

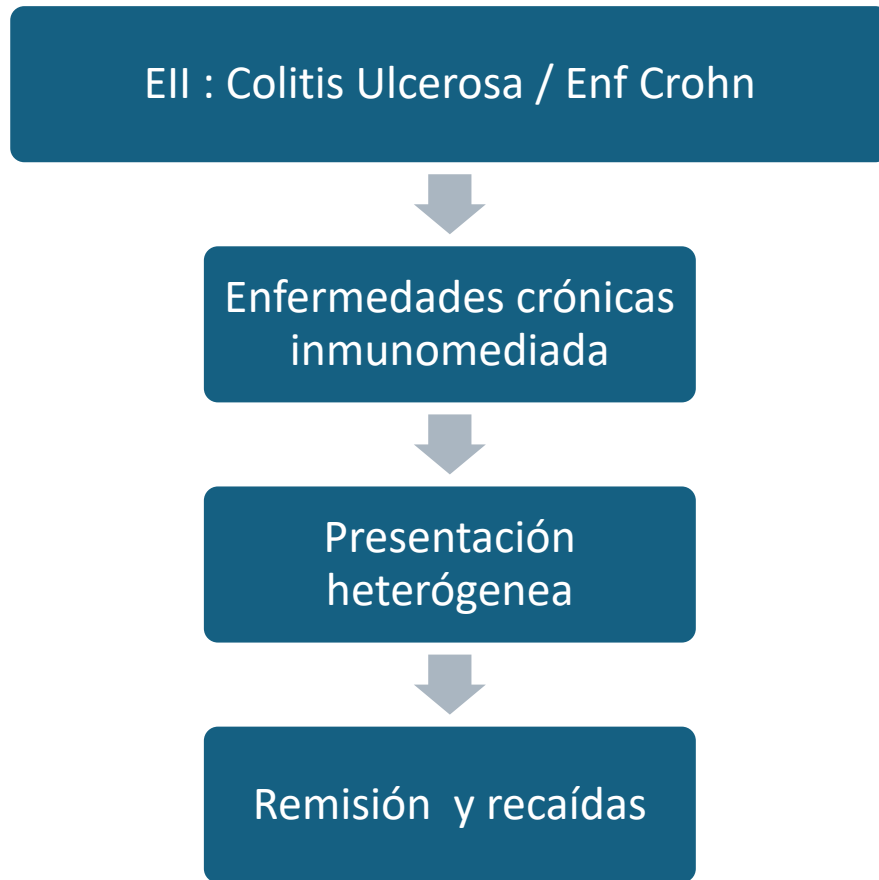
Terapia personalizada en EI

Adaptación del tratamiento a las necesidades del paciente

Dra. Francisca Carvajal
Gastroenteróloga
Clínica Indisa
Hospital El Carmen

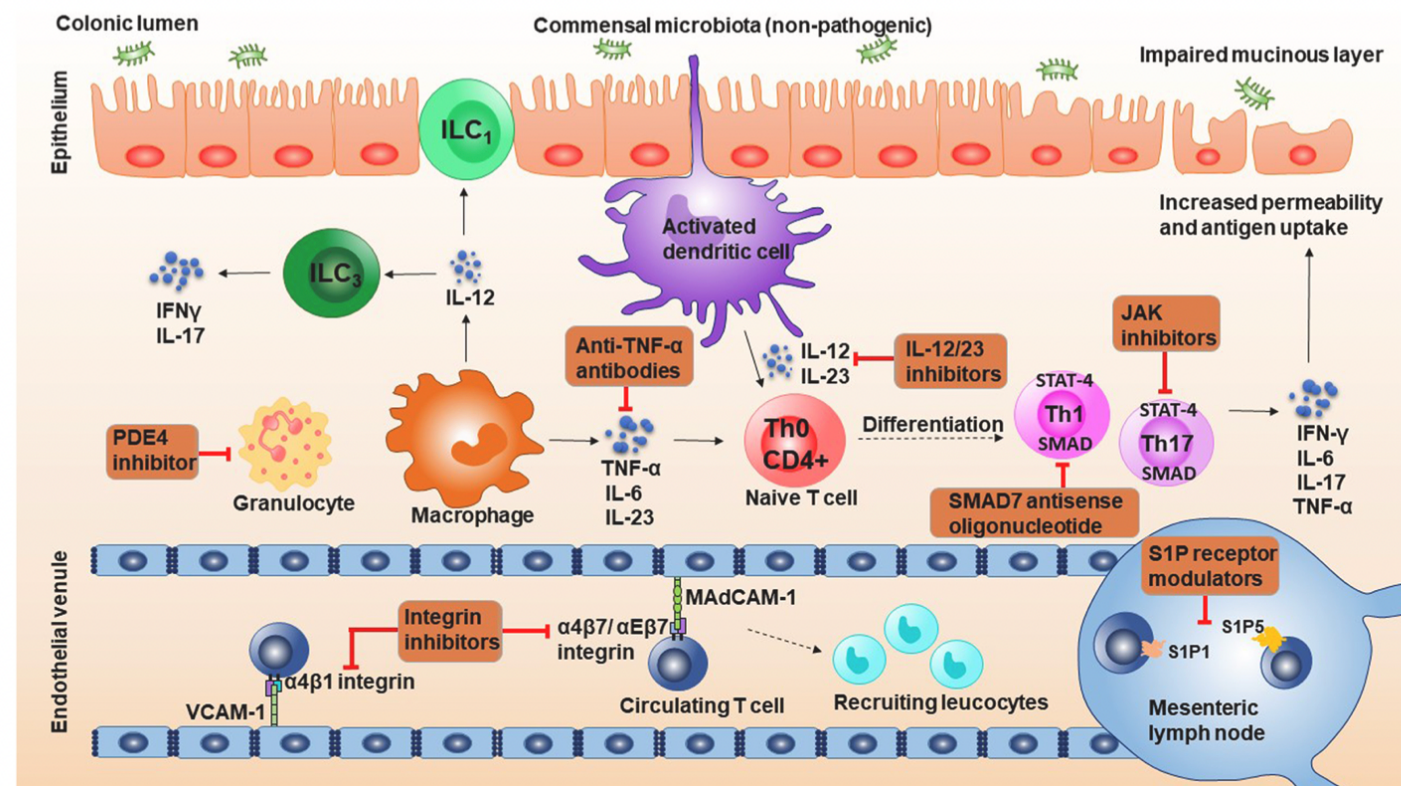
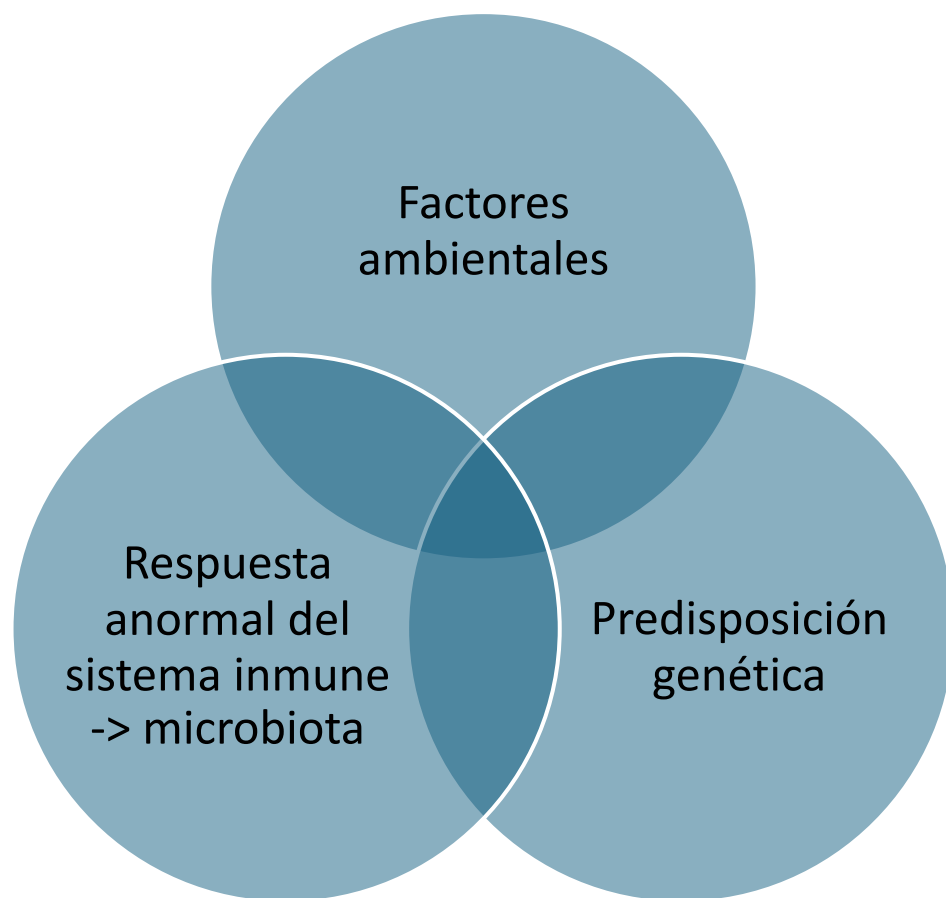


Introducción



Alteran la calidad de vida
Impactan en la salud global

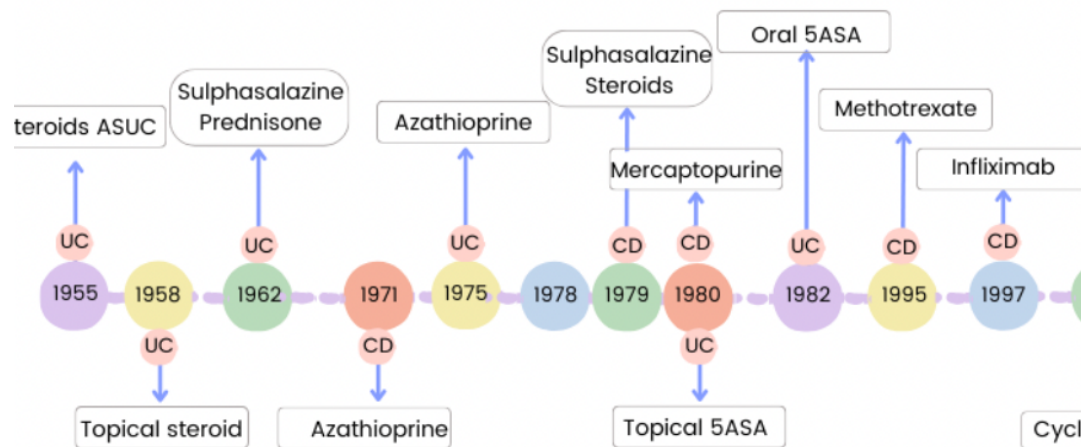
Fisiopatología de la EII



Kong L, et al . Challenges and opportunities in inflammatory bowel disease: from current therapeutic strategies to organoid-based models. *Inflamm Res*. 2024 Apr;73(4):541-562.

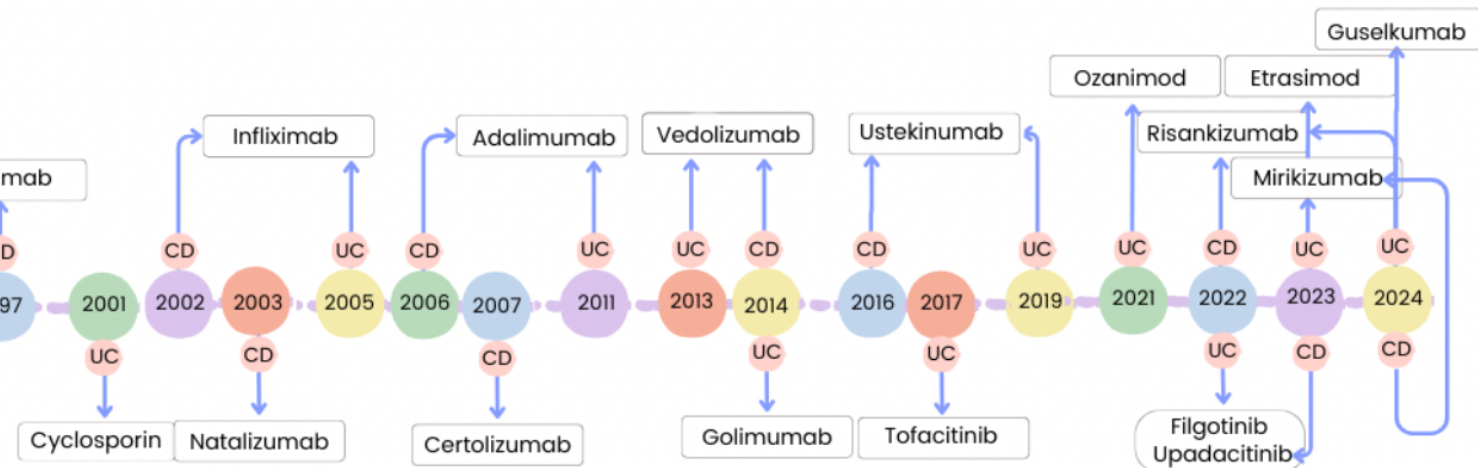
Liu J, Di B, Xu LL. Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2023 Jun-Aug;71-72:1-12. doi: 10.1016/j.cytogfr.2023.07.001. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37455149

PRE BIOLOGIC ERA



Year of publication of the first trial showing positive results

BIOLOGIC ERA



Year of publication of the phase III trial

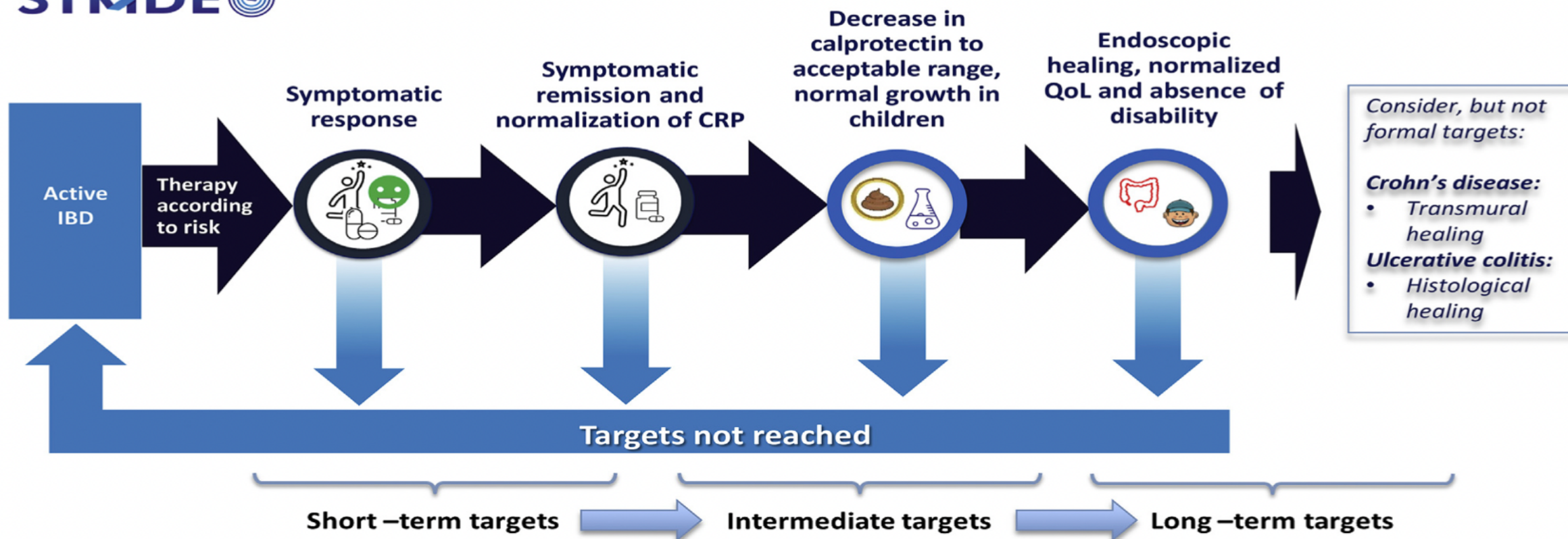
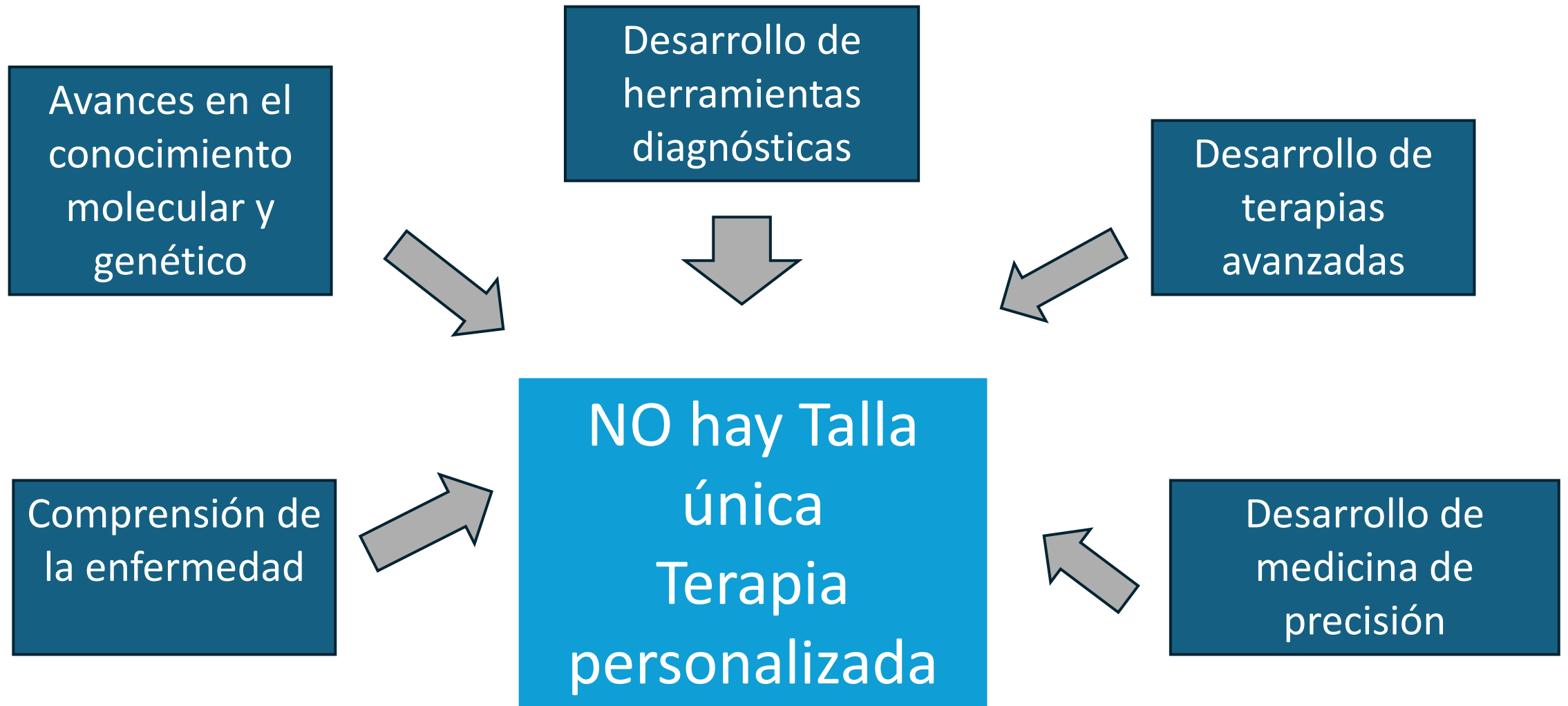


Figure 2. Treatment targets in CD and UC.

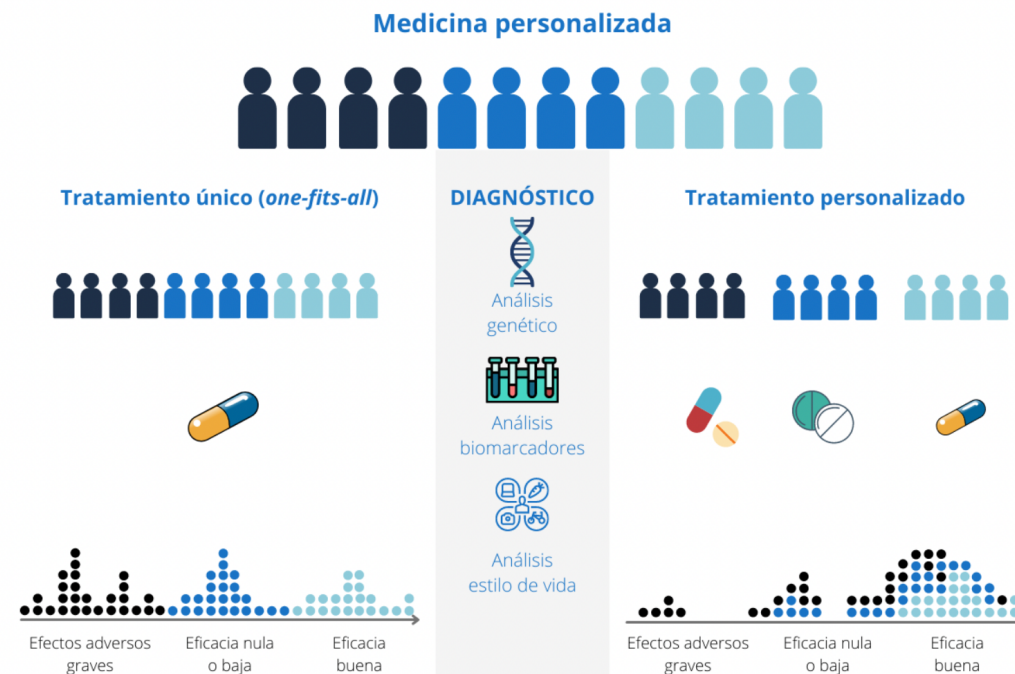
STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570-1583.

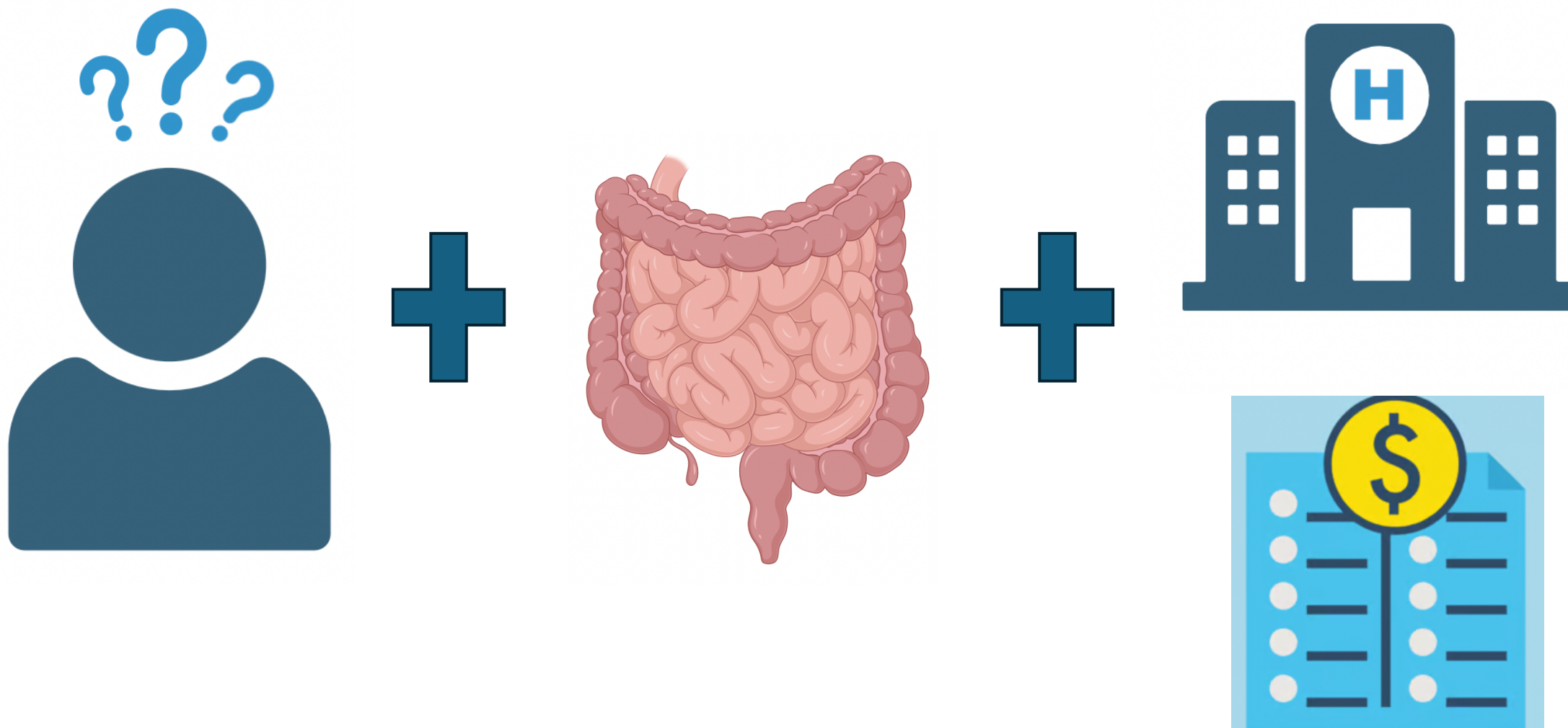


Terapia personalizada

La medicina personalizada se basa en una aproximación terapéutica donde la **correcta terapia** y en las dosis adecuadas debe ser administrada en el **paciente correcto en el tiempo correcto** considerando todos los factores relevantes para el paciente en particular

Identificar pacientes que responderán mejor a una terapia específica





Factores del paciente

Opinión del paciente



- La Toma de Decisiones Compartida (**TDC**) – > Esto permite una participación activa del paciente en su tratamiento
- 3 pilares fundamentales
 - Información clara y accesible sobre las opciones de tratamiento disponible
 - Consideración de valores y preferencias del paciente Ej: efectos adversos, calidad de vida
 - Integración de las preferencias en la decisión
- Mejorar adherencia en la terapia y fortalece la relación médico – paciente

640 pacientes

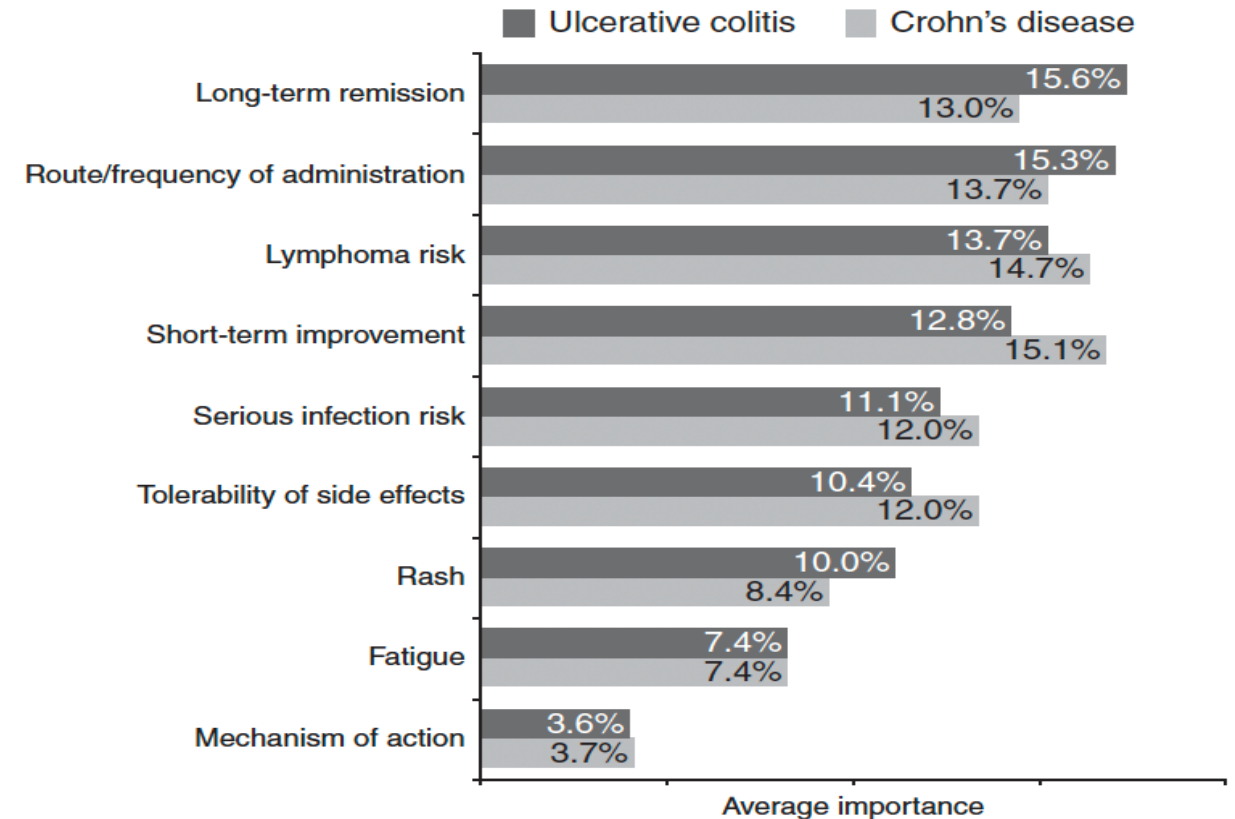
304 CU

336 EC

31-45 años >40%

>40% estudios superiores

>50% CU y >40% EC naive a biológicos





Factores de la paciente

Edad



1/3 de los
pacientes con EI
tienen mas de 60
años

- Rol de la fragilidad hasta en un 53% -> **Temor a la TB y aumento de la exposición de esteroides**



20% de los
pacientes con EI
se dg antes de los
20 años

- Impacto en el desarrollo biológico
- Impacto en la salud mental
- Decisión terapéutica padres/tutores
- Mayor riesgo de cáncer -> CCR, piel, Linfoma VEB



Factores genéticos y otros

- Compresión de los procesos moleculares patológicos, permitiría diferenciar características individuales en la eficacia de los medicamentos y posibles efectos adversos
- Enfoque multiómico: combinación de datos genéticos, microbiano, transcripcionales, proteómicos, metabólicos e inmunológicos

Factores genéticos

- Polimorfismos TPMT y NUDT15 ->tiopurinicos
- Variantes IL- 23R, Polimorfismos en genes apoptosis -> respuesta a antiTNF
- HLA-DQA1*05 -> predictor de falla a antiTNF
 - 2024 pascual et al -> Estudio de 199 pacientes con EII 42% portadores del HLA -> no se asocio como predictor a falla de respuesta.

Factores de la microbiota

- Mayor biodiversidad , mayor AGCC, metabólicos (butirato) -> mejor respuesta a terapia

Factores transcriptómicos

- **Análisis de expresión génica en predecir respuesta antiTNF**

Biomarcadores de Células Diana de la Mucosa en la Respuesta Terapéutica

- **células $\alpha 4\beta 7$ -positivas o mTNF**

Vías Inmunes que Confieren Resistencia a las Terapias Biológicas



Comorbilidades del paciente

Enfermedad cardiovascular / enfermedades tromboembólicas y otras

Inhibidores JAK

- Alerta en su uso en mayores de 50 años dado riesgo observado en pacientes con AR
- Metaanálisis 26 estudios con 10537 pacientes con EI, no aumentaría riesgo de Enfermedad cardiovascular o eventos Tromboembólicos

Uso moduladores de esfingosina:

- Insuficiencia cardíaca avanzada (clases III-IV)
- Trastornos del ritmo cardíaco
- Enfermedad pulmonar grave
- Edema macular o uveítis

Managing Risks with Newer Oral Small Molecules in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. Curr Gastroenterol Rep. 2024 May;26(5):145-156. doi: 10.1007/s11894-024-00923-x. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38353899.

Yang H, An T, Zhao Y, Shi X, Wang B, Zhang Q. Cardiovascular safety of Janus kinase inhibitors in inflammatory bowel disease: a systematic review and network meta-analysis. Ann Med. 2025 Dec;57(1):2455536.



Factores del paciente

Antecedente de neoplasia

Tiopurínicos : riesgo de cáncer de piel no melanoma, cáncer cervical, neoplasia mielo o linfoproliferativa

AntiTNF: a

ECCO

Alto riesgo de recurrencia	Riesgo intermedio	Riesgo bajo
• No uso de tiopurínicos • Uso de anti-TNF considerar caso a caso • Historia de cáncer -> Ustekinumab /Vedolizumab no aumenta riesgo de recurrencia • Evaluación multidisciplinaria en caso de neoplasia activa	• Linfoma • Cáncer testicular • Cáncer cervical • Cáncer de tiroides	

ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. J Crohns Colitis. 2023 Jun 16;17(6):827-854. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjac187. PMID: 36528797.

Personalised therapy in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol. 2024 Aug-Sep;47(7):763-770. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2023.12.006. Epub 2023 Dec 13. PMID: 38101615



Planificación familiar y embarazo

Constante evaluación

- Preconcepción
- Embarazo
- Post embarazo

Remisión clínica,
biomarcador y endoscópica

Seguros en
embarazo

- Mesalazina , Tiopurínicos
- AntiTNF
- Vedolizumab , Ustekinumab

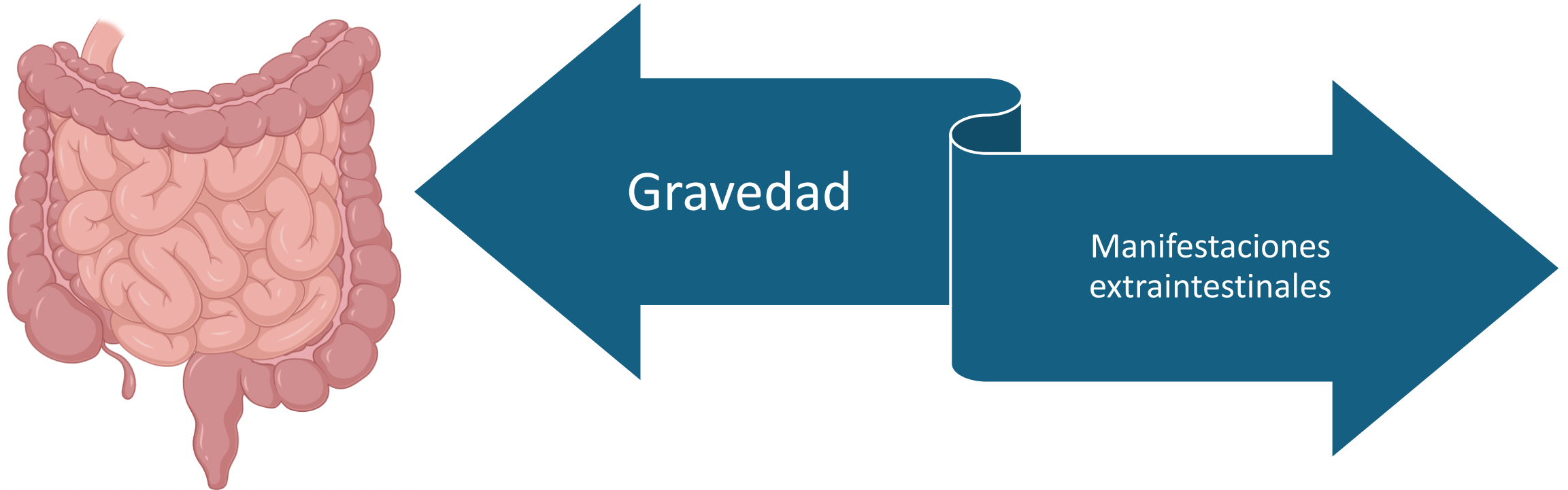
Discusión caso a
caso

- Antill- 23

No
recomendados

- Metotrexato
- iJAK
- Moduladores de esfingosina

Factores de la enfermedad



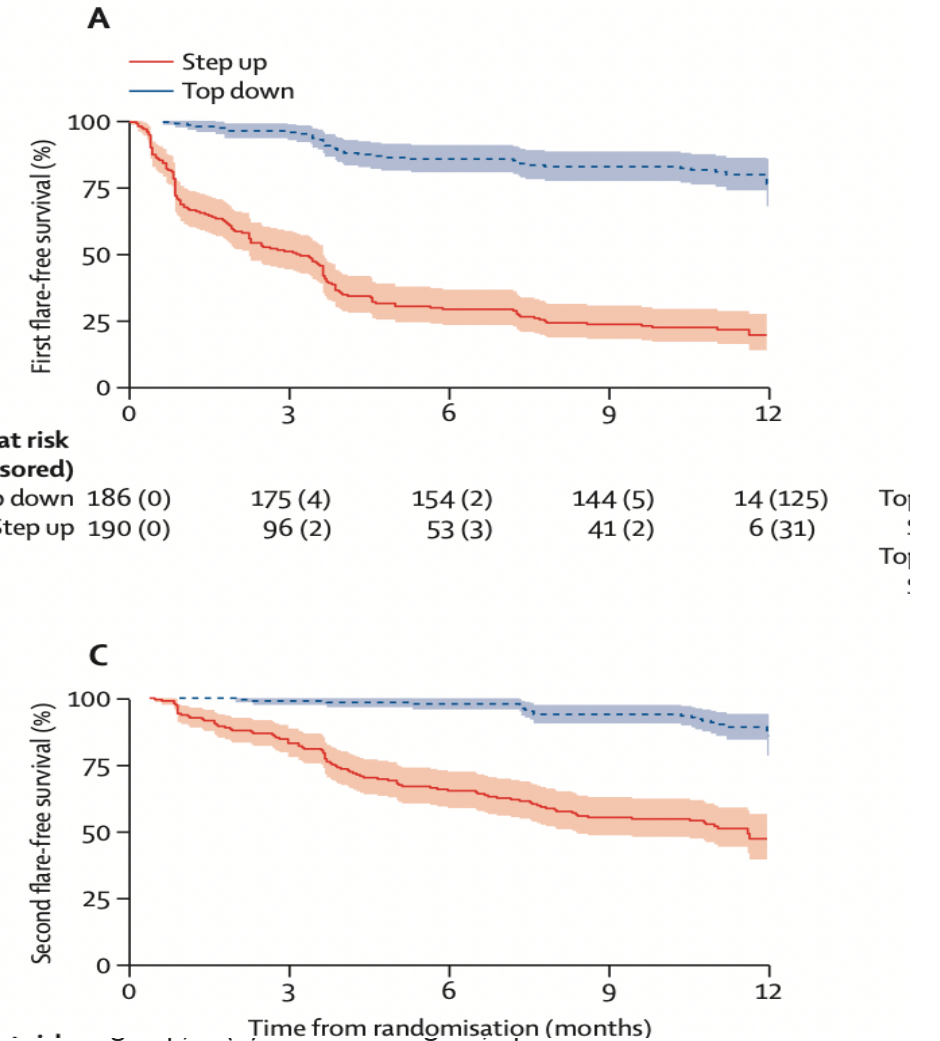
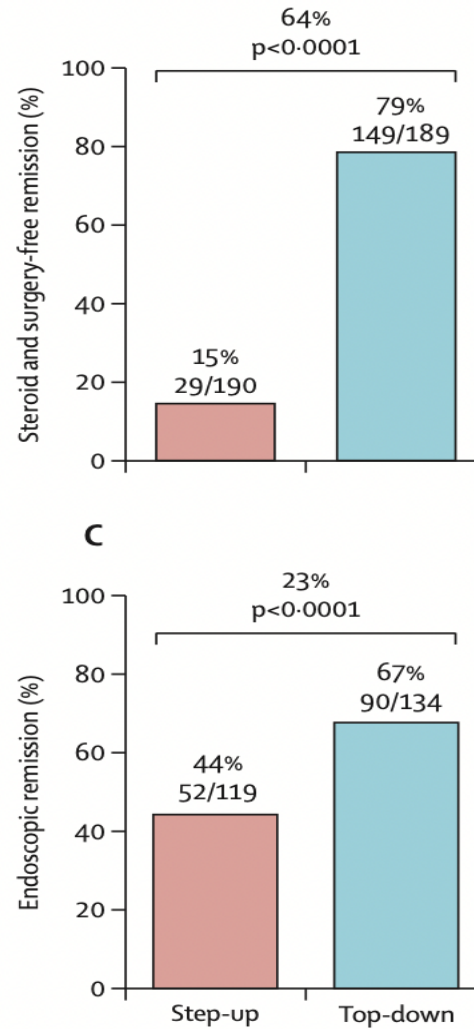
Factores de la enfermedad

Gravedad

PROFILE trial

cerosa

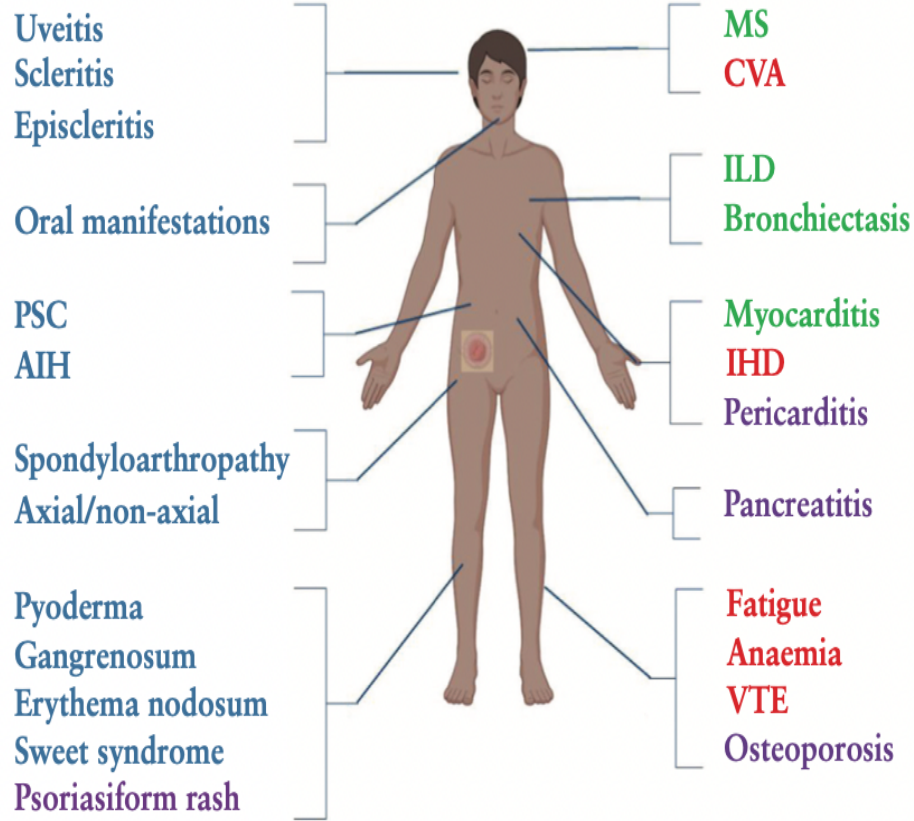
- Menor a 40 años
- PCR/VHS elevado
- Uso de esteroides
- Hospitalizaciones previas
- Infección por CMV y CD
- Severidad endoscópica



Calderón P, Núñez P, Nos P, Quera R. Personalised therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2024 May;9(5):415-427. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00034-7. Epub 2024 Feb 22. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2025 Aug;10(8):e10.

Factores de la enfermedad

Presencia de manifestaciones extraintestinales



Classical EIM

Associations

Complications

Treatment

Agent	Axial spondyloarthropathy	Non-axial spondyloarthropathy
Sulfasalazine		
Methotrexate		
TNF-antagonist ^a		
JAK inhibitor		
Anti-integrin		
Anti-IL-12/23		
S1P-R modulator		
Vedolizumab		
Ustekinumab		
Ozanimod		

Manejo depende -> Control de la actividad luminal

- AntiTNF
- Ustekinumab
- iJAK
- Terapia combinada

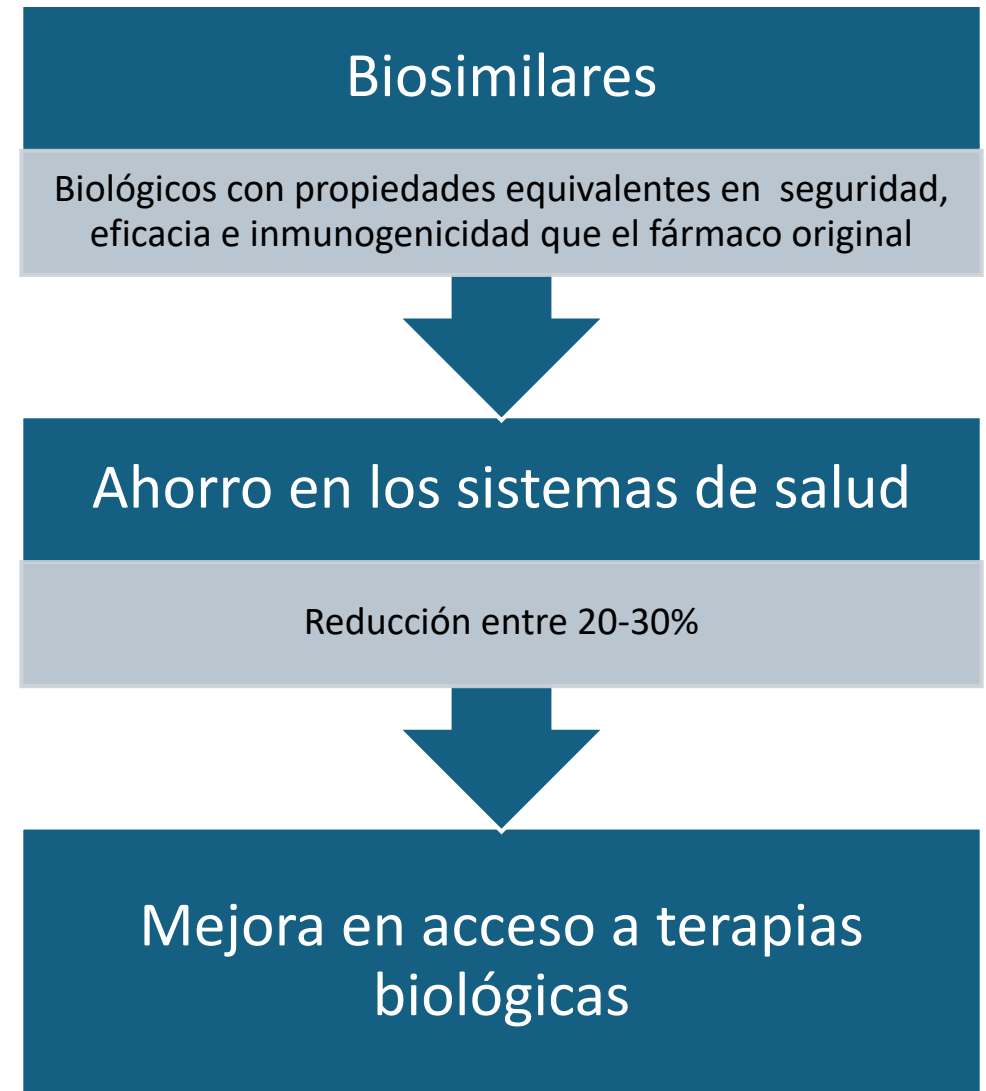


Costos en salud

- Pacientes en actividad laboral
 - Ausentismo laboral
 - Presentismo laboral

Costos anuales de EII -> 9000 dólares

Medicamentos, exámenes hospitalizaciones





Opinión del paciente

- Vía oral o parenteral
- Intervalo de administración
- Eficacia / Riesgos asociados

Vedolizumab				
Principalmente compromiso colónico Prevención recurrencia	Sin uso de antiTNF	Antecedente de neoplasia	Comorbilidades	Reservoritis cronica
IL 12/23 , IL-23				
Sin uso de antiTNF/ Falla antiTNF	Antecedente de neoplasia o psoriasis	MEIS no espondiloartropatia axial	Prevención recurrencia (IL12/23)	Comorbilidades
Vía oral o parenteral	AntiTNF			
	Factores de alto riesgo /Crisis grave	MEIS: ej pioderma gangrenoso	Enf .perianal /ID	
	iJAK **			
	Falla a terapias biológicas previas		Crisis grave de CU expuestos a TB	



- Vía oral o parenteral
- Intervalo de administración
- Eficacia / Riesgos asociados

Anti-TNF				
Enfermedad grave con FR	Bajo % grasa visceral	MEIS	Prevención de recurrencia	Compromiso ID / enf perianal (IFX)
IL 12/23, IL- 23				
Näive o Falla a anti-TNF	Comorbilidades: Neoplasia o psoriasis	MEIS sin compromiso axial	Enfermedad perianal sin respuesta a anti-TNF (IL-12/23)	
Vedolizumab				
Näive a	Principales	Antecedentes de	Requerimientos	
iJAK				
Näive a TB ** / Falla a otras terapia biológicas			Crisis grave de CU expuestos a antiTNF	
Moduladores de esfingosina				
Näive a TB, proctitis ulcerosa refractaria				



Anti-TNF

Enfermedad grave
con FR

Bajo % grasa
visceral

MEIS

Prevención de
recurrencia

Compromiso ID /
enf perianal (IFX)

IL 12/23, IL 23

Náïve o Falla a anti-TNF

Comorbilidades:
Neoplasia o psoriasis

MEIS sin compromiso
axial

Enfermedad perianal sin
respuesta a antiTNF (IL-
12/23)

Vedolizumab

iJAK

Moduladores de esfingosina

Naïve a TB, proctitis
ulcerosa refractaria

No embarazo

Opinión del
paciente

Vía oral o
parenteral

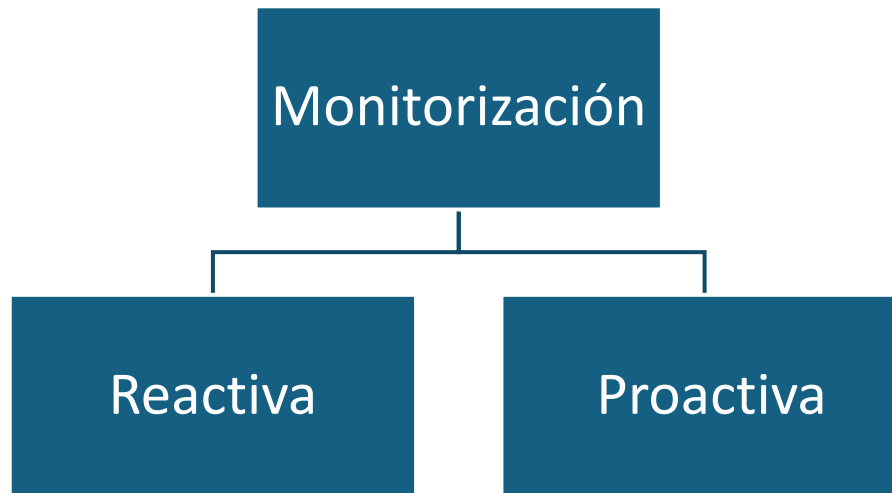
Intervalo de
administración

Eficacia y Riesgos
asociados

Deseos de
embarazo

Monitorización de la enfermedad y de la terapia

- Relación entre los niveles de concentración del fármaco y la respuesta clínica y endoscópica
 - Estudio PANTS niveles bajos de antiTNF a la semana 14 se asocian a no respuesta
 - Factores asociados: Obesidad, tabaquismo, hipoalbuminemia, desarrollo de anticuerpos.



Modelos farmacocinéticos (MPk)

- Predecir comportamiento de un fármaco mediante ecuaciones matemáticas

Monitorización de moléculas pequeñas

iJAK

- Hemograma
- Perfil lipídico

Moduladores de esfingosina

- Electrocardiograma basal
- Fondo de ojo
- Espirometría basal

Lograr los objetivos y costos

Remisión Clínica

- Control clínico

Biomarcadores: Calprotectina fecal y Proteína c reactiva

- No invasivo
- Toma de la muestra
- Costo variable

Colonoscopia completa

- Preparación
- Disconfort y riesgos
- Costos

Imágenes

- Radiación (CT)
- Tiempo en RM

Rol de la rectosigmoidoscopia en el control curación endoscópica en CU

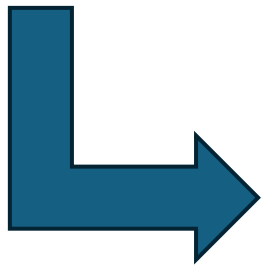
Rol de la ecotomografía intestinal

Calderón P, et al Evaluation of the sensitivity and specificity of sigmoidoscopy in comparison to colonoscopy regarding the detection of intestinal inflammatory activity in the follow-up of patients with ulcerative colitis. Gastroenterol Hepatol. 2025 Mar;48(3):502232.

Dolinger MT, Kayal M. Intestinal ultrasound as a non-invasive tool to monitor inflammatory bowel disease activity and guide clinical decision making. World J Gastroenterol. 2023 Apr 21;29(15):2272-2282. doi: 10.3748/wjg.v29.i15.2272. PMID: 37124889; PMCID: PMC10134421.

Conclusión

- Avance en la comprensión de la enfermedad y el desarrollo de múltiples terapias -> Pasar del enfoque de "talla única" a un tratamiento individualizado
- Evaluar las características del paciente (TDC) , la enfermedad y los costos asociados



Optimizar la eficacia
Reducir los efectos secundarios
Optimizar costos
Mejorar la calidad de vida