

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 "Frax" (*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 quinasas 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.

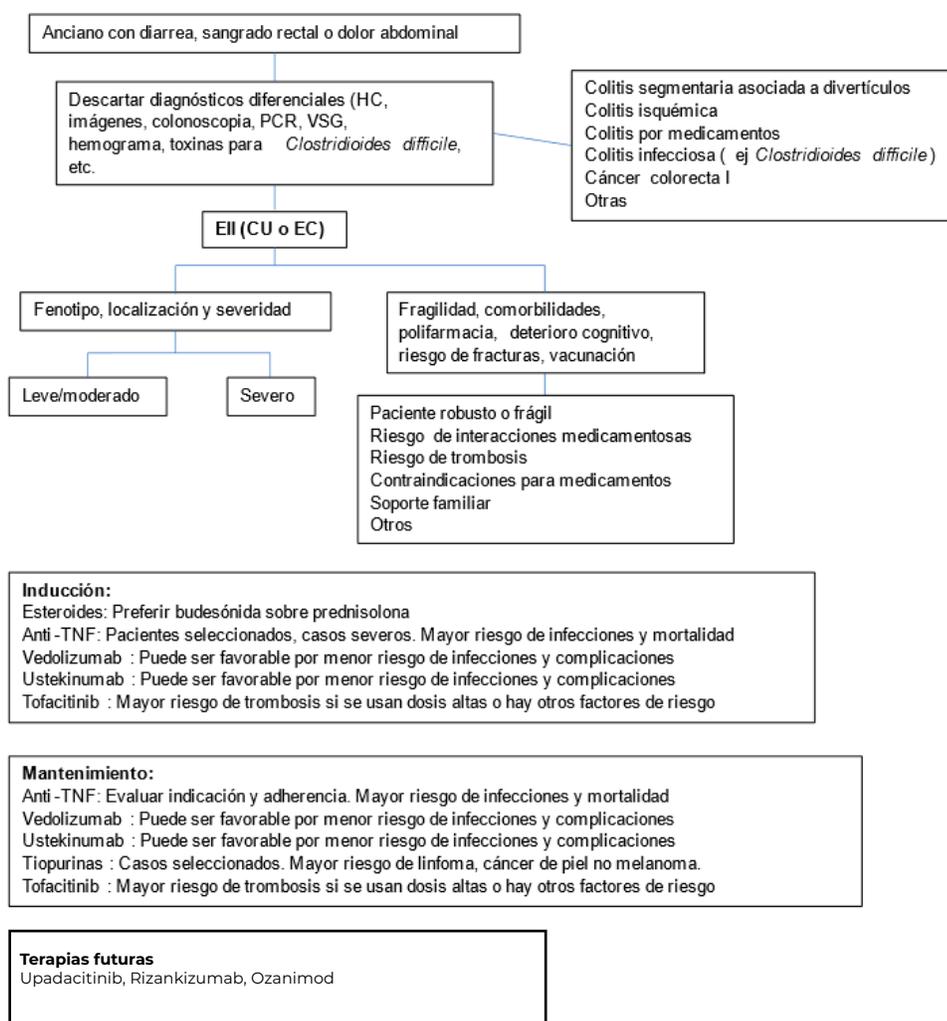
Conclusiones

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.