

Terapia biológica en el adulto mayor con enfermedad inflamatoria intestinal: revisión narrativa

Biological Therapy in the Elderly with Inflammatory Bowel Disease: Narrative Review

Recibido: 26 septiembre 2022 | Aceptado: 05 agosto 2023

ERIKA GERALDINE GUARÍN NAVAS

Médica residente de Geriátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3177-1046>

CLAUDIA PATRICIA ZULUAGA SERNA^a

Médica internista, gastroenteróloga, Pontificia Universidad Javeriana-Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3595-3875>

RESUMEN

En los últimos años, la población que envejece con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha aumentado en incidencia. Se toma un punto de corte para la edad, en la que se define que aquellos ≥ 60 años se consideran adultos mayores en el contexto de la EII. Los aspectos por destacar y que contribuyen a diferencias significativas en el tratamiento del adulto mayor son la falta de evidencia en la literatura, la poca experiencia del uso de las terapias biológicas en este grupo etario, la extrapolación de la información disponible y la necesidad de incluir la valoración geriátrica integral con la subsecuente identificación y el manejo de los síndromes geriátricos dentro del tratamiento global de la EII. La terapia biológica en la EII del adulto mayor no tiene diferencias respecto al de la población en general en cuanto a indicación; no obstante, prevalece el perfil de seguridad y la eficacia que ofrecen los esquemas terapéuticos sobre el impacto en los dominios que lo acompañan (clínico, funcional, mental y el social).

Palabras clave

adulto mayor; enfermedad inflamatoria intestinal; terapia biológica; anti-TNF

^a Autora de correspondencia:
guarinerikag@javeriana.edu.co

ABSTRACT

The aging population with inflammatory bowel disease has increased in incidence. A cut-off point is taken for age; in which it is defined that those ≥ 60 years are considered older adults in the context of IBD. The aspects to highlight and that contribute to significant differences in the treatment of the elderly are the lack of evidence in the literature, the little experience of the use of biological therapies in this age group, the extrapolation of the available information, and the need for include comprehensive geriatric assessment with subsequent identification and management of geriatric syndromes within the overall treatment of IBD. Biological therapy in IBD in the elderly has no differences with general population in terms of indication, however, there are some special considerations related with the safety and efficacy profile and the impact on the geriatric domains (clinical, functional, cognitive and social).

Cómo citar: Guarín Navas EG, Zuluaga Serna CP. Terapia biológica en el adulto mayor con enfermedad inflamatoria intestinal: revisión narrativa. Univ. Med. 2023;64(4). <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed64-4.thei>

Keywords

elderly; inflammatory bowel disease; biological therapy; anti-TNF.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por ser de distribución etaria bimodal, con dos picos de incidencia: 1) la segunda y tercera décadas de la vida y 2) entre los 50 y los 80 años de edad (1).

El diagnóstico en el adulto mayor es desafiante dado que hay múltiples patologías que pueden ser simuladoras, como por ejemplo la colitis infecciosa, la colitis isquémica, la enfermedad diverticular, la colitis microscópica, la colitis y diarrea inducida por medicamentos, la colitis por radiación o los carcinomas, entre otros (2), sin embargo, la carga de comorbilidad es mayor en aquellos con EII, por lo que el diagnóstico oportuno juega un papel importante en el impacto de calidad de vida de estos pacientes.

Si bien el manejo médico en la población general versus en la población del adulto mayor no presenta diferencias y se ciñe al modelo *step-up*, se deben resaltar las particularidades que se presentan y que, a su vez, limitan la prescripción de algunos medicamentos disponibles y de amplio uso en la población joven (3).

En la última década, hubo un progreso significativo en el manejo de la EII con el advenimiento de la terapia biológica; sin embargo, el grupo etario en mención presenta limitantes, dadas especialmente por la falta de inclusión de esta población en los ensayos clínicos aleatorizados, así como la falta de experiencia en el uso de estos fármacos y la base de que el manejo se realiza teniendo en cuenta la experiencia y la extrapolación de los datos disponibles en la literatura del adulto joven (4).

Objetivos

Objetivo general

Exponer la evidencia existente sobre el manejo con terapia biológica en el paciente adulto mayor con EII.

Objetivos específicos

- Identificar cuáles son las terapias biológicas más prevalentes en el paciente adulto mayor.
- Revisar recomendaciones en la elección de la terapia biológica en el adulto mayor.
- Describir los factores que permiten/dificultan el empleo de la terapia biológica en el adulto mayor.

Material y métodos

El presente trabajo se desarrolló con base en una revisión narrativa de la literatura disponible para abordar los objetivos propuestos. Se buscó la información disponible en las bases de datos Pubmed, EMBASE, Google Scholar y Cochrane Library, el 1 de mayo del 2022, sin límites de idioma. Se utilizaron los siguientes términos como palabras clave: *elderly, management, therapy, treatments, IBD, inflammatory bowel disease, biological therapy, Anti TNF, vedolizumab, adalimumab, infliximab*.

La búsqueda se orientó según el tipo de artículo, preferiblemente metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados. Posteriormente, se efectuó una lectura del título y resumen/*abstract* del artículo, seleccionando únicamente aquellos que describían pacientes adultos mayores con EII y hubieran recibido manejo con terapia biológica. La selección se centró en aquellos en los que se refería el manejo, el tratamiento o la terapia con agentes biológicos. Se excluyeron estudios en los que se describía o investigaba una intervención nueva.

Una vez finalizada la búsqueda bibliográfica, se incluyeron 48 artículos, y 7 se localizaron con el método de bola de nieve, al extraerse de las referencias bibliográficas de otros documentos. El total de artículos seleccionados fue de 55, de los cuales al leer el texto completo se fueron excluyendo por contenido no pertinente para esta revisión o por barreras como acceso al texto mediante retribución económica. Finalmente se incluyeron 27 trabajos, para la revisión narrativa (figura 1).

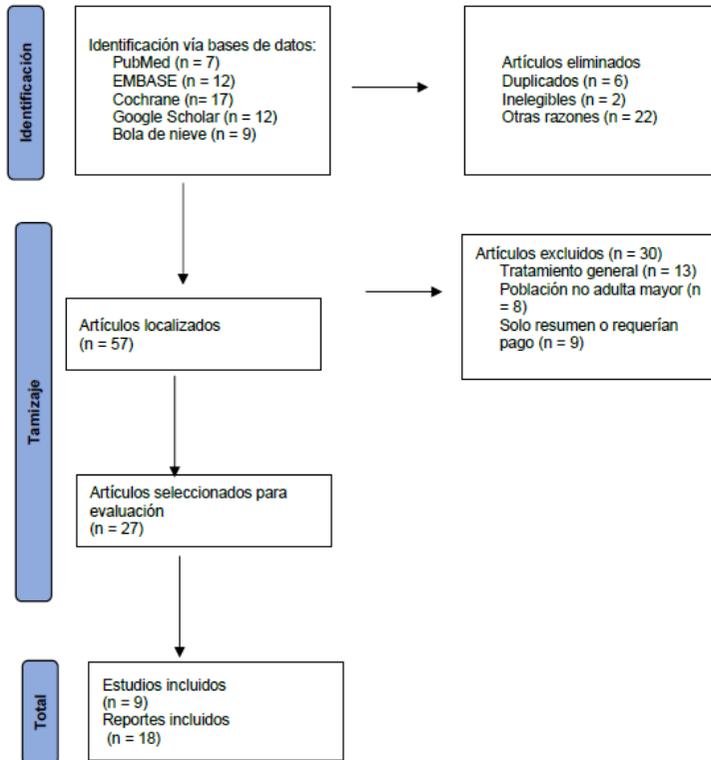


Figura 1
Identificación de estudios vía base de datos

Resultados

En los últimos años, ha aumentado la incidencia de la población que envejece con EII. Se tomó un punto de corte para la edad, en la que se definió que aquellos ≥ 60 años se consideran adultos mayores en el contexto de esta patología (5). Esto nos permitió establecer dos fenotipos teniendo en cuenta el momento del diagnóstico:

- El adulto mayor con diagnóstico *de novo*, en quienes la presentación clínica y curso suelen variar, comparado con la población joven.
- El adulto mayor con EII diagnosticada en edad joven, es decir, el que ha envejecido con la enfermedad (5).

La EII en el adulto mayor no tiene diferencias en cuanto a aspectos clínicos, curso y pronóstico respecto al de la población en general. No obstante, prevalece el perfil de seguridad y la eficacia que ofrecen los esquemas terapéuticos sobre el impacto en los dominios que lo acompañan (clínico, funcional, mental y el social).

Se recomienda evaluar el fenotipo físico de la fragilidad (robusto versus frágil) basándose en los criterios de Fried et al. (6), para determinar el tipo de paciente al que nos enfrentamos cuando se realiza el diagnóstico y, según ello, establecer los objetivos del tratamiento y metas apropiadas para el manejo, siendo así que la decisión es individualizada para esta población. Por ejemplo, se deben tener en cuenta el perfil de riesgo cardiovascular, las comorbilidades y su red de apoyo social, dado que algunos de los medicamentos biológicos repercuten en esta área y pueden llegar a ser contraproducentes si no se realiza un abordaje integral del paciente. Además, esto nos permite determinar desenlaces a corto y a largo plazo, así como prever posibles complicaciones, las cuales se deben informar al paciente y familiares (7,8).

El manejo farmacológico se basa en el modelo *step-up*, el cual inicia con los aminosalicilatos y los corticoides, y en dado caso que se presente falla terapéutica, definida por la presencia de actividad de la enfermedad o si existe alguna contraindicación en el inicio de estos grupos de medicamentos, la segunda opción de tratamiento son fármacos inmunomoduladores, como las tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina) o el metotrexate, indicados usualmente para el mantenimiento de la remisión en la EII. Se ha observado que en los adultos mayores solo el 6% recibía manejo con tiopurinas, y el 1%, con metotrexate, esto dado principalmente por el factor de las comorbilidades, más que por la edad (5). En cuanto a la terapia biológica, los pacientes menores de 40 años con colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) presentaban mayor uso de terapia biológica, comparados con aquellos mayores de 40 años (9).

Datos obtenidos en un metanálisis de Kandiel et al. (10) mostraron un incremento en el riesgo de presentar linfoma en aquellos con EII en manejo con 6-mercaptopurina y azatioprina. Esto impacta de forma negativa en los adultos mayores, ya que la edad y la duración de la EII son factores de riesgo independientes para el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas (5).

El siguiente eslabón en el esquema *step-up* incluye la terapia biológica; sin embargo, en el adulto mayor tiene una pobre caracterización en cuanto al perfil de eficacia y seguridad, por lo que se ha extrapolado la información disponible en ensayos clínicos aleatorizados realizados en la población general, con la intención de brindar oportunidad terapéutica a este grupo etario creciente en las últimas décadas. Se dispone de agentes anti-TNF, antintegrina, anti-IL12, anti-IL23 y los inhibidores de JAK cinasa.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa: anti-TNF

En primera instancia, el manejo se realiza con anti-TNF, dentro de los que caben resaltar los más utilizados en EII, con el infliximab, primero de este grupo en ser aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), en 1998 para CU de moderada a severa activa que no haya respondido de manera adecuada a la terapia inicial (11).

El golimumab fue aprobado por la FDA en 2013 para CU de moderada a severa en aquellos pacientes que no obtuvieron respuesta con el manejo de primera línea (12).

El adalimumab fue aprobado por la FDA en 2020 para el tratamiento de EC activa, de moderada a severa, y mostró una reducción de signos y síntomas. Además, induce y mantiene la remisión clínica en aquellos que no hayan respondido de manera adecuada a la terapia inicial o incluso si los pacientes no tuvieron respuesta al infliximab o presentaron intolerancia a este.

Con respecto a la CU, demostró la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en aquellos que no obtuvieron respuesta con el manejo de primera línea (corticoides o tiopurinas). Todavía no se ha establecido la efectividad en pacientes sin respuesta o fueron intolerantes a otros agentes anti-TNF (13).

En caso de falla terapéutica, se puede cambiar el biológico por alguno perteneciente al mismo grupo o se puede cambiar por uno que tenga mecanismo de acción diferente. A continuación,

se expone la evidencia disponible en el adulto mayor.

Respecto a la tasa de discontinuación de los anti-TNF en el adulto mayor, De Jong et al. (14) realizaron un estudio prospectivo con una muestra de 895 pacientes. Allí compararon la tasa de falla terapéutica a largo plazo en la población de menor a 40 años (61%), entre 40 y 59 años (29.9%) y 60 años o más (9.1%) que iniciaron manejo con anti-TNF. Los resultados mostraron que en los dos últimos grupos la falla terapéutica fue mayor comparada con el grupo de adulto joven ($p = 0,03$). La razón para finalizar el manejo fue infección severa, la cual estuvo presente en el grupo de ≥ 60 años (61,2% vs. 16%). Datos similares reportó el estudio de Porcari et al. (15); sin embargo, los autores encontraron una asociación significativa como factor protector cuando se combinaba el manejo con inmunomoduladores (HR: 0,631; IC95%: 0,403-0,987; $p = 0,046$). En los pacientes jóvenes fue más frecuente la terapia combinada que en el adulto mayor (18% vs. 4%, respectivamente; $p = 0,021$).

Anticuerpo monoclonal contra la integrina: vedolizumab

El vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad $\alpha 4\beta 7$ de la integrina, caracterizado por ser selectivo a nivel intestinal, ya que previene la migración de linfocíticos en el lumen (3). Fue aprobado por la FDA en 2014 para CU y EC de moderada a severa; demostró inducción y mantenimiento de la remisión, así como reducción de la necesidad de manejo corticoide, y produjo un estado de cicatrización en la mucosa intestinal. Sin embargo, el número de pacientes mayores de 65 años fue limitado, por lo que no pudieron determinarse las diferencias en la respuesta clínica entre paciente menores versus los mayores de 65 años (16-18). Se dispone de evidencia en la literatura en la que se comparan los pacientes que presentaron falla terapéutica estando en manejo con anti-TNF contra aquellos a los que se les inicia VDZ y pacientes sin terapia biológica

previa o pacientes sin tratamiento previo con inicio de VDZ.

En el estudio de cohorte retrospectivo de Kochar et al. (18) con un total de 1632 pacientes mayores de 65 años, y una edad promedio de 71 años, se comparó el inicio de anti-TNF (n = 1152) vs. VDZ (n = 480) con la posterior evaluación del desenlace primario (hospitalización por causa infecciosa) y la efectividad (hospitalización por actividad de la enfermedad, cirugía relacionada con EII, uso de corticoide en los 60 días o más posterior al inicio del biológico). En los resultados obtenidos se encontró que los pacientes en la cohorte del VDZ presentaron menor riesgo de hospitalización por infecciones (HR: 0,47; IC95%: 0,25-0,86). No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a efectividad.

Se ha demostrado que los pacientes que reciben este manejo tienen mayores tasas de cicatrización de la mucosa y remisión clínica, comparado con aquellos en manejo con anti-TNF (19-21).

Con respecto a esta combinación terapéutica, Paul y Roblin (22) encontraron niveles de anticuerpos contra el agente biológico en el 65% de los pacientes con 60 años y más, lo cual favorece la ventaja de realizar un esquema de inmunosupresión combinado con la finalidad de evitar la inmunogenicidad.

Bressler et al. (23) compararon la efectividad y seguridad del VDZ y del anti-TNF en pacientes con CU y EC sin terapia biológica previa en su estudio retrospectivo multicéntrico con 1095 pacientes (CU = 604 y EC = 491) con evaluación y seguimiento durante 24 meses. Los resultados demostraron que la efectividad de los biológicos empleados era similar para ambos grupos; sin embargo, la incidencia de eventos adversos serios (HR: 0,42; IC95%: 0,28-0,62) e infecciones severas (HR: 0,40; IC95%: 0,19-0,85) fue menor en el grupo que recibió VDZ (23). Estos resultados fueron similares a los encontrados en el estudio de casos y controles de Shashi et al. (24), donde compararon la respuesta del VDZ en pacientes >65 vs. <65 años y se demostró un perfil de

eficacia y seguridad favorable en los adultos mayores.

Si bien estos resultados difieren en algunos estudios, como el de Khan et al. (25), en el cual se informó una eficacia similar en los adultos jóvenes y los adultos mayores, en este estudio la tasa de discontinuación del VDZ secundario a efectos adversos fue muy baja y mantuvo un adecuado perfil de seguridad (24).

El estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de Hupé et al. (26) comparó la eficacia y la seguridad del VDZ y el infliximab (IFX) en CU después de la falla terapéutica de un agente anti-TNF. El estudio estuvo constituido por 225 pacientes, de los cuales 154 (68%) recibieron manejo con IFX, y 71 (32%), con VDZ. El anti-TNF recibido previamente fue adalimumab en 156 (69%) y golimumab en 69 (31%) de los pacientes. El motivo de la discontinuación fue falla terapéutica. Los resultados del estudio demostraron que posterior a la falla de un agente anti-TNF, en los pacientes con CU se logró alcanzar la remisión clínica en aquellos que recibieron manejo con VDZ, comparado con los que recibieron un segundo agente anti-TNF (IFX) (p= 0,001).

Anticuerpo monoclonal contra interleucina: ustekinumab

El anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad p40 de la interleucina 12 y la interleucina 23, inicialmente, fue aprobado para el manejo de psoriasis. Desde 2018 se encuentra aprobado por la FDA y se incluye en el arsenal disponible para la EC de moderada a severa (5,27). Se dispone de estudios sobre todo en pacientes con psoriasis, en los que se halló que la tasa de infección fue de 0,83 por cada 100 pacientes/año, comparado con IFX, en la que se presentó en 2,49 por cada 100 pacientes/año (28). El estudio IM-UNITI lo comparó con placebo y no se encontró diferencia estadísticamente significativa, y la tasa de infección fue igual (2,3% vs. 2,3%) para ambos grupos (29).

A pesar de que tiene un muy buen perfil de seguridad y podría ser una opción de manejo, se cuenta con la limitante de que solo está aprobada para enfermedad de Crohn.

Inhibidor de la cinasa Janus (JAK): tofacitinib

La molécula pequeña dirigida contra la vía Janus cinasa (JAK), en un principio fue aprobada por la FDA en el 2012 para el manejo de artritis reumatoide; en el 2017, para artritis psoriásica, y en el 2018, para la CU, de moderada a severa, en aquellos pacientes que no tuvieron respuesta o presentaron intolerancia al manejo con anti-TNF. No tiene indicación para EC, pero en julio del 2019 la FDA presentó una alerta sobre el incremento del riesgo de enfermedad trombótica y muerte con dosis de 10 mg 2 veces al día, que estaba indicada en el manejo de artritis reumatoide. Esta dosis se aprobó para el tratamiento inicial de CU, y solo se debe mantener en situaciones limitadas (3,7,30). Se realizó el ensayo clínico OCTAVE, en el que se comparó el agente biológico contra un placebo. En este se observó mayor tasa de infecciones de leves a moderadas, así como riesgo elevado de reactivación de herpes zóster, dosis dependiente. Este manejo requiere una monitorización frecuente de hemograma (especialmente para detectar linfopenia y anemia), así como un perfil lipídico antes y durante el tratamiento (5).

En cuanto al adulto mayor, en los pacientes con artritis reumatoide > 50 años con al menos una comorbilidad cardíaca, presentaron aumento en la mortalidad y en el tromboembolismo venoso cuando se utilizaba en dosis altas (10 mg), comparado con las dosis bajas (5 mg) (5). Teniendo en cuenta estas consideraciones: aumento en el riesgo de infecciones, reactivación de herpes zóster, requerimiento de seguimiento con exámenes de laboratorio y el riesgo de enfermedad tromboembólica, se sugiere tener precaución y evaluar la consideración del manejo en el adulto mayor (7).

Discusión

Consideraciones especiales en el adulto mayor

La EII comprende la CU y la EC, que son un par de entidades inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, resultantes de una respuesta inmune inapropiada a factores ambientales y la alteración de la microbiota en pacientes con predisposición genética, cuyo impacto se ve reflejado en las altas tasas de morbilidad y reducción de la calidad de vida que acompañan a esta patología (3). Adicionalmente, se resalta que el componente genético cumple un papel minoritario en este grupo etario; se da más valor a los factores externos y la alteración de la microbiota, que puede estar condicionada por antecedentes previos, como la ingesta de antibióticos, produce una disbiosis con mayor predominio de las enterobacterias y de los anaerobios facultativos (bacterioides) y disminución de firmicutes y bifidobacterias (31).

Dentro de las consideraciones especiales de los pacientes con CU se encuentra la extensión, el comportamiento de la enfermedad con respecto a las manifestaciones extra intestinales y los episodios de actividad, siendo menor la frecuencia en los pacientes adultos mayores (3). En cuanto a la historia natural, esta suele seguir un curso clínico similar al de los adultos jóvenes; sin embargo, se destacan algunas diferencias:

- La EC suele ser más aislada en el colon y tener menor fenotipo estenosante en los adultos mayores (31).
- En cuanto a la CU, la enfermedad suele estar más confinada al colon distal o el recto (2).
- El primer ataque de actividad de la enfermedad suele ser de características más severas; mientras que en la historia natural de la enfermedad se presenta menor severidad en el adulto mayor (2,31).
- Dentro de la presentación clínica, para la EC cursan con menos diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso o fiebre, comparado con los jóvenes (31).
- En la CU el dolor abdominal y el sangrado rectal son poco frecuentes (31).

- Se presentan síntomas atípicos como la constipación (31).
- Dadas las características de presentación clínica, el diagnóstico suele realizarse de forma tardía en el adulto mayor (2).
- Con respecto a las manifestaciones extraintestinales, estas suelen presentarse con menor frecuencia. Se han reportado la uveítis, la artritis, la espondilitis y el eritema nodoso como las más frecuentes (31).

Si bien existen diferencias en cuanto a presentación y extensión, cabe resaltar que la suma que le confieren las comorbilidades, la polifarmacia y los síndromes geriátricos a la EII hace que los desenlaces y el pronóstico sean peores en este grupo etario. Para el adulto mayor, las tasas de hospitalización y la estancia hospitalaria son mayores, así como las situaciones clínicas intrahospitalarias, como la malnutrición, la anemia, la descompensación de otras comorbilidades, la recuperación más lenta y las infecciones con predominio de *Clostridium difficile* y patógenos oportunistas que confieren mayor severidad (5,31).

El adulto mayor con EII tiene un riesgo elevado de diversos tipos de cáncer. Se ha reportado incremento en la prevalencia de linfoma no Hodgkin, cáncer de piel no melanocítico y cáncer colorrectal, esto asociado mayormente con el tratamiento con inmunomoduladores y anti-TNF (7,31). Por ello, en el momento de llevar a cabo el enfoque terapéutico en esta población se debe valorar y establecer el riesgo-beneficio del inicio de estos tratamientos y formularse la pregunta: ¿qué le confiere mayor calidad de vida y preserva la funcionalidad al paciente? Si bien los objetivos fundamentales del manejo en la EII están constituidos por la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, conseguir la cicatrización endoscópica de la mucosa y prevenir complicaciones asociadas y mejorar la calidad de vida, se agregan al grupo de adulto mayor el disminuir el impacto negativo de la enfermedad en la funcionalidad y lograr mantener la independencia (32).

Los aspectos por destacar y que contribuyen a diferencias significativas en el tratamiento del adulto mayor son la falta de evidencia científica,

la poca experiencia del uso de las terapias biológicas, la extrapolación de la información disponible en el adulto joven y la necesidad de incluir la valoración geriátrica integral con la subsecuente identificación y el manejo de los síndromes geriátricos dentro del tratamiento global de la EII.

La fragilidad y la EII comparten unas características comunes como la fatiga, la pérdida de peso, el estado inflamatorio permanente y la sarcopenia (32), que predisponen a fallas terapéuticas y necesidad de cambios frecuentes en los manejos médicos.

Se ha reconocido que a mayor número de dominios afectados en la valoración geriátrica integral, mayor es la incidencia de actividad clínica en la EII. Por esto, para el adulto mayor, dentro de los objetivos que se plantean en la evaluación global del paciente, se prefiere la remisión de síntomas sobre la remisión profunda de la enfermedad; esto con fines de darle más relevancia a la calidad de vida y velar por la preservación de la funcionalidad (8).

Al enfrentarse a un adulto mayor con EII, se debe analizar la enfermedad en sí, sumando los siguientes factores, con la finalidad de proponer las intervenciones apropiadas de acuerdo con el estado funcional basal: evitar procedimientos fútiles y adoptar las medidas no farmacológicas que puedan impactar en la calidad de vida que, en últimas, se convierte en el objetivo principal para este grupo etario.

Uso del sistema de salud

A pesar de que los episodios de reactivación de la enfermedad suelen tener menor frecuencia, en el momento en el que un adulto mayor ingresa a hospitalización por causas etiológicas derivadas de la EII, suele presentar mayor incidencia de hospitalización prolongada secundaria a malnutrición, anemia, enfermedad tromboembólica, lesiones por presión, delirium, hipovolemia, mayor requerimiento de transfusión sanguínea, descompensación de comorbilidades, declinación funcional y estancia hospitalaria posquirúrgica (32).

Enfermedad mental y neurodegenerativa

La evidencia sustenta que en los pacientes mayores con EC, la depresión y la ansiedad deben ser reconocidas en la fase inicial de la enfermedad, incluso desde el momento del diagnóstico, con la finalidad de intervenir de forma temprana. Se ha relacionado el desarrollo de alteración cognitiva de tipo enfermedad de Parkinson en los pacientes con EII. Se establece la asociación a través de la inflamación del eje psiconeuroinmunológico (33).

Enfermedad ósea metabólica

La enfermedad ósea metabólica es un tema de gran preocupación. Se ha demostrado que los adultos mayores con EII presentan 1,3 veces más riesgo de desarrollar fracturas cuando se compara con el adulto joven. Esto representa una consideración especial en el momento de prescribir el manejo con corticoides. Se recomienda que en este grupo etario se evalúe el riesgo de fractura con la medición de la densidad mineral ósea y el índice de FRAX (33).

Comorbilidades

Al enfrentarse a un paciente adulto mayor, inmediatamente se debe pensar que el abordaje integral incluye la carga de enfermedad relacionada con comorbilidades y cambios fisiológicos relacionados con la inmunosenescencia, su estado funcional, cognitivo y su red de apoyo social, pilares fundamentales que pueden influir en la elección del tratamiento y en el pronóstico. A manera de ejemplo, los pacientes que tienen falla cardíaca estadio III-IV/IV New York Heart Association (NYHA) no deben recibir manejo con agentes anti-TNF, debido a la asociación existente con exacerbación de falla cardíaca. Aquellos con diabetes mellitus y CU tienen mayor riesgo de desarrollar pouchitis (5,33,34).

Los pacientes con historia de malignidad en los últimos dos años no son candidatos a manejo con

tiopurinas, por el riesgo elevado de desarrollar enfermedades linfoproliferativas (33).

Polifarmacia

La polifarmacia se encuentra presente en el 90% de los adultos mayores, con un promedio de siete fármacos por paciente. Ello implica un aumento en la frecuencia de reacciones adversas e interacción entre los principios activos, modificaciones en la farmacocinética y farmacodinámica, cambios en el metabolismo de los medicamentos, sumado a los cambios secundarios a la senescencia, en los que se presenta una alteración del metabolismo hepático, la excreción renal y la distribución (5), lo cual impacta en el manejo de la EII y en la adherencia al manejo médico que, de por sí, requiere un alto grado de compromiso por parte del paciente para lograr los objetivos terapéuticos.

Conclusiones

Dentro de la terapia biológica, la elección requiere evaluar algunos factores que acompañan la carga de enfermedad que presentan los pacientes adultos mayores con EII. La evidencia expone que el agente antintegrina (VDZ), dada su naturaleza selectiva en el intestino, es una opción favorable para los pacientes de este grupo etario (3). Si bien la terapia biológica ofrece un perfil de eficacia similar entre adulto joven y el adulto mayor, se ha demostrado que algunos agentes presentan mayores tasas de complicaciones infecciosas, así como menores tasas de remisión de la enfermedad, por lo que son necesarios estudios en esta población. Hasta el momento, los datos en la literatura recomiendan evaluar de forma integral, idealmente, bajo una valoración geriátrica integral que nos permita establecer el fenotipo físico de fragilidad del paciente adulto mayor y, acorde con ello, establecer los objetivos terapéuticos para discutir, en conjunto con el paciente y la familia, las metas a corto y a largo plazo, en las que debe predominar

la funcionalidad y la calidad de vida como parte del manejo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Rodríguez-D'Jesus A, Casellas F, Malagelada JR. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en el paciente de edad avanzada. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(5):269-73. <https://doi.org/10.1157/13119877>
2. Klein A, Chowers Y, Eliakim R. Inflammatory bowel disease in the elderly. *Gastrointest Tract Aged*. 2013;151-80.
3. Hong SJ, Katz S. The elderly IBD patient in the modern era: changing paradigms in risk stratification and therapeutic management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1-15.
4. Bonovas S, Pantavou K, Evripidou D, Bastiampillai AJ, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Safety of biological therapies in ulcerative colitis: an umbrella review of meta-analyses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2018;32-33:43-7. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2018.05.005>
5. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the elderly: management challenges and therapeutic considerations. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(11). <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0720-7>
6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):146-57. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>

7. 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. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.060>

8. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.06.015>

9. Juliao-Baños F, Puentes F, López R, Saffon MA, Reyes G, Parra V, et al. Characterization of inflammatory bowel disease in Colombia: results of a national register. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021;86(2):153-62. <https://doi.org/10.1016/j.rgmex.2020.05.005>

10. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54(8):1121-5.

11. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Inflectra, a biosimilar to Remicade [internet]. FDA; 2014 [citado 2023 jul 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-inflectra-biosimilar-remicade>

12. U.S. Food and Drug Administration. NDA/BLA multi-disciplinary review and evaluation BLA 125433, supplement 30 IV Golimumab (Simponi Aria) [internet]. FDA. [Citado 2023 jul 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/143318/download>

13. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves Cyltezo, the first

interchangeable biosimilar to Humira: Second Interchangeable Biosimilar Product Approved by Agency [internet]. FDA; 2021 oct 18 [citado 2023 jul 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-cyltezo-first-interchangeable-biosimilar-humira>

14. De Jong ME, Smits LJT, Van Ruijven B, Den Broeder N, Russel MGVM, Römken TEH, et al. Increased discontinuation rates of anti-TNF therapy in elderly inflammatory bowel disease patients. *J Crohn's Colitis*. 2020;14(7):888-95.

15. 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 Aging*. 2020;37(5):383-92. <https://doi.org/10.1007/s40266-020-00744-3>

16. U.S. Food and Drug Administration. Drug trials snapshot: Entyvio (vedolizumab) to treat ulcerative colitis [internet]. FDA. [Citado 2023 jul 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshot-entyvio-vedolizumab-treat-ulcerative-colitis>

17. Mayo T, Py T, Serious D, Oi N. Abstracts [731]. 2017;112(October):2016-7.

18. Kochar B, Pate V, Kappelman MD, Long MD, Ananthakrishnan AN, Chan AT, et al. Vedolizumab is associated with a lower risk of serious infections than anti-tumor necrosis factor agents in older adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;20(6):1299-1305.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.047>

19. Davis R, McParland P, Dodd S, Storey D, Probert C, Collins P, et al. Comparative effectiveness of antitumour necrosis factor agents and vedolizumab in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019;31(6):661-7.

20. Verstockt B, Claeys C, De Hertogh G, Van Assche G, Wolthuis A, D'Hoore A, et al. Outcome of biological therapies in chronic antibiotic-refractory pouchitis: a retrospective single-centre experience. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(9):1215-25.

21. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):310-21.

22. Paul S, Roblin X. Letter: immunogenicity of anti-TNF in elderly IBD patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(3):336.

23. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-naïve inflammatory bowel disease patients: results from the EVOLVE Study. *J Crohn's Colitis*. 2021;15(10):1694-706.

24. Shashi P, Gopalakrishnan D, Parikh MP, Shen B, Kochhar G. Efficacy and safety of vedolizumab in elderly patients with inflammatory bowel disease: a matched case-control study. *Gastroenterol Rep*. 2020;8(4):306-11. <https://doi.org/10.1093/gastro/goz041>

25. Khan N, Pernes T, Weiss A, Trivedi C, Patel M, Medvedeva E, et al. Efficacy of vedolizumab in a nationwide cohort of elderly inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*.

2021;(July):1-11. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab163>

26. Hupé M, Rivière P, Nancey S, Roblin X, Altwegg R, Filippi J, et al. Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(9):852-60. <https://doi.org/10.1111/apt.15680>

27. U. S. Food and Drug Administration. Stelara (Ustekinumab) [internet]. FDA; 2019 [citado 2023 jul 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/108945/download>

28. Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). *JAMA Dermatol.* 2015;151(9):961-9. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0718>

29. 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.

30. U. S. Food and Drug Administration. 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) [internet]. FDA. [Citado 2023 jul 11]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and>

31. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(5):459-77.

32. Kochar B, Orkaby AR, Ananthakrishnan AN, Ritchie CS. Frailty in inflammatory bowel diseases: an emerging concept. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:1-12.

33. Segal JP, Htet HMT, Limdi J, Hayee B. How to manage IBD in the “elderly”. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(6):468-77. <https://doi.org/10.1136/flgastro-2019-101218>

34. Beaugerie L, Kirchesner J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(3):370-9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.07.013>