

MANEJO PERIOPERATORIO DE LOS FARMACOS BIOLOGICOS Y PEQUEÑAS MOLECULAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El uso de fármacos biológicos ha supuesto un gran avance en el control de la actividad inflamatoria en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Con frecuencia estos pacientes precisan intervenciones quirúrgicas ya sea por la propia EII o por otras patologías, planteándose la influencia que puede tener estar bajo estos tratamientos en el momento de la intervención y tras la misma y su posible asociación con complicaciones de la cirugía sobre todo a nivel infeccioso y en cuanto a la cicatrización de la herida quirúrgica. En ningún caso están descritas complicaciones relacionadas con la anestesia.

Sin embargo, no podemos olvidar que el paciente bajo tratamiento biológico es un paciente complejo, generalmente con una enfermedad agresiva que nos ha obligado a instaurar estos tratamientos y que su suspensión puede tener consecuencias negativas sobre la EII que puede condicionar la recidiva clínica (brotes) o desarrollo de complicaciones de la misma. Excluimos de este análisis los esteroides y los inmunomoduladores (azatioprina, metotrexato) al existir consenso y evidencia de que los primeros aumentan de forma significativa estos riesgos y lo ideal es estar libre de esteroides en el momento de la intervención y los segundos no influyen y por tanto no han de suspenderse.

No existen estudios prospectivos diseñados para establecer estos riesgos, por lo que todas las recomendaciones se basan en series retrospectivas o en opiniones de expertos y por tanto en evidencia de baja calidad como se reconoce en la revisión de la guía americana de Reumatología sobre el manejo perioperatorio de los biológicos y pequeñas moléculas (1). Los autores aconsejan suspender los tratamientos al menos una vida media del fármaco antes de la cirugía, si bien esto se basa en una minimización teórica de riesgos no demostrados en la práctica clínica. De igual manera se plantea reiniciar el tratamiento unas dos semanas después de la intervención una vez asegurada la ausencia de complicaciones infecciosas y correcta cicatrización de la herida. Estas mismas recomendaciones son las propuestas por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2).

Sin embargo en la propia guía de farmacia los autores reconocen que estas recomendaciones no se sustentan en estudios que demuestren el aumento de complicaciones y que es muy importante por consiguiente ponderar el riesgo de retirada del fármaco y posible reactivación de la EII que llevaría asociado el uso de esteroides cuyo efecto nocivo sobre el periodo postoperatorio es bien conocido. Es por ello que recomiendan valorar no retirar el tratamiento especialmente en los pacientes con EII,

entre otras cosas porque probablemente la reactivación va a causar problemas más importantes que si se tratara de otras patologías al implicar una alta carga inflamatoria.

En este mismo sentido, la guía europea de EII (guía ECCO, 3) dice de forma literal: “Recomendamos NO SUSPENDER los biológicos previos a la cirugía, dado que la evidencia actual sugiere que el tratamiento preoperatorio con antiTNF, vedolizumab y ustekinumab no aumentan el riesgo de complicaciones postquirúrgicas en pacientes con enfermedad de Crohn que se van a someter a cirugía abdominal”. En estas guías no se hace referencia a las pequeñas moléculas (upadacitinib) ni risankizumab dado que en el momento de la realización de las guías no tenían indicación autorizada en enfermedad de Crohn, si bien existen ya series con otros antiJAK en colitis ulcerosa (tofacitinib y filgotinib) donde la evidencia empieza a apuntar en el mismo sentido.

El nivel de evidencia en cualquier caso no es alto, pues se basa en series retrospectivas, si bien los resultados y conclusiones de todas ellas van en la misma dirección de no aumento de complicaciones o un ligero aumento de complicaciones infecciosas posiblemente sin relevancia en la práctica clínica (4-9)

Por tanto, en base a la evidencia de la que disponemos hasta ahora, la decisión sobre la retirada o no del tratamiento biológico antes de la cirugía debe tomarse de forma individualizada ponderando el riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias (según el tipo de cirugía) y la gravedad, riesgo de reactivación y complicaciones derivadas de su EII en función de la historia previa de la misma de forma que en un paciente con una enfermedad estable a largo plazo y con una cirugía programada con alto riesgo de complicaciones sería conveniente intentar adaptarse a los intervalos previamente referidos mientras que en el caso contrario lo ideal sería mantener el tratamiento. En estos casos, siempre que se sepa la fecha de la intervención con tiempo -que según esas recomendaciones podrían ser de hasta 13 semanas, tiempo con el que es imposible saber la fecha de intervención en nuestro medio- lo conveniente sería intervenir en el periodo intermedio entre ambas dosis de modo que no exista un nivel máximo de fármaco en sangre y que se pueda demorar la dosis en el postoperatorio en caso de complicaciones infecciosas. En este sentido, en el postoperatorio lo ideal sería esperar dos semanas antes de reiniciar el tratamiento pero si en una semana no se producen complicaciones infecciosas y existen signos o síntomas de reactivación de la EII se deben balancear riesgos de tratar y no tratar de forma interdisciplinar.

Recomendaciones generales

* Como norma general no deberán suspenderse los fármacos biológicos en pacientes con EII que van a ser sometidos a una cirugía abdominal, al no estar demostrado un aumento del riesgo de complicaciones y su suspensión poder condicionar una recidiva clínica.

* Cada caso se valorará por parte de su médico referente de Aparato Digestivo de forma individual, ponderando el riesgo de recidiva en caso de suspensión:

- En pacientes estables, sin datos clínicos, analíticos, endoscópicos y/o radiológicos de actividad se podrá plantear atrasar alguna dosis. En estos casos estables, la cirugía muy probablemente no estará relacionada con la EI, por lo que la suspensión temporal del tratamiento dependerá especialmente del tipo de cirugía y las complicaciones infecciosas inherentes a la misma.

- En pacientes con difícil control de la enfermedad se debe intentar evitar la suspensión de la terapia biológica. Idealmente la intervención debería ser programado en el punto medio entre ambas dosis.

- En pacientes con mal control de la enfermedad, en que se considere que la terapia biológica no es eficaz y que por tanto debe ser intervenida, idealmente se suspenderá el tratamiento una vida media antes de la intervención (sobre todo si el paciente ya está con esteroides), si bien en ningún caso debe condicionar el atraso de la cirugía.

* Tras la intervención se intentará no reiniciar el tratamiento unas 2 semanas hasta asegurar que no hay complicaciones infecciosas derivadas de la misma.

Recomendaciones para digestivo

* Debe quedar reflejado en el informe la actitud a tomar con el tratamiento en el caso de cirugía electiva, ponderando riesgo y beneficios de mantener o suspender el tratamiento.

Recomendaciones para Cirugía

* Idealmente el paciente debe ser programado con un mes de antelación y poner en conocimiento de Digestivo.

Recomendaciones para Anestesia

* Evaluar el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y poner en conocimiento de Cirugía y Digestivo cualquier discordancia con lo arriba establecido.

BIBLIOGRAFIA

1 Goodman SM, Springer BD, Chen AF et al. 2022 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. Arthritis Care Res (Hoboken). 2022 Sep;74(9):1399-1408. doi: 10.1002/acr.24893.

2. Capilla C, Casellas M, González CM y cols. Guía sobre el manejo del tratamiento con inmunosupresores y terapias biológicas en el perioperatorio. ISBN 978-84-09-57804-7
3. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: surgical treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2024, 1556–1582 doi:10.1093/ecco-jcc/jjae089
4. Xu Y, Yang L, An P et al. Meta-analysis: the influence of preoperative infliximab use on postoperative complications of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25:261-9.
5. Mowlah RK, Soldera J. Risk and management of post-operative infectious complications in inflammatory bowel disease: a systematic review. *World J Gastrointest Surg* 2023;27;15(11):2579-2595.
6. García MJ, Rivero M, Miranda-Bautista J et al. Impact of Biological Agents on Postsurgical Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Multicentre Study of Geteccu. *J Clin Med* 2021,10, 4402. <https://doi.org/10.3390/jcm10194402>
7. Guo D, Jiang K, Hong J. Association between vedolizumab and postoperative complications in IBD: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Colorectal Disease* (2021) 36:2081–2092. <https://doi.org/10.1007/s00384-021-04017-2>
8. Lia L, Jiang K, Lou D. Systematic Review and Meta-Analysis: Association between Preoperative Ustekinumab and Surgical Complications in Crohn's Disease Patients. *Eur Surg Res* 2023;64:412–42. DOI: 10.1159/000533594
9. Dragoni G, Innocenti T, Amiot A et al. Rates of Adverse Events in Patients With Ulcerative Colitis Undergoing Colectomy During Treatment With Tofacitinib vs Biologics: A Multicenter Observational Study. *Am J Gastroenterol* 2024;119:1525–1535. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002676>