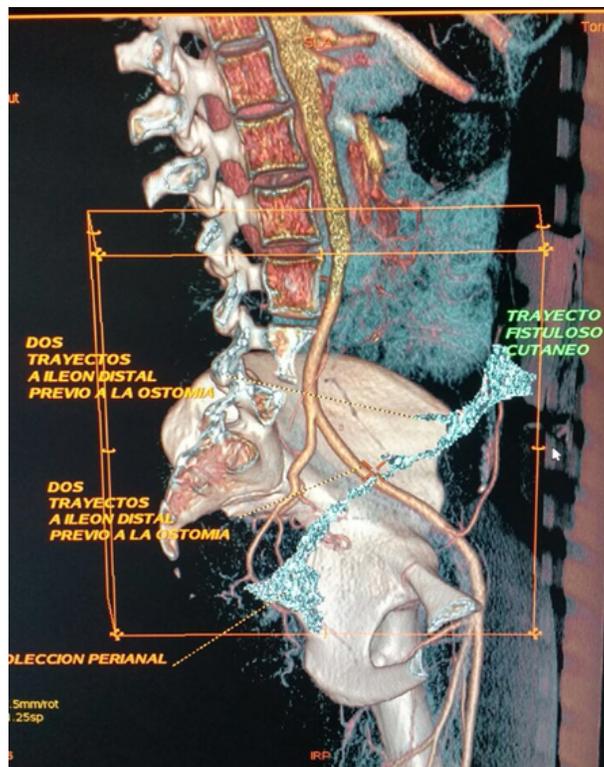
Sección de Imágenes

Enterotomografía

Distensión de la porción distal del íleon previo a la ostomía, sin estenosis a ese nivel. Trayecto fistuloso de aproximadamente 20 cm con descarga en región periumbilical que comunica con una colección de 20x10 mm de diámetro y con otro trayecto fistuloso intraabdominal que se relaciona

con íleon distal. Posteriormente sigue un trayecto en sentido caudal, terminando en una colección ubicada en la grasa meso-rectal con volumen de 10 cc aproximadamente, en comunicación con el ano. No hay evidencia de subtipo inflamatorio activo.

Imagen cortesía Dra. Beatriz Pernaletti



Paciente femenina de 35 años, con diagnóstico de Enfermedad de Crohn a los 9 años, Montreal A1, B3, L3, p. Ameritó la primera intervención quirúrgica a los 10 años y posteriormente 13 cirugías más por estenosis y fístulas, siendo la última a los 17 años, resultando en colectomía total con ileostomía definitiva. Posteriormente comenzó a eliminar gas y heces por fístula perianal, iniciando tratamiento con Infliximab en 2007 que cumplió por 8 años. En 2017 se realiza enteroTAC (Imagen), reiniciándose tratamiento con Infliximab y Azatrioprina. Actualmente se encuentra en remisión.



Información para los autores

La Revista Latinoamericana de Enfermedad Inflamatoria Intestinal acepta trabajos científicos que cumplan con los requisitos que a continuación se describen.

Estos requisitos se encuentran en consonancia con lo establecido por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), versión enero 2024 (www.ICMJE.org).

Los autores deben asegurar que sus estudios respetan los principios éticos de la investigación, incluyendo la aplicación de la Declaración de Helsinki.

1. Originalidad y exclusividad

Los artículos deben ser inéditos y no estar sometidos simultáneamente al arbitraje o publicación en otra revista.

2. Estructura del Manuscrito

El manuscrito debe seguir la siguiente estructura:

- Título: claro, específico e informativo.
- Resumen: de 150 a 250 palabras, estructurado en objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
- Palabras clave: entre 3 y 6 términos que faciliten la indexación.
- Cuerpo del artículo: debe cumplir con la siguiente estructura:

Introducción: plantea el problema, justificación y los objetivos del estudio.

Métodos: describe el diseño del estudio, la población, procedimientos, análisis estadísticos y aspectos éticos como el consentimiento informado y la aprobación del comité de ética.

Resultados: presenta los datos obtenidos, acompañados de tablas o figuras cuando sea necesario.

Discusión: analiza los resultados, sus limitaciones y su comparación con estudios previos.

Conclusión: breve resumen de los hallazgos y sus implicaciones clínicas o científicas.

Agradecimientos: se debe reconocer a quienes brindaron apoyo técnico, financiero u otra contribución significativa.

Referencias: siguiendo el estilo de redacción de Vancouver.

3. Ética en la Investigación

Aprobación ética: los autores deben indicar si el estudio fue aprobado por un comité de ética, si se obtuvo el consentimiento informado de los participantes y si cumple con las normas internacionales.

4. Conflictos de Interés

Los autores deben declarar cualquier conflicto de interés que pueda influir en los resultados o en la interpretación del estudio. Si el estudio fue financiado por una entidad comercial o patrocinadora, esta información debe ser detallada.

5. Autoría

Todos los autores deben haber participado de manera significativa en el trabajo. Las contribuciones se pueden clasificar en el diseño del estudio, la recolección de datos, el análisis, la redacción y la revisión crítica del manuscrito.

6. Revisión por pares y/o doble ciego

Los manuscritos serán sometidos a un proceso de revisión por pares, donde expertos evaluarán su validez científica, relevancia y claridad.

La revista puede aplicar una revisión ciega simple o doble, según corresponda.

7. Tablas y Figuras

Tablas: deben ser claras, con títulos explicativos, y numeradas según su aparición en el texto

Figuras: se aceptan en formato JPEG de alta resolución

Leyendas: todas las tablas y figuras deben acompañarse de leyendas descriptivas

8. Referencias

Las referencias deben seguir el estilo de redacción de Vancouver y numerarse según su aparición en el texto.

9. Disponibilidad de datos y transparencia

Se invita a los autores a indicarse si los datos del estudio estarán disponibles en repositorios públicos para garantizar la transparencia y reproducibilidad de los resultados

10. Correcciones y Revisión Final

Los autores deberán realizar las correcciones solicitadas por los árbitros o editores en el plazo establecido. Antes de la publicación, deberán revisar y aprobar la versión final del artículo.