

[Directrices de consenso de la British Society of Gastroenterology sobre el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en adultos](#)

[Christopher Andrew Lamb](#), [Nicholas A Kennedy](#), [Tim Raine](#), [Philip Anthony Hendy](#), et al.

[Gut](#) . 2019 dic; 68 (Supl. 3): s1 – s106.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6872448/>

Datos asociados

[Materiales complementarios](#)

Abstracto

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son las principales formas de enfermedad inflamatoria intestinal. Ambos representan la inflamación crónica del tracto gastrointestinal, que muestra heterogeneidad en la carga inflamatoria y sintomática entre los pacientes y dentro de los individuos a lo largo del tiempo. El manejo óptimo se basa en la comprensión y la adaptación de las intervenciones basadas en la evidencia por parte de los médicos en asociación con los pacientes. Esta guía para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en adultos mayores de 16 años fue desarrollada por partes interesadas que representan a médicos del Reino Unido (Sociedad Británica de Gastroenterología), cirujanos (Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda), enfermeras especializadas (Royal College of Nursing), pediatras (Sociedad Británica de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica), dietistas (Asociación Dietética Británica), radiólogos (Sociedad Británica de Radiología Gastrointestinal y Abdominal), médicos generales (Sociedad de Atención Primaria de Gastroenterología) y pacientes (Enfermedad de Crohn y Colitis del Reino Unido). Se llevó a cabo una revisión sistemática de 88247 publicaciones y un proceso de consenso Delphi que involucró a 81 médicos y pacientes multidisciplinares para desarrollar 168 recomendaciones basadas en la evidencia y la opinión de expertos para intervenciones farmacológicas, no farmacológicas y quirúrgicas, así como una óptima prestación de servicios en la gestión. tanto de la colitis ulcerosa como de la enfermedad de Crohn. Se proporciona una guía completa y actualizada sobre las indicaciones, el inicio y el seguimiento de las terapias inmunosupresoras, las intervenciones nutricionales, el tratamiento pre, perioperatorio y posoperatorio, así como estructura y función del equipo multidisciplinario e integración entre atención primaria y secundaria. Se presentan veinte prioridades de investigación para informar el manejo clínico futuro, junto con una medición objetiva de importancia prioritaria, determinada por 2379 respuestas de encuestas electrónicas de personas que viven con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, incluidos pacientes, sus familiares y amigos.

Palabras clave: Colitis ulcerosa, CU; colitis; Enfermedad de Crohn, EC; ileítis; granuloma; fístula; constricción; perianal; enfermedad inflamatoria intestinal, IBD; bolsa; pouchitis; guía; clasificación; diagnóstico; supervisión; endoscopia; endoscópico; colonoscopia; sigmoidoscopia; ultrasonido; resonancia magnética, MR; tomografía computarizada, TC; biomarcador; calprotectina; administración; terapia; cirugía; colectomía; adulto; adolescente; supositorio; enema; 5-aminosalicilato; 5-ASA; mesalazina; corticosteroide; budesonida; prednisolona; hidrocortisona; metilprednisolona; tiopurina; azatioprina; mercaptopurina; ciclosporina; ciclosporina; anti-TNF; infliximab; adalimumab; integrina; vedolizumab; ustekinumab; JAK; inhibidor de la quinasa janus; tofacitinib; seguimiento de fármacos terapéuticos; anticuerpos anti-fármaco; nutrición; dieta; vitamina D; anemia; antibióticos tuberculosis, TB; citomegalovirus; CMV; clostridium difficile; cáncer; quimioprevención; vigilancia; el embarazo; feto; amamantamiento; probiótico; antibiótico; trasplante de microbios fecales; vacuna; vacunación; equipo multidisciplinario, MDT; adherencia; Autogestión; clínica telefónica; clínica virtual; estrés primario; cuidado; cuidado compartido; fatiga; estrés; psicología; psicoterapia; terapia cognitivo-conductual, TCC; de fumar

1. Introducción

En la última década ha habido grandes avances en las investigaciones, intervenciones farmacológicas, no farmacológicas y quirúrgicas tanto para la colitis ulcerosa (CU) como para la enfermedad de Crohn. A la luz de esto, el Comité de Estándares y Servicios Clínicos (CSSC) de la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG) encargó una nueva guía para el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en adultos. Esto fue para reemplazar la iteración de 2011 de las pautas de la EII de la Sociedad. ⁴El objetivo de este documento es proporcionar una guía de alta calidad para el manejo de enfermedades para los profesionales de la salud que manejan la EII, para asegurar que las decisiones de investigación, tratamiento y monitoreo se basen en la mejor evidencia disponible, y para promover y mejorar las mejores prácticas aceptadas. Cuando corresponda, las pautas se refieren a los documentos relevantes del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE), con atención a cómo esta guía se puede incorporar en la infraestructura y las vías de financiación del Servicio Nacional de Salud (NHS) del Reino Unido.

2. Metodología

La guía es de relevancia para los adultos mayores de 16 años y fue desarrollada de acuerdo con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation (GRADE)*,² de acuerdo con los principios de la herramienta AGREE II,³ y de conformidad con la BSG Documento de asesoramiento sobre directrices.⁴ El documento completo fue revisado formalmente por pares por BSG CSSC y BSG Council antes de enviarlo para su publicación. El proceso de redacción de la guía fue respaldado por consultas periódicas de la profesora Cathy Bennett (Systematic Research Ltd y Royal College of Surgeons en Irlanda (RCSI)) y utilizó una plataforma en línea a medida desarrollada por el Dr. Stuart Gittens (ECD Solutions: <https://www.guideline.pub/bsg-ibd/>) para desarrollar preguntas clínicas estructuradas por población, intervención, comparador y resultado (PICO) o desarrollo de población, exposición, resultado (PEO), para asimilar evidencia y facilitar la votación de borradores de declaraciones y recomendaciones utilizando un proceso eDelphi modificado.

Después de la puesta en servicio de la guía por parte del BSG CSSC, el presidente del Comité de la Sección de EII del BSG (ABH) convocó un Grupo de Desarrollo de la Guía (GDG). Se nombró un Director de GDG (CAL) y un Presidente de conflictos de intereses (TI). Estuvieron representadas partes interesadas clave de los siguientes grupos: Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG), Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda (ACPGBI), Royal College of Nursing (RCN), Sociedad Británica de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (BSPGHAN), British Dietetic Association (BDA), British Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (BSGAR) y Primary Care Society for Gastroenterology (PCSG). La representación de los pacientes estuvo a cargo de Crohn's and Colitis UK.

Los miembros del Comité de la Sección de EII de BSG fueron invitados a participar en el GDG junto con médicos externos con experiencia relevante. El GDG y todos los conflictos de intereses de los 12 meses anteriores a la formación del GDG fueron examinados y aprobados por BSG CSSC.

Las prioridades clínicas a ser cubiertas por la guía fueron establecidas por el GDG, incluyendo:

- Definiciones, características clínicas y diagnóstico
- Investigaciones que incluyen imágenes
- Tratamiento de la CU activa que incluye cirugía y CU aguda grave (ASUC)
- Manejo de la pouchitis
- Tratamiento de la enfermedad de Crohn activa (ileal, ileocolónica, colónica, yeyunal, GI superior, perianal)
- Tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn
- Cirugía para la enfermedad de Crohn (incluida la enfermedad fistulizante no perianal)
- Consideraciones comunes para los grupos de medicamentos que incluyen mesalazinas, corticosteroides, tiopurinas, metotrexato, ciclosporina, anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib y antibióticos
- Monitoreo terapéutico que incluye niveles de fármaco y toxicidad / inmunogenicidad del fármaco, y detección de infecciones y vacunación antes del tratamiento
- Terapias no farmacológicas que incluyen aféresis de leucocitos y trasplante de células madre
- Nutrición y terapia dietética
- Factores de estilo de vida, incluido el tabaquismo
- Dolor y fatiga
- Aspectos psicológicos
- Prestación de servicios
- Manejo de atención primaria de la EII

Cuando exista una guía sustancial y actualizada sobre circunstancias especiales, por ejemplo, embarazo, osteoporosis, deficiencia de hierro, inmunosupresión en el contexto de una neoplasia maligna o histología previa, no se realizaría una revisión sistemática extensa, pero se presentarán datos resumidos para fomentar las mejores prácticas con referencia para señalar otras orientaciones. La guía para la técnica quirúrgica en la EII no se cubriría ampliamente debido a un proceso de desarrollo de guías concurrente en esta área dirigido por el ACPGBI.⁵ La economía de la salud y los costos de los medicamentos no se evaluarían como parte de la guía, aunque el costo se mencionaría como una consideración importante cuando hay una elección de tratamientos.

Luego, se diseñó un marco clínico para mapear visualmente y agrupar las decisiones de manejo de pacientes y los factores clínicos que influyen, incluida la ubicación y la gravedad de la enfermedad. Se realizaron subcategorías para identificar aspectos pertinentes a la intervención farmacológica y no farmacológica, nutrición, imagenología, cirugía, atención primaria y prestación de servicios. Se formaron cuatro grupos de trabajo (liderados por NAK, TR, PH y PJS junto con CAL y ABH) para redactar y

desarrollar una lista de preguntas clínicas temáticas y subtemáticas clave agrupadas en secciones definidas por el marco clínico que enfrentan los médicos de EII en la atención médica diaria. práctica. Estas preguntas clínicas se distribuyeron a todos los grupos de partes interesadas para que las revisaran los miembros externos al GDG para garantizar que se cubrieran todas las áreas relevantes de la práctica clínica. Tras la revisión de las partes interesadas, [anexo complementario 1](#)).

Dato suplementario

[gutjnl-2019-318484supp001.pdf](#)

A continuación, las preguntas clínicas se revisaron, perfeccionaron y combinaron con las preguntas temáticas para diseñar la revisión sistemática. En la plataforma en línea se generaron tablas de palabras clave derivadas de estas preguntas y formuladas según la estructura PICO o PEO, y se realizaron búsquedas estructuradas en bases de datos de literatura electrónica. Las búsquedas bibliográficas se diseñaron, se ejecutaron en bases de datos electrónicas y se exportaron al software de gestión de referencias Endnote, con el apoyo de especialistas en información de York Health Economics Consortium. Las búsquedas en las bases de datos de Medline y EMBASE se realizaron en marzo de 2017 y se actualizaron en marzo de 2018. No se incorporaron límites de fecha o diseño de estudio en las búsquedas para devolver toda la evidencia disponible. incluidas las actas de conferencias (aunque las declaraciones de las actas de conferencias se limitaron a 5 años antes de la fecha de búsqueda). La estrategia de búsqueda utilizada se presenta en línea [apéndice complementario 2](#). De esta manera, se llevaron a cabo búsquedas y revisiones sistemáticas de la literatura para identificar y sintetizar evidencia para respaldar la creación de declaraciones con síntesis narrativas de evidencia. Se devolvió un total de 87 959 referencias después de la deduplicación de estas búsquedas. Se realizaron búsquedas complementarias enfocadas con palabras clave hasta junio de 2019 para garantizar que la evidencia estuviera actualizada en el momento del envío para su publicación. Los miembros del GDG también pudieron proponer artículos o documentos electrónicos (p. Ej., Orientación NICE) para su inclusión en las bases de datos bibliográficas a lo largo del proceso de desarrollo de la guía. De esta manera, se agregaron 288 entradas adicionales a la biblioteca de referencia para hacer un total de 88 247. Las referencias se realizaron búsquedas cruzadas tanto manualmente utilizando palabras clave como operadores booleanos. y el uso de un algoritmo programático a medida (este último con contenido de referencias cruzadas de resumen, título y palabras clave con el contenido de las tablas PEO y PICO), ambos facilitados por la plataforma en línea. La literatura se evaluó de acuerdo con los PEO y PICO prediseñados, y se evaluó la relevancia y la calidad de los resúmenes ± texto completo. Se desarrollaron textos de evaluación basados en evidencias y listas de referencias asociadas junto con los borradores de declaraciones y se agruparon / archivaron en una base de datos electrónica personalizada. Las declaraciones consideraron los posibles beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones para los pacientes, así como las implicaciones de costos y servicios. No se realizaron análisis económicos completos. La literatura se evaluó de acuerdo con los PEO y PICO prediseñados, y se evaluó la relevancia y la calidad de los resúmenes ± texto completo. Se desarrollaron textos de evaluación basados en evidencias y listas de referencias asociadas junto con los borradores de declaraciones y se agruparon / archivaron en una base de datos electrónica personalizada. Las declaraciones consideraron los posibles beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones para los pacientes, así como las implicaciones de costos y servicios. No se realizaron análisis económicos completos. La literatura se evaluó de acuerdo con los PEO y PICO prediseñados, y se evaluó la relevancia y la calidad de los resúmenes ± texto completo. Se desarrollaron textos de evaluación basados en evidencias y listas de referencias asociadas junto con los borradores de declaraciones y se agruparon / archivaron en una base de datos electrónica personalizada. Las declaraciones consideraron los posibles beneficios para la salud, los efectos secundarios y los riesgos de las recomendaciones para los pacientes, así como las implicaciones de costos y servicios. No se realizaron análisis económicos completos.

Tras la revisión de la declaración por parte del GDG de acuerdo con la metodología Delphi, se formó un `` grupo de consenso eDelphi de las directrices de la EII '' de 81 médicos y pacientes que consta de representantes invitados de todos los grupos de partes interesadas enumerados anteriormente, y todos los miembros del GDG excepto CB y SG votar. Luego se utilizó un proceso modificado del mecanismo eDelphi, que emplea la plataforma en línea, para producir un consenso basado en la evidencia, siguiendo una metodología acreditada por NICE. Esto consistió en tres rondas principales de votación anónima basada en la web, utilizando una plataforma de votación en línea personalizada que califica cada una con una escala de 5 puntos con iteraciones actualizadas de las declaraciones y el texto evaluativo basado en la retroalimentación después de cada ronda.

Después de dos rondas de votación anónima, las declaraciones que se ajustan a PICO / PEO que lograron un consenso de 80% de acuerdo o más se categorizaron de acuerdo con el sistema GRADE para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. Las evaluaciones fueron realizadas de forma independiente por dos miembros del GDG (ciegos a la evaluación del otro) utilizando una base de datos electrónica personalizada por NAK en REDCap [®] (en <https://surveys.exeteribd.org.uk/>). Todas las evaluaciones fueron revisadas y, cuando fue necesario, moderadas por CAL y ABH para determinar el acuerdo. Para evaluar la calidad de la evidencia para cada declaración, cada miembro consideró el tipo de estudio, el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la indirecta, la imprecisión, el sesgo de publicación, el tamaño del efecto, las variables de confusión plausibles y el gradiente de dosis-respuesta, si corresponde. La calidad de la evidencia osciló entre 'alta' (es muy poco probable que la investigación adicional cambie la confianza en la estimación del efecto), 'moderada' (es probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y pueda cambiar la estimación), 'bajo' (es muy probable que la investigación adicional tenga un impacto importante en la confianza en la estimación del efecto y es probable que cambie la estimación) y 'muy bajo' (cualquier estimación del efecto es muy incierta). La fuerza de la recomendación se evaluó con base en consideraciones de efectos anticipados deseables e indeseables, la certeza de la evidencia de los efectos, cualquier incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a cuánto las

personas valoran el resultado, si el balance de estos efectos favorece la intervención o la comparación, la aceptabilidad de la intervención para las partes interesadas clave y la viabilidad de la implementación de la intervención. La fuerza de cada recomendación se registró luego como 'fuerte' (lo que significa que los beneficios superan claramente los riesgos y las cargas o viceversa) y las recomendaciones condicionales como 'débiles' (donde los beneficios, los riesgos y las cargas son condicionales, estrechamente equilibrados o inciertos). cualquier incertidumbre importante o variabilidad en cuanto a cuánto las personas valoran el resultado, si el equilibrio de estos efectos favorece la intervención o la comparación, la aceptabilidad de la intervención para las partes interesadas clave y la viabilidad de la implementación de la intervención. La fuerza de cada recomendación se registró luego como 'fuerte' (lo que significa que los beneficios superan claramente los riesgos y las cargas o viceversa) y las recomendaciones condicionales como 'débiles' (donde los beneficios, los riesgos y las cargas son condicionales, estrechamente equilibrados o inciertos).

Cuando las declaraciones no se ajustaban a PICO / PEO (como intervenciones subjetivas o cuando los resultados eran múltiples) y la evidencia era indirecta o de baja calidad, las recomendaciones para informar la práctica clínica se presentaron como recomendaciones de buenas prácticas y se enumeraron por separado a las recomendaciones de GRADE, pero aún se sometieron a votación por consenso.

El GDG votó sobre todas las declaraciones y recomendaciones de buenas prácticas, y otros participantes de eDelphi votaron sobre uno de los tres subconjuntos de declaraciones y recomendaciones de buenas prácticas con el fin de garantizar que se obtuviera un número adecuado de respuestas para cada una, que la experiencia se distribuyera por igual entre las áreas temáticas y que los cirujanos miembros del grupo votaron sobre todos los temas relacionados con la cirugía. El número total de encuestados por declaración y recomendación se presenta en la [tabla complementaria 3](#) en línea. Las declaraciones y recomendaciones que no alcanzaron un acuerdo de consenso del 80% después de tres rondas de votación se eliminaron y se presentan en el [apéndice complementario 3](#) en línea.

Conflicto de intereses

Para garantizar la transparencia y la declaración de cualquier sesgo potencial, se pidió a todos los miembros del GDG que declararan un mínimo de 12 meses de intereses financieros y no financieros en competencia cuando se unieron al grupo y durante la redacción de la declaración inicial. Todos los miembros del grupo de consenso de eDelphi de las directrices de GDG y IBD también declararon conflictos de interés antes de cada una de las tres rondas de votación de consenso de Delphi. Esto está de acuerdo con los procesos aprobados por NICE. Los conflictos de intereses finales presentados para cada miembro se muestran en la [tabla complementaria 2](#) en línea. Se pidió a los participantes de eDelphi que se abstuvieran de votar cuando no tenían el conocimiento suficiente para votar en una declaración en particular o cuando se identificaban como teniendo un conflicto que impedía votar. El número de abstenciones en la ronda final de votación se presenta en el [cuadro complementario 3](#) en línea.

Áreas de investigación prioritaria no satisfechas identificadas mediante revisión sistemática

Después de la revisión sistemática, se revisaron las 414 preguntas clínicas originales definidas por el grupo, las descripciones evaluativas de cada declaración y los resultados de la votación por consenso para determinar dónde la evidencia era insuficiente para proporcionar recomendaciones para la práctica, o dónde era deseable más investigación para definir y respaldar mejor Práctica clínica. A partir de esto, se determinaron y describieron 20 áreas de investigación prioritaria con preguntas asociadas para lectores profesionales de la salud. A continuación, se redactaron versiones de estas preguntas para la audiencia general y se evaluó la legibilidad mediante Flesch Reading Ease y Flesch-Kincaid Grade Level (consulte la [tabla complementaria 4 en línea](#)). La importancia para los pacientes, sus familiares, parejas, padres, amigos y cuidadores de estos 20 temas prioritarios de investigación se determinó mediante dos encuestas electrónicas realizadas por la organización benéfica para pacientes del Reino Unido Crohn's and Colitis UK durante diciembre de 2018 y enero de 2019 utilizando las versiones para público general y preguntando los encuestados deben puntuar cada prioridad en una escala Likert de 1 a 9 (1 = no importante y 9 = muy importante). La Encuesta 1 fue promovida por las redes sociales y la Encuesta 2 a través de una combinación de redes sociales y correo electrónico directo a los encuestados de la Encuesta 1 que aceptaron ser contactados para una futura encuesta.

Revisiones de la directriz

Sugerimos que cada 2 años se lleve a cabo una evaluación formal de lo siguiente:

- Los objetivos de investigación identificados por las guías deben ser revisados para evidencia de estudios adicionales, contribuyendo a resolver el objetivo
- Revisión de nueva evidencia que pueda cambiar recomendaciones anteriores
- Identificación de cualquier error en las pautas después de la publicación.
- Exploración de cualquier evidencia de desigualdad en el acceso a los servicios entre diferentes grupos sociales que pueda abordarse mediante recomendaciones de guías

- Revisión de cualquier nueva tecnología, medicamentos o legislación que cambie las recomendaciones anteriores.

Sugerimos que las pautas se actualicen por completo después de 5 años. Todos los materiales se archivan utilizando el sistema en línea en <https://www.guideline.pub/bsg-ibd/>.

Nota sobre la nomenclatura de medicamentos

En este documento hemos adoptado los siguientes descriptores: 'Fármacos inmunosupresores': corticosteroides, tiopurinas, metotrexato, inhibidores de calcineurina, inhibidores de janus quinasa y todos los fármacos biológicos cuyo mecanismo de acción es inmunosupresor; «Inmunomoduladores»: tiopurinas y metotrexato; «biológicos»: fármacos de anticuerpos monoclonales.

3 Colitis ulcerosa

3.1 Diagnóstico

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación de la mucosa que comienza distalmente en el recto, con extensión continua proximal a una distancia variable, a menudo con una demarcación abrupta entre mucosa inflamada y no inflamada. Por lo general, los pacientes con CU experimentan períodos de recaída y remisión. Hasta el 90% tendrá una o más recaídas después del primer ataque, y la recaída temprana o la enfermedad activa en los primeros 2 años se asocia con un peor curso de la enfermedad posteriormente. ^{7,8}

Declaración 1. Cuando se diagnostica colitis ulcerosa mediante sigmoidoscopia, recomendamos una ileocolonoscopia completa para delinear la extensión de la enfermedad, la gravedad de la inflamación y excluir la enfermedad de Crohn (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 100%).

En pacientes que se presentan con sospecha de CU, siempre deben realizarse cultivos de heces y análisis de toxina de *Clostridium difficile* para descartar causas infecciosas. Si bien la CU se diagnostica inicialmente con una sigmoidoscopia flexible (o rígida), es importante confirmar el diagnóstico, la extensión y la gravedad de la enfermedad mediante una ileocolonoscopia completa, generalmente durante el primer año, ya que esto puede confirmar de manera más definitiva el diagnóstico de CU que Enfermedad de Crohn y brindan información que pueda ayudar a predecir el curso futuro de la enfermedad, incluida la estratificación potencial y de riesgo de displasia, ⁹ y por tanto influirá en las opciones de tratamiento. Para la evaluación histológica, se deben tomar al menos dos muestras de biopsia de cinco sitios en todo el intestino examinado, incluidos el íleon y el recto, durante la evaluación endoscópica inicial. ¹

La preservación rectal en la CU se ha descrito hasta en > 3% de los pacientes, ¹⁰ pero se puede observar con mayor frecuencia inflamación parcheada del recto en aquellos que han recibido terapia tópica empírica. ^{11,12} La presencia de un 'parche cecal', inflamación periapendicular aislada e ileítis por retrolavado puede ocurrir en la CU, pero si la histología y el patrón clínico no son típicos de la CU, entonces se requiere una evaluación del intestino delgado para excluir la enfermedad de Crohn (ver [Sección 4.1.3.1](#): Enfermedad de Crohn, Imagen transversal: TC, RM y ecografía del intestino delgado). Se ha informado de ileítis por retrolavado en hasta el 20% de los pacientes con colitis extensa. ¹³

3.1.1 Histología

Ninguna característica histológica es diagnóstica de CU, pero la combinación de plasmacitosis basal, atrofia y distorsión difusa de las criptas, irregularidad de la superficie de las vellosidades y depleción de moco sugieren un diagnóstico de CU en el contexto clínico correcto. ¹⁴ La distribución desigual de la inflamación dentro del colon o dentro de las biopsias puede ocurrir en pacientes con enfermedad de larga duración o después del tratamiento.

3.1.2 CU versus enfermedad de Crohn

En 5 a 15% de los pacientes con EII, las evaluaciones endoscópicas e histológicas no pueden distinguir entre la colitis de Crohn y la CU, y estos pacientes se etiquetan como EII no clasificada (EII-U), o si las características aún son indeterminadas después de evaluar la histología de la colectomía, descrita como colitis indeterminada. ¹⁵⁻¹⁷ La EII-U es más común en niños que en adultos. ¹⁸ En una pequeña proporción de pacientes con CU, su diagnóstico se cambia posteriormente a EII-U o enfermedad de Crohn. ¹⁹⁻²¹

3.2 Clasificación fenotípica

La clasificación de Montreal ²² en adultos y la clasificación de París ²³ en niños ([tabla 1](#)) son útiles para atribuir fenotipos a los pacientes tanto para el tratamiento como para ayudar con la prestación de servicios y la investigación. ²⁴ Los niños que desarrollan EII generalmente tienen una enfermedad más extensa que los adultos. ²⁵ Establecer la extensión de la inflamación en un paciente con CU es importante para el pronóstico ya que la probabilidad de colectomía depende de la extensión de la enfermedad. Una revisión sistemática mostró que la tasa de colectomía a 10 años es del 19% para aquellos con colitis extensa, 8% para colitis del lado izquierdo y 5% para proctitis; y el sexo masculino, la edad temprana y los marcadores inflamatorios elevados en el momento del diagnóstico también aumentan la probabilidad de colectomía. ²⁶ Backwash ileítis también se asocia con una enfermedad más agresiva, y con colangitis esclerosante primaria. ¹³ Las personas con colitis extensa también tienen el mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. ^{27,28}

tabla 1

Clasificación de Montreal y París en UC

	Montreal ²²		París ²³	
Grado*	E1	Proctitis ulcerosa	E1	Proctitis ulcerosa
	E2	CU del lado izquierdo (distal al ángulo esplénico)	E2	CU del lado izquierdo (distal al ángulo esplénico)
	E3	Extenso (proximal al ángulo esplénico)	E3	Extenso (ángulo hepático distalmente)
			E4	Pancolitis (proximal al ángulo hepático)
Gravedad	S0	Remisión clínica	S0	Nunca severo †
	S1	CU leve	S1	Siempre severo †
	S2	UC moderada		
	S3	CU severa		

* Extensión definida como inflamación macroscópica máxima.

† Grave definido por el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) ≥ 65 .

La extensión de la enfermedad puede cambiar después del diagnóstico. ²⁹ Hasta la mitad con proctitis o proctosigmoiditis desarrollará una enfermedad más extensa. ^{8,26,30} De los pacientes con proctitis inicialmente, el 10% finalmente tendrá colitis extensa. ³¹ Sin embargo, con el tiempo, la extensión de la inflamación también puede retroceder, y la clasificación siempre debe permanecer como la extensión máxima. ²⁹ La apariencia endoscópica puede subestimar significativamente la extensión real (particularmente en CU quiescente), y esto debe confirmarse mediante el mapeo de biopsias.

3.3 Actividad clínica y endoscópica de la enfermedad

Las definiciones en relación con la actividad de la enfermedad se muestran en el [recuadro 1](#). La puntuación Mayo para CU se usa ampliamente en ensayos clínicos y se puede aplicar a la práctica clínica como una herramienta clínica y endoscópica compuesta ([Tabla 2](#)). ³² La puntuación de 0 a 12 incluye una medida de la frecuencia de las deposiciones, sangrado rectal, una evaluación global del médico y una medida de la inflamación de la mucosa en la endoscopia. La puntuación parcial de Mayo utiliza los componentes no invasivos de la puntuación total y se correlaciona bien con las percepciones del paciente sobre la respuesta al tratamiento. ³³

Tabla 2

Puntaje de mayo para colitis ulcerosa ³²

Mayo index	0	1	2	3
Frecuencia de las deposiciones	Normal	1-2 / día más de lo normal	3-4 / día más de lo normal	5 / día más de lo normal
Sangrado rectal	Ninguna	Rayas de sangre con las heces <50% del tiempo	Sangre evidente con heces la mayor parte del tiempo	La sangre pasó sin heces
Mucosa (subpuntaje endoscópico)	Enfermedad normal o inactiva	Enfermedad leve (eritema, patrón vascular disminuido, friabilidad leve)	Enfermedad moderada (eritema marcado, falta de patrón vascular, friabilidad, erosiones)	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)
Evaluación global del médico	Normal	Enfermedad leve	Enfermedad moderada	Enfermedad severa

Puntaje Mayo = suma de puntajes para cada una de las cuatro variables (puntaje máximo 12).

Respuesta clínica: reducción de la puntuación Mayo inicial en ≥ 3 puntos y una disminución del 30% desde la puntuación inicial con una disminución de al menos un punto en la subescala de sangrado rectal o una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.

Remisión clínica: definida como una puntuación de Mayo ≤ 2 y ninguna subpuntuación individual > 1 .

Cicatrización de la mucosa: definida como una subpuntaje de la mucosa de ≤ 1 .

Actividad de la enfermedad: leve 3-5; Moderado 6-10; Grave 11-12.

Cuadro 1

Definiciones en el manejo de la EII

- **Dependencia de esteroides:** incapacidad para retirar los esteroides sistémicos por debajo de 10 mg de prednisolona dentro de los 3 meses sin enfermedad activa recurrente o recaída sintomática de la EII dentro de los 3 meses posteriores a la interrupción de los esteroides. [1279](#)
- **Refractario a esteroides:** incapacidad para inducir la remisión sintomática con esteroides sistémicos. [1279](#)
- **Cicatrización de la mucosa:** por lo general, se refiere a la ausencia de inflamación o ulceración macroscópica de la mucosa, aunque las definiciones precisas entre los estudios varían. Aunque generalmente se define endoscópicamente, más recientemente también ha habido interés en la "curación histológica". [56](#)
- **Tratar al objetivo:** el objetivo es más que la remisión sintomática con la intención de reducir el riesgo de futuras recaídas o complicaciones (p. Ej., Estenosis ileales o cáncer de colon) resultantes de una inflamación no controlada pero asintomática. [56,360](#) Se requieren estudios futuros para definir los objetivos, la viabilidad de lograrlos y examinar el equilibrio entre el beneficio y el riesgo y el costo.
- **Monitoreo terapéutico de fármacos (TDM):** medición de los niveles del fármaco (\pm anticuerpo antifármaco) para evaluar el cumplimiento, el metabolismo del fármaco y la inmunogenicidad con el fin de guiar los ajustes de dosis o interrumpir la terapia (p. Ej., Cuando los pacientes tienen recaídas a pesar de los niveles desarrollaron anticuerpos anti-fármaco de alto título con niveles bajos).
- **Resultado relacionado con el paciente (PRO):** un informe directamente de los pacientes sobre cómo se sienten o funcionan en relación con su EII y su terapia sin interpretación por parte de los profesionales de la salud. Proporciona una indicación del resultado de una intervención o la calidad de la atención. [1280](#)
- **Medida de resultado informada por el paciente (PROM):** una herramienta o instrumento que se utiliza para medir los PRO. [1280](#)

Existe una amplia variación en la interpretación de la actividad de la enfermedad por vía endoscópica. [34](#) El índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) se ha desarrollado para mejorar la fiabilidad ([Tabla 3](#)). [35,36](#) La puntuación endoscópica de Mayo modificada es otra medida simple de la actividad endoscópica que se correlaciona bien con la actividad clínica y biológica ([tabla 4](#)). [37](#) Aunque ambos han sido ampliamente validados, la variación interobservador sigue siendo una limitación significativa para estas puntuaciones visuales. [38,39](#)

Tabla 3

Índice endoscópico de gravedad de la colitis ulcerosa (UCEIS) [35](#)

Descriptor (puntúe las lesiones más graves)	escala Likert	Definición
Patrón vascular *	Normal (1)	Patrón vascular normal con arborización de capilares claramente definida o con pérdida borrosa o irregular de los márgenes capilares
	Obliteración irregular (2)	Obliteración parcheada del patrón vascular
	Borrado (3)	Eliminación completa del patrón vascular
Sangrado*	Ninguno (1)	Sin sangre visible
	Mucosas (2)	Algunas manchas o rayas de sangre coagulada en la superficie de la mucosa por delante del endoscopio, que se pueden lavar
	Luminal suave (3)	Algo de sangre líquida libre en la luz.
	Luminal moderada o severa (4)	Sangre franca en la luz antes del endoscopio o supuración visible de la mucosa después del lavado de sangre intraluminal, o supuración visible de una mucosa hemorrágica
Erosiones y úlceras *	Ninguno (1)	Mucosa normal, sin erosiones ni úlceras visibles
	Erosiones (2)	Pequeños defectos (≤ 5 mm) en la mucosa, de color blanco o amarillo con un borde plano
	Úlcera superficial (3)	Defectos más grandes (> 5 mm) en la mucosa, que son úlceras discretas cubiertas de fibrina en comparación con las erosiones, pero siguen siendo superficiales
	Úlcera profunda (4)	Defectos excavados más profundos en la mucosa, con un borde ligeramente elevado

Puntuación UCEIS = suma de los tres descriptores en la zona más afectada del colon visible en la endoscopia.

Remisión, puntuación ≤ 1 .

* Estas tres características explican el 90% de la variabilidad en la evaluación de la gravedad.

Cuadro 4

Puntuación endoscópica de Mayo modificada ³⁷

	Ascendente	Transverso	Descendiendo	Sigmoideo	Recto
Subpuntuaje endoscópico de Mayo: evaluado macroscópicamente en la parte más severamente inflamada por segmento (puntuación 0-3: ver Tabla 2)	a	b	c	re	es
Extensión máxima en decímetros (durante la retirada)	ME				
Puntuación ampliada modificada (EMS)	EMS = (a + b + c + d + e) x ME				
Modified Mayo Endoscopic Score (MMES)	MMES = EMS / (número de segmentos con puntuación > 0)				

Las puntuaciones sintomáticas y endoscópicas pueden estar limitadas por su capacidad para cuantificar con precisión el impacto de la enfermedad en la calidad de vida, incluida la fatiga y la función psicosocial, o si son complejos, los índices pueden ser difíciles de aplicar a la práctica clínica. ⁴⁰⁻⁴¹ Un énfasis cada vez mayor en las medidas de resultado informadas por los pacientes (PROM: cuestionarios estandarizados llenados por pacientes sin la participación de un médico) en los ensayos clínicos puede traducirse en la práctica clínica habitual ([recuadro 1](#)). ⁴²

3.4 Objetivos de tratamiento

Declaración 2. Sugerimos que la remisión sintomática combinada con la curación de la mucosa debe ser el objetivo del tratamiento médico en la colitis ulcerosa (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

El objetivo final de la terapia médica es un tema polémico, ya que no existe una definición de remisión totalmente aceptada o validada, aunque se han sugerido muchos parámetros tanto clínica como endoscópicamente. ⁴³⁻⁴⁵ El uso de la cicatrización de la mucosa como objetivo de tratamiento es controvertido debido a las implicaciones para la práctica clínica, con la necesidad de una evaluación más endoscópica y probablemente una intensificación del tratamiento en pacientes asintomáticos. ⁴⁶ En un estudio retrospectivo australiano, el 61% de 246 pacientes estaban en remisión clínica, pero solo el 35% estaban en remisión tanto clínica como endoscópica (subpuntuación endoscópica de Mayo ≤ 1), y solo el 16% de los 246 pacientes también estaban en remisión histológica. ⁴⁷ Utilizando la subpuntuación endoscópica de Mayo, no existe consenso sobre el valor de lograr una puntuación de 0 en lugar de 1, con diferencias documentadas en el curso futuro de la enfermedad entre los dos. ⁴⁶ No hay evidencia clara sobre la importancia de la remisión histológica, así como la remisión endoscópica. ⁴⁸⁻⁴⁹ La remisión histológica se ha convertido ahora en un criterio de valoración para algunos ensayos de fármacos nuevos en la CU, pero sigue habiendo falta de acuerdo sobre la definición, y la evidencia del beneficio a largo plazo es solo de estudios observacionales. ⁴⁴⁻⁴⁸⁻⁵⁰⁻⁵⁴ Sin embargo, existe una creciente evidencia de que la presencia de inflamación endoscópica e histológica es predictiva de brotes futuros, falta de remisión sostenida, necesidad de corticosteroides y colectomía. ⁴⁴⁻⁴⁸⁻⁵⁰⁻⁵⁴ Asimismo, existe evidencia de los beneficios de la curación de la mucosa en la reducción del riesgo futuro de carcinoma colorrectal ⁵⁵ (ver [Sección 5.13](#) : Quimioprevención y vigilancia del cáncer colorrectal). Por lo tanto, existe un consenso creciente de que el objetivo de la CU debe ser la remisión clínica y / o informada por el paciente (definida como ausencia de hemorragia rectal y regreso al hábito intestinal normal) combinada con remisión endoscópica (subpuntuación endoscópica de Mayo de ≤ 1). ⁵⁶ Se necesitan más pruebas de las implicaciones de un enfoque más agresivo para lograr la curación de la mucosa, incluida la aceptabilidad de los pacientes de un aumento de la medicación con toxicidad potencial (a menudo a pesar de la ausencia de síntomas clínicos). Se necesita una definición ampliamente aceptada tanto para la cicatrización endoscópica como para la cicatrización histológica que pueda utilizarse en la práctica clínica, y también se necesitan más pruebas del papel de la calprotectina fecal u otros biomarcadores como sustitutos no invasivos de la cicatrización de la mucosa. Se necesitarán estudios prospectivos a más largo plazo de la curación de la mucosa para proporcionar evidencia de los riesgos y beneficios de este enfoque.

3.5 Tratamiento inicial de la CU activa con 5-ASA

Declaración 3. Recomendamos que la colitis ulcerosa leve a moderada se maneje con 5-ASA oral 2-3 g / día (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad). Recomendamos la adición de enemas de 5-ASA, en lugar del tratamiento oral solo (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 95,6%).

Declaración 4. Sugerimos que los pacientes con colitis ulcerosa que reciben tratamiento con 5-ASA deben recibir un aumento de la dosis a 4-4,8 g / día por vía oral junto con enemas de 5-ASA (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 82,2%).

El 5-ASA (ácido 5-aminosalicílico) oral es la terapia estándar para la CU leve a moderadamente activa. Los metanálisis respaldan la eficacia del 5-ASA oral para la terapia de inducción para la CU leve a moderadamente activa. ⁵⁷⁻⁵⁸ La dosificación una vez al día es tan eficaz como las dosis divididas. ⁵⁹ Las dosis ≥ 2 g / día son más efectivas que las dosis < 2 g / día para la remisión (RR 0,91; IC del 95%: 0,85 a 0,98). ⁶⁰ La mayoría de los pacientes con CU leve a moderada responderán a 2-3 g de 5-ASA (dependiendo de la formulación utilizada) y se pueden usar dosis más altas en aquellos con síntomas más severos o aquellos que no responden inicialmente.

3.5.1 Dosis de 5-ASA

Los ensayos ASCEND investigaron el efecto dosis-respuesta del 5-ASA (Asacol) para la inducción de respuesta en la CU. ASCEND I asignó al azar a 301 pacientes con CU leve a moderadamente activa a 2,4 go 4,8 g de mesalazina. ⁶¹ En la semana 6, una proporción similar de pacientes experimentó una mejoría en cualquier grupo (51% vs 56%, p = NS). Cuando los resultados se estratificaron según la gravedad de la enfermedad, los pacientes con enfermedad moderada tuvieron una mejor respuesta a 4,8 g / día, pero no hubo diferencia significativa en la dosis-respuesta en aquellos con enfermedad levemente activa. ASCEND II confirmó que los pacientes con CU moderadamente activa tuvieron una mejor respuesta a 4,8 g / día que a 2,4 g / día (72% vs 59%, p = 0,036). ⁶² En el ensayo ASCEND III, 772 pacientes con CU moderadamente activa fueron aleatorizados para recibir 2,4 g / día o 4,8 g / día de mesalazina. ⁶³ A pesar del gran número de participantes en el estudio, no hubo diferencia en el criterio de valoración principal del éxito del tratamiento (remisión clínica completa o respuesta parcial). Hubo una diferencia pequeña pero significativa en la remisión: el 43% de los pacientes con 4,8 g / día frente al 35% de los que recibieron 2,4 g / día lograron la remisión a las 6 semanas. El análisis de subgrupos mostró que los pacientes que habían recibido esteroides, 5-ASA oral y terapias rectales tenían más probabilidades de responder a la dosis más alta. ⁶³ 4,8 g / día de 5-ASA se asocia con una resolución de síntomas más rápida que 2,4 g / día, ⁶⁴ y tasas más altas de curación de la mucosa a las 3 y 6 semanas. ^{sesenta y cinco} De manera similar, los ensayos de 5-ASA MMX también mostraron que 4,8 g / día fue más eficaz que 2,4 g / día en la subpoblación con exposición previa a 5-ASA y en aquellos que tuvieron una respuesta incompleta a 8 semanas de 5-ASA MMX. a 2,4 g / día. ⁶⁶

Un análisis post-hoc de los datos de ASCEND I y II también mostró que hubo una mayor curación de la mucosa en el grupo de 4,8 g / día en comparación con 2,4 g / día. ⁶⁵ También hay evidencia del efecto de dosis crecientes de 5-ASA del ensayo DEAR. ⁶⁷ En este estudio, los pacientes con CU quiescente pero con una calprotectina fecal elevada > 50 µg / g vieron aumentada su dosis actual de 5-ASA (de 1,2 g (o nada) a 2,4 g, o de 2,4 a 4,8 g / día). En comparación con un grupo de control, hubo un aumento significativo en los pacientes que permanecieron en remisión clínica y con una calprotectina fecal <50 µg / g a las 6 semanas. El 5-ASA oral no es más eficaz que la sulfasalazina oral, ⁵⁹ pero puede tolerarse mejor (RR para un evento adverso 0,48; IC del 95%: 0,36 a 0,63). ⁵⁷

Después del inicio de 5-ASA, el 10-30% de los pacientes están en remisión sintomática en la semana 2, el 30-45% en la semana 4 y el 35-50% en la semana 8. ⁶⁸⁻⁷¹ No se deben usar dosis altas de 5-ASA rutinariamente, pero los pacientes con síntomas que no se resuelven deben aumentar la dosis.

3.5.2 Oral y enema 5-ASA

A todos los pacientes con CU (incluidos aquellos con enfermedad extensa) se les debe ofrecer una combinación de 5-ASA oral y de enema, y a aquellos con respuesta incompleta al 5-ASA oral se les debe agregar terapia tópica. La combinación de 5-ASA oral y tópica es superior a la monoterapia incluso en pacientes con pancolitis. ^{72 73} Un metanálisis de cuatro estudios en CU activa confirmó un riesgo relativo de no remisión de 0,65 (IC del 95%: 0,47 a 0,91) para la terapia combinada oral y tópica sobre el 5-ASA oral solo para la inducción de la remisión. ⁷⁴ Un pequeño estudio en 18 pacientes con CU con recaídas frecuentes con dosis estándar de 5-ASA oral mostró los beneficios de las dosis altas de 5-ASA combinado con enemas de 5-ASA. ⁷⁵ A pesar de los evidentes beneficios de la terapia con enemas, la dificultad práctica que tienen los pacientes para administrar y retener los enemas sigue siendo un obstáculo importante, y se necesita mucho apoyo y educación en esta área.

3.5.3 Nefrotoxicidad

Declaración 5. Recomendamos que los pacientes con colitis ulcerosa tratados con 5-ASA sean monitoreados para el desarrollo de nefrotoxicidad, con función renal basal, repetida después de 2-3 meses, y luego anualmente (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 90,9%).

La terapia con 5-ASA puede estar asociada con complicaciones renales. ^{76 77} Es importante obtener la función renal basal, ya que la enfermedad renal también puede ser una complicación primaria de la EII en sí misma. Las manifestaciones renales de la EII incluyen nefrolitiasis, obstrucción urinaria, fistulización, enfermedad glomerular, nefropatía por pérdida de proteínas, amiloidosis secundaria e insuficiencia renal. ^{76 78} Se ha informado de síndrome nefrótico debido a nefropatía por cambios mínimos en un paciente que toma sulfasalazina, que se resuelve con la suspensión del fármaco y corticosteroides orales en dosis altas. ⁷⁹ Las reacciones alérgicas a la sulfasalazina han reaparecido tras la exposición a 5-ASA. ⁸⁰ La nefritis tubulointersticial es una rara reacción idiosincrásica a la terapia con 5-ASA.

Un estudio del Reino Unido evaluó a 151 pacientes con insuficiencia renal asociada con el uso de 5-ASA. ⁸¹ La asociación temporal con el fármaco, la mejoría en la abstinencia de 5-ASA (en el 30% de los casos) y el daño renal recurrente en la reexposición en cinco pacientes fue consistente con una verdadera relación, y una asociación genética sugerente en la región HLA ($p = 1 \times 10^{-7}$) se identificó. Se requirió terapia de reemplazo renal permanente en 15 pacientes. La mediana de tiempo con 5-ASA antes de la insuficiencia renal fue de 3 años (IC del 95%: 2,3 a 3,7) y la monitorización regular de la función renal fue poco común. La frecuencia de nefrotoxicidad por 5-ASA se ha estimado en 1 de cada 4000 pacientes-año. ^{82 83} Dada la naturaleza impredecible de esta ocurrencia, se sugiere que los pacientes en tratamiento prolongado con 5-ASA deben someterse a un control de la función renal, incluida la TFGe antes de comenzar, después de 2-3 meses, y luego anualmente a largo plazo, aunque no hay datos para soportar un intervalo de vigilancia particular. Aquellos con insuficiencia renal deben ser monitoreados más de cerca.

3.6 Corticosteroides en CU leve a moderada

Declaración 6. Recomendamos que los pacientes con colitis ulcerosa leve a moderada en quienes fracasa la terapia de inducción con 5-ASA o no se tolera deben ser tratados con prednisolona oral (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta

calidad). Recomendamos que los corticosteroides orales de acción tópica como la budesonida MMX (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) y sugerimos que el dipropionato de beclometasona (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada) se puede utilizar como tratamientos alternativos para aquellos que deseen evitar los corticosteroides sistémicos (Acuerdo: 93,2%).

La prednisolona es superior al 5-ASA para la inducción de la remisión en la CU, ^{84 85} pero tiene efectos secundarios significativos y debe reservarse para pacientes con falla de respuesta o que son intolerantes al 5-ASA oral y / o rectal (ver [Sección 3.7](#): en Corticosteroides en CU moderada a grave).

3.6.1 Budesonida MMX

Los ensayos controlados aleatorios han demostrado que la budesonida oral MMX 9 mg al día es significativamente más eficaz que el placebo y puede inducir la remisión en la CU leve a moderada, siendo tan eficaz como el 5-ASA. ⁸⁶⁻⁸⁸ Los estudios CORE I y CORE II compararon budesonida MMX oral 9 mg / día y 6 mg / día con placebo en pacientes con CU leve a moderada y extensa del lado izquierdo. ⁸⁷ Se incluyeron grupos de control adicionales (Asacol 2,4 g / día (CORE I) y Entocort EC 9 mg (CORE II)), pero los estudios no tenían el poder estadístico suficiente para demostrar diferencias entre budesonida MMX y estos controles. En un análisis combinado de ambos ensayos, las tasas de remisión clínica y endoscópica combinadas de la semana 8 fueron del 17,7% para budesonida MMX 9 mg frente al 6,2% para placebo ($p = 0,0002$). Una revisión sistemática Cochrane concluyó que la calidad de la evidencia era moderada y que el beneficio no se demostró claramente para la CU extensa, pero fue significativo para aquellos con enfermedad del lado izquierdo. ⁸⁹ Las tasas de curación endoscópica fueron 27,6% versus 17,1% ($p = 0,009$) para budesonida MMX y placebo, respectivamente. ⁹⁰ La dosis de 6 mg no fue significativamente mejor que el placebo. Otro ensayo controlado con placebo de budesonida MMX en CU leve a moderadamente activa mostró un beneficio significativo en la remisión clínica, endoscópica e histológica. ⁹¹ Aunque hasta la fecha no se han realizado ensayos comparativos con el poder estadístico adecuado entre budesonida MMX y corticosteroides convencionales, la budesonida MMX puede considerarse como una alternativa a los corticosteroides convencionales en pacientes con CU leve a moderada y fracaso de la respuesta al tratamiento con 5-ASA. ⁹²

La budesonida tiene una tasa más baja de efectos adversos sistémicos que los corticosteroides convencionales (33% frente a 55%) y no se asocia con supresión suprarrenal o una reducción significativa de la densidad mineral ósea. ^{93 94} La budesonida de liberación ileal no induce la remisión en la CU leve a moderadamente activa y, de hecho, fue inferior al placebo y al 5-ASA en dos estudios y una revisión sistemática. ^{89 93 95}

3.6.2 dipropionato de beclometasona

El dipropionato de beclometasona oral es un corticosteroide de segunda generación y también puede ser una alternativa a los corticosteroides convencionales. En un ensayo controlado aleatorizado en 282 pacientes, se demostró que el dipropionato de beclometasona oral 5 mg al día durante 4 semanas, luego alternativamente semanalmente durante 4 semanas más, no era inferior a la prednisolona en eficacia, pero tampoco hubo diferencia en el coprimario punto final de los eventos adversos relacionados con los esteroides y reducción del cortisol matutino por debajo de 150 nmol / L. ⁹⁶ En pacientes con CU activa del lado izquierdo o extensa, se ha demostrado que el dipropionato de beclometasona oral 5 mg / día equivale a 2,4 g de 5-ASA, ⁹⁷ y se ha demostrado que es más eficaz cuando se añade a 5-ASA en comparación con 5-ASA solo. ⁹⁸

Aunque son más caros, los corticosteroides orales de acción tópica son una alternativa a la prednisolona en pacientes con CU con enfermedad leve a moderada y falla del 5-ASA.

3.7 Corticosteroides en CU moderada a grave

Declaración 7. Recomendamos que la colitis ulcerosa de moderada a grave se trate con corticosteroides orales como prednisolona 40 mg al destete diario durante 6 a 8 semanas (GRADE: recomendación sólida, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

Los corticosteroides orales son eficaces para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa de moderada a grave refractaria a sulfasalazina o 5-ASA, y en pacientes que han respondido al tratamiento inicial con corticosteroides intravenosos después de la hospitalización por enfermedad aguda grave. ^{84 85}

En un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorios, los corticosteroides fueron superiores al placebo para la inducción de la remisión en la CU (RR de ninguna remisión, 0,65; IC del 95%: 0,45 a 0,93). ⁹⁹ Aunque la dosis y el régimen óptimos de corticosteroides sistémicos en la CU son inciertos, la recomendación de dosis actual de 40 mg se basa en los estudios de Baron en los que 40 mg fue más eficaz que 20 mg / día. ¹⁰⁰ No hay evidencia de beneficio con dosis superiores a 40-60 mg / día, ⁹⁹ y las dosis superiores a 40 mg pueden estar asociadas con un aumento de los efectos adversos. ¹⁰⁰ Aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan eventos adversos a corto plazo relacionados con los corticosteroides, como acné, edema, trastornos del sueño y del estado de ánimo, intolerancia a la glucosa y dispepsia. ^{99 100} La dosis única diaria es tan eficaz como la dosis dividida y causa menos supresión suprarrenal. ¹⁰¹ La dosis debe reducirse gradualmente a lo largo de 6 a 8 semanas.

3.7.1 Fracaso de los corticosteroides orales

Existe una variación en la definición de colitis ulcerosa grave. La puntuación de Mayo o el índice de actividad de la enfermedad ³² no incluye síntomas sistémicos (fiebre, anemia o marcadores inflamatorios anormales), mientras que los criterios de Truelove y Witts para enfermedad grave ¹⁰² especifican uno o más de estos. Los pacientes con síntomas sistémicos de fiebre,

dolor intenso, anemia significativa o aquellos que en general se encuentran mal y no toleran sus síntomas deben ser ingresados para tratamiento hospitalario (ver [Sección 3.12](#): sobre colitis ulcerosa aguda grave). La prolongación del tratamiento con corticosteroides orales en dosis altas tiene una probabilidad cada vez menor de lograr la remisión, y de aquellos que responden, habrá muchos que se vuelvan dependientes de los corticosteroides (22% al cabo de 1 año en un estudio de la era [prebiológica](#) [103](#)). Sin embargo, existe un riesgo creciente de complicaciones infecciosas, metabólicas y quirúrgicas para los pacientes en deterioro que pueden requerir ingreso de emergencia y colectomía. [104](#) [105](#) No hay evidencia de un análisis de metarregresión de que dosis superiores a 60 mg de metilprednisolona reduzcan las tasas de colectomía en la CU grave. [106](#) Aunque hay pocos datos sobre la evolución temporal de la respuesta a los corticosteroides orales, un estudio que comparó prednisolona oral con metasulfobenzato de prednisolona mostró que se pueden observar mejoras en la actividad clínica y endoscópica de la enfermedad dentro de las 2 semanas de tratamiento con prednisolona oral 40 mg / [día](#)[107](#). por lo tanto, los pacientes que no responden después de 2 semanas deben considerarse para la escalada del tratamiento a productos biológicos o la admisión al hospital, dependiendo de su malestar sistémico.

3.8 Terapia de mantenimiento con 5-ASA para CU

Declaración 8. Recomendamos que el 5-ASA oral sea la terapia médica de mantenimiento estándar en la colitis ulcerosa (GRADE: recomendación sólida, evidencia de alta calidad). Recomendamos que la elección de la formulación debe considerar la preferencia del paciente, la adherencia probable y el costo. La dosificación una vez al día es eficaz (GRADE: recomendación sólida, evidencia de alta calidad) y puede mejorar la adherencia (acuerdo: 100%).

Se recomienda la terapia de mantenimiento con 5-ASA para disminuir el riesgo y la frecuencia de los brotes. El análisis Cochrane más reciente mostró una tendencia hacia una mayor eficacia con dosis más altas (2 go más). [108](#) El 5-ASA rectal también es una terapia de mantenimiento eficaz para la colitis ulcerosa distal. [109](#) [110](#) Hay ensayos controlados aleatorios que evalúan la dosificación una vez al día con todas las formulaciones principales de 5-ASA, y las revisiones sistemáticas confirman que la dosificación una vez al día es tan eficaz como los regímenes de dosificación divididos. [111-114](#) En encuestas comunitarias, la adherencia al 5-ASA es un problema importante y algunos estudios sugieren que los regímenes de dosificación simplificados se asocian con una mejor adherencia. [115](#) Por lo tanto, la dosificación una vez al día debe considerarse como un régimen de dosificación estándar para todo el uso de 5-ASA.

En una evaluación de los datos de los análisis Cochrane, no hubo diferencias entre las diversas formulaciones de 5-ASA en términos de eficacia, [116](#) confirmado en el análisis Cochrane más reciente. [108](#) Hay poco para elegir entre las diferentes formulaciones de 5-ASA en términos de eficacia, y el mejor fármaco debe seleccionarse teniendo en cuenta la preferencia del paciente por la formulación (por ejemplo, gránulos o tabletas, tamaño de tableta y número requerido por día), con el fin de para maximizar la adherencia al tratamiento [117](#) y considerando el costo.

3.9 Opciones de tratamiento para pacientes con CU después del fracaso del 5-ASA

Declaración 9. Recomendamos que los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento de mantenimiento con mesalazina en dosis altas, que requirieron dos o más ciclos de corticosteroides en el último año, o que se vuelven dependientes de corticosteroides o refractarios, requieran un tratamiento escalonado con tiopurina (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada), terapia anti-TNF (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad), vedolizumab (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) o tofacitinib (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad). La elección del fármaco debe estar determinada por factores clínicos, elección del paciente, coste, adherencia probable y capacidad de infusión local (acuerdo: 96,6%).

3.9.1 Tiopurinas

Si bien los estudios varían en calidad, los metanálisis informan consistentemente un beneficio de las tiopurinas sobre el placebo para el mantenimiento de la remisión inducida por esteroides en la CU, pero no para la inducción de la remisión. El metanálisis de tres estudios controlados aleatorios de mantenimiento con tiopurina favorece a las tiopurinas sobre el placebo (RR 0,6; IC del 95%: 0,37 a 0,95). [118](#) En un metanálisis adicional, el OR fue 2,59 (IC del 95%: 1,26 a 5,3), la reducción del riesgo absoluto fue del 23% y el número necesario a tratar (NNT) para prevenir una recurrencia fue cinco. [119](#) Una revisión Cochrane reciente incluyó a 232 pacientes de cuatro estudios de mantenimiento de azatioprina versus placebo y mostró un beneficio de la azatioprina sobre el placebo (44% versus 65% de fracaso, respectivamente, RR 0,68; IC del 95%: 0,54 a 0,86). [120](#) Los efectos secundarios de las tiopurinas, tanto a corto como a largo plazo, deben tenerse en cuenta (ver [Sección 5.2.2](#) sobre Manejo del fármaco: tiopurinas) en la elección de la terapia, y también en las decisiones sobre la duración de la terapia, particularmente en pacientes de edad avanzada (ver [Sección 5.2.7.1](#) Detención de las tiopurinas).

3.9.2 Infliximab

En los ensayos clínicos ACT1 y ACT2, los pacientes con CU con enfermedad activa a pesar de los corticosteroides y / o tiopurinas (y / o 5-ASA solo para ACT2) fueron tratados con 5 o 10 mg / kg de infliximab o placebo en las semanas 0, 2 y 6, y seguido hasta la semana 54 (ACT1) o la semana 30 (ACT2). La respuesta clínica en la semana 8 fue similar en ambas dosis activas, y los datos agrupados de ambos ensayos fueron del 67% para 5 mg / kg frente al 33% para placebo. [121](#) En la semana 30, las tasas de remisión clínica combinadas fueron del 30% para 5 mg / kg (13% para placebo), con tasas de remisión muy similares sostenidas hasta la semana 54 en ACT1. Las tasas de remisión sin corticosteroides fueron del 22% para 5 mg / kg en la semana 30, sostenidas hasta la semana 54 en ACT1. En el estudio UC SUCCESS, los pacientes en los que fracasó el tratamiento con corticosteroides y que estaban recibiendo tratamiento combinado de infliximab y azatioprina (40%) tuvieron tasas de remisión

significativamente más altas en la semana 16, en comparación con infliximab solo (22%). ¹²² El 10% de estos pacientes habían recibido previamente inmunomoduladores, pero no terapia anti-TNF. Los estudios de cohortes también muestran el beneficio de usar infliximab para pacientes con CU dependiente de corticosteroides, con tasas de remisión sin esteroides del 47% al año, 77% sin colectomía en una mediana de 41,5 meses y mejores resultados para aquellos en terapia combinada con tiopurinas. y también en aquellos que inicialmente no habían recibido tiopurina. ^{123,124} La experiencia de la vida real del tratamiento con infliximab en pacientes con CU en los que la terapia convencional había fracasado mostró que las tasas de respuesta primaria varían del 67% (en un estudio de Lovaina, comenzando con infliximab antes de 2006 e incluyendo pacientes reclutados para el estudio ACT1), ¹²⁵ a 78 % en un estudio multicéntrico francés de pacientes tratados entre 2000 y 2009. ¹²⁶

3.9.3 Adalimumab

Los ensayos clínicos ultra1 y ULTRA2 ^{127,128} mostraron que adalimumab 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, seguido por 40 mg remisión logrado quincenal en la semana 8 en el 19% (placebo 9%) en ultra1 y 21% (placebo 11%) en el estudio ULTRA2 en pacientes que no habían recibido terapia anti-TNF. El estudio de mantenimiento ULTRA2 mostró tasas de remisión clínica en la semana 52 del 22% (12% de placebo) en el subgrupo sin tratamiento previo con anti-TNF. La remisión sin corticosteroides en la semana 52 en el mismo subgrupo fue del 14% (placebo del 6%). En el estudio de extensión de etiqueta abierta (ULTRA3), el 25% permaneció en remisión clínica con adalimumab quincenal o semanal 4 años después de la inscripción inicial. ¹²⁹ Los datos del mundo real de EE. UU. Sobre el uso de infliximab y adalimumab en pacientes con CU que no habían recibido terapia anti-TNF sugieren una eficacia comparable en el tratamiento de la enfermedad de moderada a grave. ^{130,131}

3.9.4 Golimumab

El ensayo PURSUIT SC fue un ensayo de inducción de golimumab, que incluyó una fase de búsqueda de dosis. Se inscribieron ¹³² 1.064 pacientes con CU que no habían respondido a 5-ASA, corticosteroides orales, azatioprina o mercaptopurina, o que eran dependientes de esteroides. Todos los pacientes no habían recibido anti-TNF. El 42,8% recibía esteroides al inicio del estudio y un tercio tomaba tiopurinas. La respuesta clínica se logró en la semana 6 en 51,0% con 200 mg / 100 mg, 54,9% con 400 mg / 200 mg, ambos significativamente mejores ($p < 0,0001$) frente a la tasa de respuesta al placebo del 30,3%. La remisión clínica en la semana 6 fue del 17,8% (200 mg / 100 mg), 17,9% 400 mg / 200 mg, $p < 0,0001$ versus placebo (6,4%). Tanto la respuesta clínica como la remisión en la semana 6 se correlacionaron con los niveles de fármaco. Los estudios de observación del mundo real corroboran con las observaciones del estudio PURSUIT. ¹³³

Los metanálisis en red que comparan los diferentes agentes anti-TNF en la CU presentan datos contradictorios sobre la eficacia relativa de infliximab, adalimumab y golimumab. ¹³⁴⁻¹³⁷

3.9.5 Vedolizumab

En el ensayo clínico GEMINI I de vedolizumab en CU activa, los pacientes se inscribieron en una cohorte aleatorizada. 225 pacientes recibieron 300 mg de vedolizumab intravenoso el día 1 y el día 15, 149 pacientes recibieron placebo y 521 pacientes fueron aleatorizados a vedolizumab de etiqueta abierta para cumplir con los requisitos de tamaño de muestra para el estudio de continuación de mantenimiento. ^{138,139} De los pacientes sin tratamiento previo con anti-TNF en la fase de inducción aleatorizada, se observó una respuesta clínica a las 6 semanas en el 26,3% de 76 pacientes con placebo frente al 53,1% de 130 pacientes con vedolizumab, una diferencia estimada del 26,4% (IC del 95%: 12,4% a 40,4%). Se observó remisión clínica a las 6 semanas en un 6,6% con placebo y un 23,1% con vedolizumab, una diferencia estimada del 15,5% (IC del 95%: 5,1% a 25,9%). De los respondedores aleatorizados que entraron en la fase de mantenimiento (incluidos los de la cohorte de inducción de etiqueta abierta) y que no habían recibido ningún anti-TNF en el momento de la entrada, la tasa de respuesta clínica duradera (respuesta en las semanas 6 y 52) fue del 26,6% para la 79 pacientes con placebo en comparación con el 60,7% de los 145 pacientes que recibieron vedolizumab (ya sea cada 4 u 8 semanas). La diferencia estimada con respecto al placebo fue del 34,3% (IC del 95%: 20,7% a 47,8%). La tasa de remisión clínica en la semana 52 para el grupo de placebo fue del 19,0% y del 46,9% para el grupo de vedolizumab combinado, una diferencia estimada con respecto al placebo del 28,0% (IC del 95%: 14,9% a 41,1%). No hubo diferencias clínicamente importantes en la seguridad entre los grupos de vedolizumab y placebo durante el estudio de mantenimiento. ¹³⁹

Un estudio retrospectivo recientemente publicado del consorcio VICTORY analizó los datos de seguridad y eficacia de 321 pacientes con CU que recibieron terapia con vedolizumab (71% de los cuales habían sido tratados previamente con terapia anti-TNF). ¹⁴⁰ Los resultados primarios de efectividad fueron las tasas acumulativas de remisión clínica (definida como la resolución de todos los síntomas relacionados con la CU en la evaluación global del médico), la remisión endoscópica (definida como una subpuntuaje endoscópico de Mayo de 0), la remisión sin corticosteroides y la remisión profunda (remisión clínica y endoscópica remisión). En reconocimiento del posible sesgo de deserción, la variabilidad en el seguimiento y el impacto de la censura por la derecha, los análisis de imputación calcularon las tasas de 12 meses como 20%, 17%, 15% y 14% respectivamente. En los análisis multivariados, la exposición previa a la terapia anti-TNF se asoció con una probabilidad reducida de lograr la remisión clínica (HR 0,53; IC del 95%: 0,38 a 0,75) y la remisión endoscópica (HR 0,51; IC del 95%: 0,29 a 0,88).

Hasta hace poco, ha habido informes limitados sobre los resultados del tratamiento con vedolizumab para pacientes con CU sin tratamiento previo con anti-TNF. Sin embargo, un estudio retrospectivo europeo multicéntrico de 184 pacientes (50 pacientes con enfermedad de Crohn y 134 pacientes con CU) mostró una eficacia mayor que la informada en pacientes tratados con anti-TNF con tasas de respuesta, remisión clínica y remisión sin esteroides en la semana 14 del 79,1%, 39,5% y 36,6%, respectivamente, en UC. ¹⁴¹ El ensayo VARSITY ahora se ha informado en forma de resumen y es la primera comparación directa

de dos agentes biológicos en la EII. ¹⁴²Setecientos sesenta y nueve pacientes con CU activa de moderada a grave que habían fracasado con las terapias convencionales fueron aleatorizados para recibir vedolizumab intravenoso 300 mg en las semanas 0, 2 y 6 y luego cada 8 semanas, versus adalimumab por vía subcutánea 160 mg en la semana 0, 80 mg en semana 2, y luego 40 mg quincenales, en un ensayo doble ciego, doble simulación. No se permitió el aumento de dosis para ninguno de los grupos. El reclutamiento de pacientes con uso previo de terapia anti-TNF se limitó al 25% de la población del ensayo. A las 52 semanas, el criterio de valoración principal de la remisión clínica (una puntuación Mayo completa ≤ 2 sin subpuntuaje > 1) se alcanzó en el 31,3% con vedolizumab frente al 22,5% con adalimumab ($p = 0,006$). La curación de la mucosa (subpuntuación endoscópica de Mayo ≤ 1) fue del 39,7% y 27,7%, respectivamente ($p = 0,0005$). Las tasas de remisión sin corticosteroides (en aquellos que tomaban esteroides al inicio del estudio) en la semana 52 no fueron significativamente diferentes entre los grupos de vedolizumab y adalimumab. Aunque no se dispone de datos similares para comparar con infliximab, estos datos apoyan el vedolizumab como una opción biológica de primera línea para la CU que falla en la terapia convencional.

3.9.6 Tofacitinib

Un estudio de fase 2 de inducción con rango de dosis del inhibidor de la cinasa de Janus (JAK) tofacitinib en pacientes con CU activa confirmada endoscópicamente mostró tasas aumentadas de respuesta clínica y endoscópica y remisión después de 8 semanas de tratamiento que alcanzó significación estadística para los pacientes en los brazos de dosis más altas. de 10 mg y 15 mg por vía oral dos veces al día. ¹⁴³ Los estudios de inducción de fase 3 de OCTAVE-1 y OCTAVE-2 confirmaron la eficacia de una dosis de 10 mg dos veces al día como terapia de inducción para la colitis activa. ¹⁴⁴En estos estudios, el criterio principal de valoración de la remisión se definió clínica y endoscópicamente en la semana 8 mediante una puntuación total de Mayo ≤ 2 , sin una subpuntuación individual > 1 y una subpuntuación de sangrado rectal de 0. Esto se logró en un 18,5% y un 16,6% de los pacientes en tratamiento activo en OCTAVE-1 y OCTAVE-2 frente al 8,2% y el 3,6% de los pacientes tratados con placebo ($p = 0,007$ y $p < 0,001$, respectivamente). Para los pacientes que no habían recibido previamente terapia anti-TNF, la remisión a las 8 semanas con placebo y tofacitinib fue 12,5% y 23,7% respectivamente (diferencia 11,2%; IC 95% 2,6% a 17,9%). Respondedores clínicos a la terapia de inducción (donde la respuesta se definió como una disminución desde el inicio en la puntuación total de Mayo de ≥ 3 puntos y > 1) fueron elegibles para la inscripción en el ensayo de mantenimiento OCTAVE-SUSTAIN. De los pacientes aleatorizados a tofacitinib agrupados de ambos ensayos, el 57,6% (521/905) tuvo una respuesta clínica en la semana 8. Esto incluyó a pacientes expuestos tanto a anti-TNF como a pacientes expuestos a anti-TNF. Se asignaron al azar 1: 1 a tofacitinib oral 5 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día o placebo. Después de 1 año, se logró la remisión en el 34,3% en el grupo de tofacitinib 5 mg, el 40,6% en el grupo de tofacitinib 10 mg y el 11,1% en el grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos brazos de tratamiento frente a placebo). 1 a 5 mg de tofacitinib oral dos veces al día, 10 mg dos veces al día o placebo. Después de 1 año, se logró la remisión en el 34,3% en el grupo de tofacitinib 5 mg, el 40,6% en el grupo de tofacitinib 10 mg y el 11,1% en el grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos brazos de tratamiento frente a placebo). 1 a 5 mg de tofacitinib oral dos veces al día, 10 mg dos veces al día o placebo. Después de 1 año, se logró la remisión en el 34,3% en el grupo de tofacitinib 5 mg, el 40,6% en el grupo de tofacitinib 10 mg y el 11,1% en el grupo placebo ($p < 0,001$ para ambos brazos de tratamiento frente a placebo).

En el estudio de seguimiento de etiqueta abierta OCTAVE, los pacientes que respondieron a la terapia de inducción con 10 mg dos veces al día, pero que luego fueron aleatorizados a placebo en el estudio OCTAVE-SUSTAIN y luego recayeron, se volvieron a tratar con 10 mg dos veces al día de etiqueta abierta. ¹⁴⁵ De estos, el 75,8% respondió al segundo mes y el 67,5% al año, lo que demuestra que el retratamiento es eficaz después de una interrupción de la terapia. El estudio de etiqueta abierta OCTAVE también mostró que los pacientes que recibieron 5 mg dos veces al día en el estudio OCTAVE-SUSTAIN que recayeron y luego fueron tratados con 10 mg dos veces al día de etiqueta abierta tuvieron una tasa de respuesta del 58,6% en el mes 2 y del 68,8% al 1 año. ¹⁴⁶

Aunque los eventos adversos totales no parecieron diferir significativamente entre los grupos de tratamiento y placebo, se observó un mayor riesgo de infecciones en los pacientes tratados con tofacitinib durante las fases de inducción y mantenimiento. En particular, el herpes zóster se presentó con mayor frecuencia con el tratamiento activo, un hallazgo consistente con la experiencia previa del uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide y psoriasis. ^{147 148} vacunación Zoster debe ser considerado antes de iniciar la terapia en los mayores de 70 años y los mayores de 50 años considerado en riesgo particularmente alto (tales como tejas recurrentes). Como vacuna viva, no debe administrarse durante 3 meses después de suspender los productos biológicos, y tofacitinib no debe iniciarse hasta 4 semanas después de la vacunación (ver [sección 5.2.1.3.2](#) Vacunas vivas). Los datos recientes de un estudio abierto ¹⁴⁹ en pacientes con artritis reumatoide (mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo cardiovascular), comparando tofacitinib 5 mg o 10 mg dos veces al día con el tratamiento con inhibidores del TNF, han mostrado un aumento de cinco veces en la frecuencia pulmonar. embolia para el grupo de 10 mg dos veces al día de tofacitinib en comparación con el tratamiento con inhibidores del TNF), ¹⁵⁰ y en la actualidad el comité de seguridad de la Agencia Europea de Medicamentos advierte que la dosis alta no debe usarse en pacientes con mayor riesgo de embolia pulmonar (insuficiencia cardíaca, neoplasia maligna, cirugía inminente / reciente, trastornos hereditarios de la coagulación, tromboembolismo previo, terapia anticonceptiva combinada o THS). ¹⁵¹ Se necesitan más datos sobre los riesgos para los pacientes con CU tratados con inhibidores de JAK.

No se dispone de datos comparativos para tofacitinib con productos biológicos, y se ha concedido la aprobación del NICE para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en la que los tratamientos convencionales o los agentes biológicos no se han tolerado o han fracasado. ¹⁵² El tofacitinib tiene las ventajas de la administración oral y, como molécula pequeña, la

inmunogenicidad no es un problema. Esto debe sopesarse con los perfiles de efectos secundarios y los costos de los diferentes agentes.

3.9.7 Ustekinumab

El ensayo UNIFI, presentado recientemente en forma de resumen, investigó ustekinumab como terapia de inducción y mantenimiento en la CU activa de moderada a grave en adultos que no habían respondido o eran intolerantes a los corticosteroides, inmunomoduladores, terapia anti-TNF (uno o más) o vedolizumab. ^{153 154} Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir una única dosis intravenosa de placebo, 130 mg de ustekinumab o aproximadamente 6 mg / kg de ustekinumab (dosis por niveles de peso: los pacientes que pesaban ≤ 55 kg recibieron 260 mg; los pacientes que pesaban > 55 kg y ≤ 85 kg recibieron 390 mg; y los pacientes que pesaban > 85 kg recibieron 520 mg), como en los estudios de UNITI Crohn. En la semana 8, se evaluaron 961 pacientes. El criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 8 (definida como una puntuación de Mayo ≤ 2 puntos, sin subpuntuaje individual > 1), y se logró en un 15,6% con 130 mg de ustekinumab, un 15,5% con la dosis de aproximadamente 6 mg / kg y 5,3% con placebo ($p < 0,001$). ¹⁵³ La curación endoscópica (definida como una subpuntuaje de endoscopia Mayo de 0 o 1) fue del 26,3%, 27% y 13,8% en los tres grupos, respectivamente ($p < 0,001$). La respuesta clínica (disminución desde la puntuación inicial de Mayo de $\geq 30\%$ y ≥ 3 puntos, con una disminución desde la línea de base en la subpuntuación de sangrado rectal de ≥ 1 o una subpuntuación de sangrado rectal de 0 o 1) fue 51,3%, 61,8% y 31,3% en los tres grupos, respectivamente ($p < 0,001$). Ambos grupos de tratamiento activo tuvieron una mejora significativa en el IBDQ, la curación de la mucosa (curación endoscópica como se definió anteriormente) y la curación histológica (definida como $< 5\%$ de neutrófilos en el epitelio, sin destrucción de criptas y sin erosiones, ulceraciones o granulaciones) fue del 20,3%, 18,4% y 8,9% respectivamente en la semana 8. No hubo diferencias en los eventos adversos en comparación con el placebo, y no se informaron neoplasias, infecciones oportunistas o tuberculosis. ¹⁵⁴ Se observaron efectos tanto en pacientes refractarios a anti-TNF como a pacientes sin tratamiento previo al TNF, pero los beneficios numéricos de la dosificación de 8 semanas (en comparación con 12 semanas) se restringieron a la población refractaria a anti-TNF. El perfil de seguridad fue consistente con el observado en la enfermedad de Crohn.

En el momento de redactar este documento, ustekinumab no tiene licencia ni aprobación NICE para su uso en la UC. Cabe señalar que (a diferencia de los estudios UNITI en la enfermedad de Crohn y los estudios GEMINI de vedolizumab en CU), el estudio UNIFI permitió la inclusión de pacientes con falla de dos clases de biológicos (inhibidores de TNF y vedolizumab) y los resultados deben interpretarse en consecuencia.

3.9.8 Metotrexato

El metotrexato no tiene ningún papel en el mantenimiento de la remisión en la CU. Una revisión Cochrane en 2015 del uso de metotrexato en comparación con placebo, 5-ASA, sulfasalazina y mercaptopurina no respalda su uso en el mantenimiento de la remisión en la CU. ¹⁵⁵ En un ensayo aleatorizado doble ciego europeo, 111 pacientes fueron asignados a 25 mg / semana de metotrexato parenteral versus placebo junto con prednisolona para un brote de CU. ¹⁵⁶ El metotrexato no fue superior al placebo (31,7% frente a 19,6% de remisión, $p = 0,15$) para el criterio de valoración principal de la remisión sin esteroides en la semana 16 (puntuación de Mayo ≤ 2 sin ítem > 1 y retirada completa de esteroides y sin de otro inmunosupresor (IS), terapia anti-TNF o colectomía). Sin embargo, la remisión clínica en la semana 16 (puntuación Mayo ≤ 2 sin ítem > 1) fue significativamente mayor con metotrexato (41,7% vs 23,5% $p = 0,04$). El estudio MERIT trató a 179 pacientes con CU activa con metotrexato de etiqueta abierta 25 mg SC semanalmente, más un ciclo de prednisolona decreciente durante 12 semanas. A las 16 semanas hubo una tasa de respuesta del 51% y 84 pacientes fueron aleatorizados para continuar con 25 mg de metotrexato subcutáneo o placebo. No hubo diferencia en el resultado en la semana 48, ¹⁵⁷

3.9.9 Elección de terapia inmunosupresora o biológica

A los pacientes con CU crónica activa que fallaba en la terapia con 5-ASA se les había ofrecido en el pasado terapia con tiopurina. A medida que crece la gama de alternativas y disminuyen los costos de los productos biológicos, existe una fuerte justificación para pasar directamente a otros medicamentos inmunosupresores con menos toxicidad que pueden ser más fáciles de manejar. Las tiopurinas todavía tienen un papel como terapia de combinación y para reducir la inmunogenicidad, pero la pirámide terapéutica está cambiando rápidamente.

Hasta el estudio VARSITY que comparaba vedolizumab con adalimumab ¹⁴², no se habían realizado estudios comparativos que compararan fármacos anti-TNF, vedolizumab, tofacitinib y ustekinumab. Los medios de comparación indirectos son mucho más débiles y, en el mejor de los casos, generan hipótesis. Los metanálisis en red han comparado vedolizumab con fármacos anti-TNF y muestran beneficios muy similares. ¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ En contraste, el ensayo VARSITY muestra un beneficio significativo para vedolizumab en comparación con adalimumab 40 mg en semanas alternas. ¹⁴² Dos metanálisis en red que incluyen tofacitinib, uno en forma de resumen, muestran una eficacia comparable a los agentes anti-TNF y vedolizumab. ^{161 162} La elección de qué agente inmunosupresor utilizar depende de varios factores ([recuadro 2](#)). Los pacientes pueden preferir recibir terapia oral o subcutánea en lugar de terapia intravenosa, aunque esta última puede ser preferible para pacientes en los que la falta de adherencia puede ser un problema. El tofacitinib como agente oral, sin preocupaciones sobre la inmunogenicidad, es una opción atractiva, pero con poca experiencia en el mundo real hasta ahora. La terapia selectiva intestinal puede considerarse más segura debido a preocupaciones sobre el riesgo de malignidad o infección; En la actualidad, existen pocos datos comparativos de seguridad a largo plazo entre el vedolizumab y el tratamiento anti-TNF para respaldar esto, aunque el perfil de seguridad de la extensión del ensayo a largo plazo durante 9 años de los ensayos GEMINI es muy tranquilizador. ¹⁶³ La presencia de

manifestaciones extraintestinales importantes también puede ser una consideración. Otras cuestiones prácticas se muestran en el [recuadro 2](#).

Cuadro 2

Factores a considerar al elegir una terapia biológica, inmunosupresora o inmunomoduladora

- Vía de administración (oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa)
- Velocidad de respuesta a la terapia de inducción (considere la necesidad de terapia puente)
- Inmunogenicidad potencial y necesidad de terapia combinada
- Efectos secundarios, incluido el riesgo de cáncer
- Persistencia (fármaco continuo sin pérdida de respuesta después de la mejoría inicial)
- Disponibilidad de instalaciones de infusión y monitorización de fármacos terapéuticos
- Costo general (incluida la administración y el seguimiento de medicamentos)

3.9.10 Elección terapéutica después del fracaso de anti-TNF

Infliximab y otros fármacos anti-TNF se han utilizado en la CU durante muchos años y, por lo tanto, es importante considerar alternativas para los pacientes que fracasan con estos fármacos y que necesitan cambiar 'fuera de clase' (consulte las [Secciones 5.2.4.5](#): Consideraciones sobre enfermedades comunes, No respuesta primaria a la terapia anti-TNF y [5.2.4.6](#): Consideraciones de enfermedades comunes, pérdida secundaria de respuesta a la terapia anti-TNF). Es importante señalar que la cirugía siempre debe ser discutida como una opción en pacientes que fallan en un agente terapéutico, particularmente porque generalmente hay una reducción en la respuesta a cada fármaco inmunosupresor o biológico sucesivo.

3.9.10.1 Vedolizumab después de la terapia anti-TNF

Declaración 10. Recomendamos que vedolizumab se pueda utilizar en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en pacientes en los que el tratamiento anti-TNF ha fracasado (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 97,7%).

En el estudio GEMINI I de vedolizumab en CU activa, se inscribieron 895 pacientes y los respondedores aleatorizados fueron reasignados al azar a terapia de mantenimiento o placebo. ¹³⁸ 367 pacientes (41%) tuvieron un fracaso previo de la terapia anti-TNF. De estos pacientes, la respuesta clínica en la semana 6 fue 39% para vedolizumab versus 20,6% para placebo (diferencia 18,1%, IC 95% 2,8% a 33,5%). De los respondedores aleatorizados que entraron en la fase de mantenimiento y que habían tenido un fallo previo de anti-TNF, la remisión clínica en la semana 52 fue del 36,1% para vedolizumab (administrado 8 o 4 semanas) frente al 5,3% para placebo (diferencia 29,5%, IC del 95%: 12,8 % al 46,1%). Vedolizumab es eficaz en pacientes con exposición previa a fármacos anti-TNF, aunque los beneficios son mayores en aquellos sin exposición previa. ¹³⁹ Los datos sobre la eficacia clínica y la seguridad de cohortes seguidas prospectivamente con vedolizumab están ahora disponibles. En un estudio GETAID publicado recientemente, 294 pacientes con EI activa (121 con CU), con una respuesta inadecuada o con pérdida de respuesta a la terapia convencional o al menos a un agente anti-TNF, fueron tratados con vedolizumab. ¹⁶⁴ Se permitió el uso concomitante de corticosteroides, tiopurinas o metotrexato. Entre los pacientes con CU, el 36% se encontraba en remisión clínica libre de esteroides y el 50% tuvo respuesta clínica en la semana 14. En una revisión de los datos de seguridad de los ensayos con vedolizumab, la terapia previa con anti-TNF fue un factor de riesgo de infección grave en pacientes con CU (HR 1,99; IC del 95%: 1,16 a 3,42; p = 0,0122). Dieciocho pacientes expuestos a vedolizumab (<1%) fueron diagnosticados con una neoplasia que incluía cáncer de piel no melanoma, melanoma maligno, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer renal, de hígado y de pulmón; casi todos los pacientes (excepto uno con cáncer renal) han tenido una exposición previa a tiopurinas y / o agentes anti-TNF, lo que dificulta la atribución. ¹⁶⁵

3.9.10.2 Tofacitinib después de la terapia anti-TNF

Declaración 11. Recomendamos que tofacitinib se pueda utilizar en la inducción y mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa en pacientes en los que el tratamiento anti-TNF ha fracasado (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 91,1%).

En los datos agrupados de los ensayos OCTAVE 1 y 2, 589 pacientes habían fracasado previamente con anti-TNF y tenían una tasa de remisión clínica de la semana 8 del 0,8% con placebo frente al 11,4% con tofacitinib 10 mg dos veces al día (diferencia 10,6%, IC del 95%: 7,3 % al 13,9%). ¹⁶⁶ La curación de la mucosa en la semana 8 (subpuntaje endoscópico de Mayo de 0 o 1) en pacientes con exposición previa a anti-TNF fue del 6,5% con placebo versus 22,2% con tofacitinib 10 mg dos veces al día (diferencia 15,7%, IC del 95%: 10,0% a 21,4%). En OCTAVE-SUSTAIN, los datos de remisión de la semana 52 para placebo, tofacitinib 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces al día en pacientes con insuficiencia anti-TNF previa fueron 11,2%, 24,1% y 36,6%, respectivamente, para la remisión clínica y 12,4%, 30,1 % y 39,8%, respectivamente, para la curación de la mucosa.

3.10 Proctitis

3.10.1 Supositorios de 5-ASA en proctitis

Declaración 12. Recomendamos que la proctitis ulcerosa leve o moderadamente activa se trate con un supositorio de 5-ASA de 1 g (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

Cuando se trata la proctitis leve a moderada, la terapia de primera línea debe ser supositorios de 5-ASA. Estos medicamentos logran concentraciones mucosas mucho más altas del fármaco y funcionan más rápido y mejor que la monoterapia oral de 5-ASA en la enfermedad que se limita al recto. ¹⁶⁷ Se logran tasas de respuesta más altas si las terapias tópicas se combinan con 5-ASA oral, ^{168 por lo} tanto, los pacientes que no responden completamente a los supositorios deben tener una adición temprana de terapia oral. Se prefieren los supositorios a los enemas para la proctitis, ya que administran el fármaco específicamente en el recto (los enemas tienden a acumularse más arriba en el sigmoides) y también se toleran / retienen mejor, como se muestra en un estudio que compara los supositorios de 5-ASA con los enemas de espuma de hidrocortisona. ¹⁶⁹ El 5-ASA tópico es más eficaz que los corticosteroides tópicos. ¹⁷⁰ Una revisión Cochrane no mostró una relación dosis-respuesta para la terapia rectal (aunque esta revisión evaluó el tratamiento de la colitis distal, que incluyó tanto proctitis como colitis del lado izquierdo hasta el ángulo esplénico). ¹⁷¹ Una revisión adicional que evaluó la curación de la mucosa mostró una relación dosis-respuesta para el 5-ASA oral pero no rectal (nuevamente evaluando la proctitis junto con la colitis distal). ^{172 Las} dosis divididas son menos convenientes para los pacientes. Un estudio que comparó 1 g de supositorio de 5-ASA al día versus 500 mg tres veces al día mostró más conveniencia y eficacia similar (excepto para la curación de la mucosa) para la dosis una vez al día, ¹⁷³ y un estudio adicional no mostró diferencias entre 1 g al día y 500 mg dos veces al día. ¹⁷⁴ Administrar esta dosis antes de acostarse es práctico para la mayoría de los pacientes, ya que permite retener el supositorio durante el mayor tiempo posible. ¹⁷¹

3.10.2 Terapia de mantenimiento para la proctitis

Muchos pacientes responden rápidamente a los supositorios de 5-ASA y, si tienen brotes poco frecuentes, están felices de comenzar a tomar supositorios cuando comienzan a brotar y no toman la terapia de mantenimiento regular. Esto es bastante seguro ya que el riesgo de cáncer colorrectal en la proctitis es similar al de la población general. Para muchos, sin embargo, se necesita un tratamiento preventivo regular, y los supositorios de 5-ASA son la terapia de mantenimiento más eficaz para la proctitis. ^{109 175} En el tratamiento a largo plazo, sin embargo, esto debe sopesarse con la importancia de la adherencia, y algunos pacientes pueden optar por no utilizar la terapia rectal a largo plazo y preferir la terapia oral. Vale la pena señalar que los supositorios de noche alterna o cada tres noches no parecen reducir sustancialmente la tasa de mantenimiento de la remisión. ¹⁷⁰

3.10.3 Supositorios de corticosteroides en proctitis

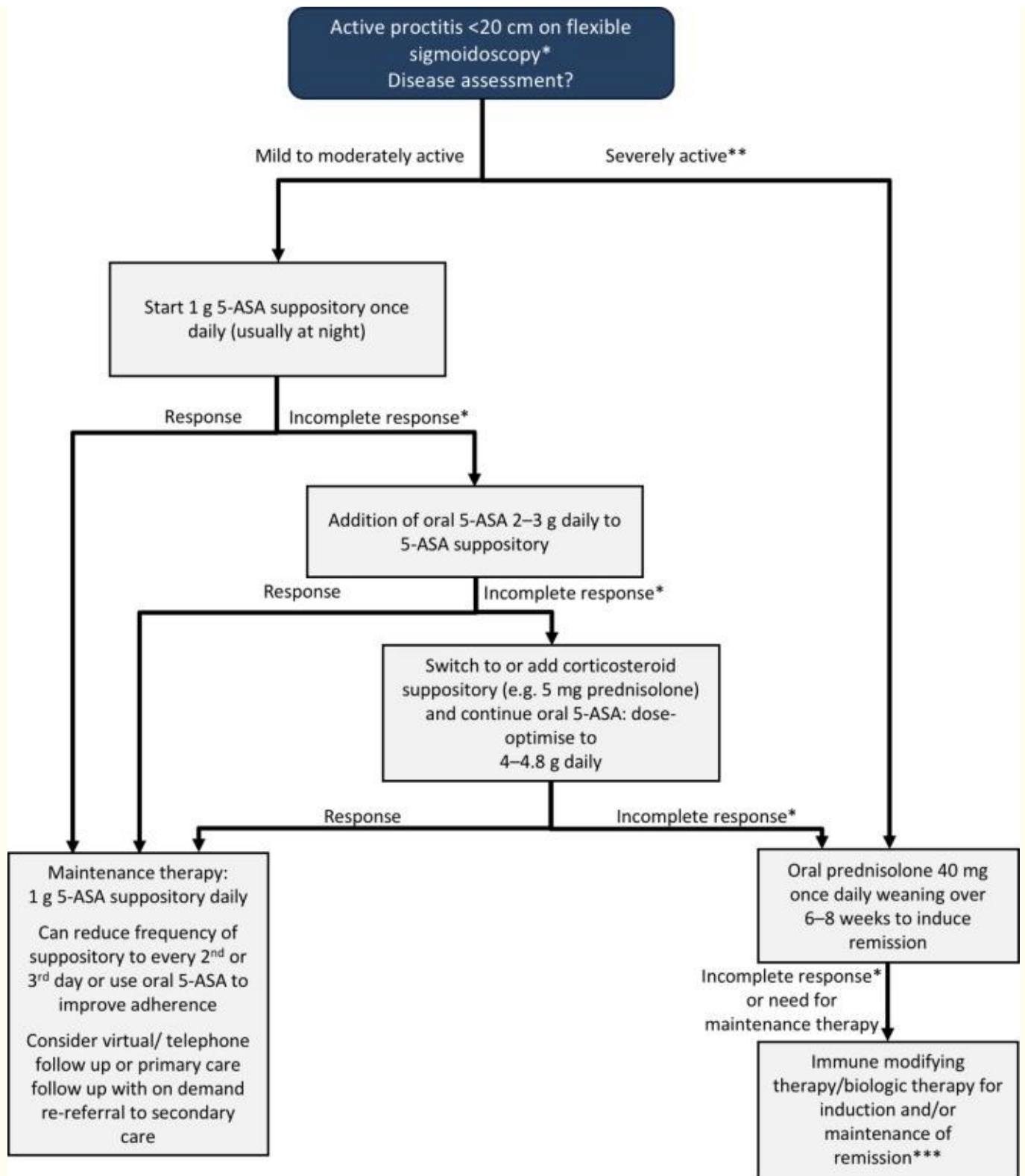
Declaración 13. Sugerimos que los pacientes con proctitis ulcerosa que no responden o son intolerantes a los supositorios de 5-ASA y 5-ASA oral pueden cambiarse a supositorios de corticosteroides (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 84,8%).

Los supositorios de esteroides también son efectivos en la proctitis, pero no tan efectivos como el 5-ASA, por lo que su uso debe limitarse a aquellos que no toleran o no responden al 5-ASA. ^{171 176} Si es posible, se debe continuar con 5-ASA oral. Para aquellos que no responden al 5-ASA, vale la pena intentar agregar un supositorio de prednisolona de 5 mg por la mañana mientras continúan con los supositorios de 5-ASA a la hora de acostarse. Se estudió un nuevo supositorio de budesonida en un ensayo aleatorizado prospectivo, doble ciego, doble simulación de cuatro grupos para tratar la proctitis por CU con 2 mg de budesonida, 4 mg de budesonida, 1 g de 5-ASA o 2 mg de budesonida más 5-ASA 1 g. ¹⁷⁷ El estudio de 8 semanas realizado en Alemania, Rusia y el Reino Unido evaluó un criterio de valoración principal de la resolución de los síntomas clínicos durante tres días consecutivos (puntuación de 0 para el sangrado rectal y la frecuencia de las deposiciones en el UCDAI modificado). La budesonida de 4 mg fue más eficaz que la de 2 mg, pero no fue diferente del 5-ASA 1 g o la combinación de budesonida 2 mg y 5-ASA 1 g.

3.10.4 Opciones de tratamiento en proctitis refractaria

Declaración 14. Sugerimos que la proctitis ulcerosa refractaria puede requerir tratamiento con corticosteroides, inmunomoduladores y / o terapia biológica (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95,5%).

Se muestra un diagrama de flujo de manejo de proctitis en [Figura 1](#). En la proctitis grave o resistente al tratamiento, es importante asegurarse de que la terapia convencional se haya administrado de manera adecuada (con evaluación de la adherencia) y de que el diagnóstico sea correcto. El estreñimiento proximal es común y puede contribuir a los síntomas y la mala respuesta al tratamiento, al igual que el síndrome del intestino irritable coexistente. Es importante excluir otras afecciones que puedan estar causando síntomas, incluida la infección (linfogranuloma venéreo, *Neisseria gonorrhoeae*, virus del herpes simple, sífilis, *Giardia duodenalis*, amebiasis), úlcera rectal solitaria, colitis psoriásica, colitis química y prolapso rectal. ¹⁷⁸



* Consider differentials at time of diagnosis and when incomplete response to treatment or flare:

- Infection, including sexually transmitted
- Proximal constipation
- Crohn's disease
- Co-existent irritable bowel syndrome
- Rectal prolapse/solitary rectal ulcer
- Where incomplete response consider sigmoidoscopy of colonoscopy to exclude more extensive ulcerative colitis

If incomplete response to treatment or flare, ensure adherence, and enquire if patients require advice on use of therapy

** Admit to hospital if systemically unwell or suspected acute severe colitis

*** If non-responsive to conventional therapy consider tacrolimus, clinical trial or surgery

Figura 1. Manejo de proctitis.

Si el diagnóstico es correcto y la terapia estándar ha fallado, entonces se debe agregar la terapia con tiopurina, ¹⁷⁹ con escalada a biológicos si no hay respuesta. ¹⁸⁰⁻¹⁸² Muchos ensayos de CU han excluido la proctitis, pero una serie de casos de tratamiento con infliximab para la proctitis confirma una buena respuesta. ¹⁸³ Los pacientes con proctitis refractaria tienen síntomas incapacitantes, pero a menudo están bien sistémicamente y suelen ser muy reacios a someterse a una proctocolectomía, por lo que se han evaluado muchas otras terapias. Hay muchos otros tratamientos basados en ensayos pequeños o series de casos, por ejemplo, tacrolimus rectal (0,5 mg / ml, dosis de 3 ml dos veces al día), aunque la absorción activa da como resultado niveles séricos significativos y se requiere una vigilancia estrecha y un ajuste de la dosis para evitar la toxicidad. . ¹⁸⁴

3.11 Interrupción del tratamiento con 5-ASA o tiopurina

La evidencia de muchos ensayos de CU muestra que los pacientes con una mayor duración de la remisión tienen menores tasas de recaída, y la duración de la remisión es un predictor independiente, independientemente del tratamiento recibido. ^{185 186} Los ensayos también han demostrado que la edad es un factor de riesgo con tasas de recaída inversamente proporcionales a la edad. ^{185 187} Un estudio de terapia de mantenimiento con mesalazina evaluó a pacientes con CU en remisión clínica, endoscópica e histológica establecida (sobre la base de sigmoidoscopia), y los dividió en un grupo de remisión corta (1 a 2 años) y remisión prolongada (> 2 años, con una mediana de 4 años). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1,2 g de mesalazina al día o placebo. En el grupo de remisión corta, la tasa de recaída al año fue del 23% con mesalazina y del 49% con placebo (p = 0,035). En el grupo de remisión prolongada no hubo diferencias significativas con mesalazina (recaída en el 18%) o placebo (26%). El grupo de remisión prolongada también era mayor y tenía una duración más prolongada de la enfermedad. ¹⁸⁸

Además de la consideración del valor de prevención de recaídas del 5-ASA en remisión prolongada, la otra consideración son los posibles beneficios para la prevención del cáncer colorrectal. Existen razones teóricas por las que el 5-ASA puede tener propiedades preventivas del cáncer colorrectal, ¹⁸⁹ pero no está claro si el 5-ASA tiene un beneficio de forma independiente o si el beneficio documentado se relaciona con la curación de la mucosa. El riesgo de cáncer colorrectal está relacionado con la inflamación. ^{55 190} Por lo tanto, es plausible que la curación de la mucosa sea el objetivo principal de la prevención del cáncer colorrectal, independientemente del tratamiento utilizado. ¹⁹¹ Se debe advertir a los pacientes que el 5-ASA es un tratamiento seguro y eficaz a largo plazo, y se les debe advertir que si han documentado una remisión clínica y endoscópica prolongada, no hay evidencia clara de si continuar con 5-ASA agrega una reducción adicional en el riesgo de cáncer colorrectal. , pero si la evaluación posterior después de suspender el 5-ASA muestra inflamación de la mucosa, se debe reiniciar el 5-ASA.

La mayoría de los datos publicados sobre la abstinencia de tiopurinas evalúan a los pacientes con CU en remisión solo durante 1 a 2 años. En el único ensayo aleatorizado controlado de abstinencia de azatioprina, hubo una tasa de recaída de casi el 60% al final del primer año en aquellos que suspendieron el fármaco mientras estaban en remisión clínica sin corticosteroides (durante una media de 11 a 12 meses) en comparación con un 36% de azatioprina continuada. ¹⁸⁵ Otros estudios de cohortes con marcada heterogeneidad en el diseño del estudio y el seguimiento han informado tasas de recaída que van del 21% al 100% a los 2 años. ¹⁹² Un estudio prospectivo en pacientes con CU que suspendieron la azatioprina después de un mínimo de 3 años de terapia en remisión clínica, biológica y endoscópica mostró una tasa de recaída del 37% después de un seguimiento medio de 55 meses. ¹⁹³ Es probable que los riesgos de recaída sean mucho menores en pacientes con remisión prolongada (5 a 10 años) y es probable que los beneficios de continuar el tratamiento sean menores que el riesgo de toxicidad por fármacos, incluido el linfoma. En caso de recaída, existe una probabilidad muy alta de recuperar la remisión; 92% en un estudio observacional. ¹⁹⁴ Las tasas de recaída son más bajas en quienes continúan con la terapia con 5-ASA, ^{193 195} por lo que todos los pacientes que suspenden las tiopurinas deben recibir 5-ASA si lo toleran. En ausencia de datos de alta calidad, suspender las tiopurinas puede ser una opción para quienes se encuentran en remisión clínica, endoscópica e histológica a largo plazo (5 a 10 años o más), después del asesoramiento adecuado al paciente. La monitorización periódica de la calprotectina puede ser un método rentable de monitorizar la cicatrización de la mucosa en curso después del cese.

3.12 Colitis ulcerosa aguda grave

Declaración 15. Recomendamos que los pacientes adultos con colitis ulcerosa aguda grave (ASUC) (definida por los criterios modificados de Truelove y Witts como > 6 deposiciones con sangre por día y toxicidad sistémica con al menos uno de: temperatura > 37,8 ° C, pulso > 90 lpm, hemoglobina < 105 g / L o proteína C reactiva > 30 mg / L) o los adolescentes con un índice de actividad de colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) de 65 o más deben ser ingresados en el hospital para evaluación y manejo intensivo (GRADE: fuerte recomendación, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 100%).

Entre el 15% y el 25% de los pacientes con CU requerirán hospitalización por un brote agudo grave de la enfermedad en algún momento de la historia natural de su enfermedad, a menudo como presentación índice. ¹⁹⁶ La colitis ulcerosa aguda grave (ASUC) es una afección potencialmente mortal, caracterizada por una evaluación clínica y de laboratorio utilizando los criterios modificados de Truelove y Witts ¹⁰² o, en el caso de pacientes adolescentes, el índice de actividad de la CU pediátrica. ¹⁹⁷ En la práctica actual, la proteína C reactiva se mide mucho más que la VSG y tiene la ventaja de un aumento menos inespecífico con la edad. ¹⁹⁸ Un estudio retrospectivo del Reino Unido (1950-2007) mostró que la tasa de colectomía durante el primer ingreso con ASUC fue del 19%, pero después de varios ingresos aumentó al 38,2%. ¹⁹⁹ En la era de los biológicos, la tasa de colectomía después del ingreso por ASUC en el ensayo CONSTRUCT fue del 23% durante la estancia hospitalaria, ²⁰⁰ y en otro estudio fue del 19% a los 2 años. ²⁰¹

Declaración 16. Recomendamos que los pacientes que presenten una posible colitis aguda grave deben someterse a una evaluación hospitalaria urgente y análisis de sangre (FBC, PCR, U&E, LFT y magnesio), cultivo de heces, ensayo de *Clostridium*

difficile, imágenes radiológicas (AXR o CT) y sigmoidoscopia flexible. (GRADO: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,9%).

Todos los pacientes ingresados con ASUC deben tener sangre basal (FBC, PCR, U&E, LFT y magnesio, cultivo de heces y ensayo de *Clostridium difficile*, imágenes radiológicas (AXR o CT) y sigmoidoscopia flexible, con una estrecha monitorización después del ingreso. La RM y la ecografía pueden tener un papel en la determinación de la extensión de la colitis, pero son menos sensibles que la TC en la detección de perforación. Los resultados de estas pruebas también ayudan a determinar el pronóstico de que la admisión (en particular para predecir la insuficiencia corticosteroide y la necesidad de colectomía). ^{196 202} Early flexible La sigmoidoscopia es importante para confirmar el diagnóstico y obtener la histología, incluida la evaluación de citomegalovirus (CMV) (ver [Sección 5.1.4](#): infección por citomegalovirus en EII) y pronóstico. El cultivo de heces y la microscopía deben realizarse de forma rutinaria, tan pronto como sea posible, para excluir bacterias patógenas, incluidas las pruebas de toxina *C. difficile*. Se debe mantener una tabla de heces precisa, la frecuencia de registro, la consistencia y la presencia de sangre, y se debe instruir a los pacientes para que mantengan este registro si pueden hacerlo. Como casi la mitad son propensos a fallar corticosteroides por vía intravenosa, ²⁰⁰ debe considerarse la posibilidad de la selección para todos los pacientes ASUC de admisión-biológicos pre.

3.12.1 Tratamiento con corticosteroides para ASUC

Declaración 17. Recomendamos que los pacientes con ASUC sean tratados con corticosteroides intravenosos en dosis altas como metilprednisolona 60 mg al día o hidrocortisona 100 mg cada 6 horas (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad) y deben recibir profiláctica de bajo peso molecular. heparina (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97,8%).

Los corticosteroides intravenosos como la hidrocortisona 100 mg cuatro veces al día o la metilprednisolona 60 mg cada 24 horas son la piedra angular del tratamiento de ASUC. ^{106 203-205 La} metilprednisolona tiene menos efecto mineralocorticoide que la hidrocortisona a estas dosis y, por lo tanto, causa una hipopotasemia significativamente menor. ²⁰⁶ No existe una ventaja real al administrar dosis más altas y una inyección en bolo es tan efectiva como una infusión continua. ²⁰⁷ Aunque un análisis de metarregresión no logró mostrar una relación entre la dosis y la tasa de colectomía por encima del equivalente a 60 mg de metilprednisolona, ¹⁰⁶ 400 mg de hidrocortisona equivalen a 80 mg de metilprednisolona. En niños y adolescentes, se recomienda una dosis de 1 a 1,5 mg / kg / día hasta un máximo de 60 mg. ²⁰⁸

En el estudio histórico de Truelove y Witts, se administraron ¹⁰² mg diarios de cortisona oral a 213 pacientes con brotes agudos de diversa gravedad. La remisión clínica se logró en el 41% de los pacientes tratados con esteroides frente al 16% con placebo. En un estudio posterior, 49 pacientes con CU grave fueron tratados con prednisolona 21-fosfato intravenoso y se observó una tasa de remisión clínica del 73% 5 días después del tratamiento. ²⁰⁹ Las definiciones y los términos diferían ampliamente en estos estudios en comparación con las medidas de resultado que se utilizan actualmente. Una revisión sistemática de 32 ensayos de terapia con esteroides para ASUC que incluyó a 1991 pacientes informó una respuesta general a los esteroides del 67%, con un 29% (IC del 95%: 28% a 31%) con colectomía. La mortalidad fue del 1% (n = 22/1991; IC del 95%: 0,7% a 1,6%) y ninguno de estos resultados cambió entre 1974 y 2006 ($R^2 = 0,07$, $p = 0,8$). ¹⁰⁶ En la cohorte CONSTRUCT, después de excluir a aquellos con infecciones o diagnósticos alternativos, la tasa de respuesta a los esteroides intravenosos fue del 49%. ^{200 La} prolongación del tratamiento más allá de los 7-10 días no conlleva ningún beneficio adicional y aumenta la toxicidad. ^{104 105} Se debe evaluar la respuesta clínica y bioquímica de los pacientes después de 3 días de tratamiento con esteroides intravenosos para determinar la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico de rescate. ^{106 210}

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) es 2-3 veces mayor en comparación con los pacientes hospitalizados sin EII, por lo que la heparina profiláctica subcutánea de bajo peso molecular es importante ^{204 211 212} y no precipita ni exacerba la hemorragia colónica. ²¹³

Recomendación de buenas prácticas 1. El tratamiento con corticosteroides para pacientes con sospecha de ASUC no debe retrasarse en espera de los resultados de los cultivos de heces y el ensayo de *Clostridium difficile* (acuerdo: 95,6%).

Los pacientes con ASUC deben tener un cultivo de heces y un ensayo de toxina de *Clostridium difficile*. ^{214 215 La} infección por *C. difficile* se ha asociado con un peor resultado en pacientes hospitalizados con EII. ²¹⁶⁻²¹⁸ Si se detecta *C. difficile* (o se sospecha fuertemente), no se debe [suspender el](#) tratamiento con corticosteroides, pero se debe administrar un tratamiento adicional con vancomicina oral ²¹⁹ (ver [Sección 5.1.3](#): Consideraciones de enfermedades comunes, infección por *Clostridium difficile* asociada con EII). Se debe considerar la amebiasis en personas con viajes recientes a áreas endémicas, en quienes se debe considerar la adición de metronidazol en espera de microscopía y cultivo de heces.

3.12.2 Predictores de resultados de ASUC

La mayoría de los estudios de factores que predicen colectomía en ASUC analizan a pacientes tratados con esteroides intravenosos ± terapia de rescate y no analizan específicamente los factores después de que se hayan iniciado ciclosporina o infliximab. La albúmina baja es predictiva de colectomía, ^{220 221} con un estudio que mostró que la albúmina en el día 3 del tratamiento con corticosteroides fue el único predictor de colectomía en el análisis multivariable. ²²² Una proporción de PCR / albúmina de 0,85 en el día 3 de esteroides intravenosos también predijo colectomía con una sensibilidad del 70%, especificidad del 76%. ²²³ La sigmoidoscopia flexible realizada con cuidado es segura en ASUC y brinda información importante sobre la gravedad de la enfermedad. ²²⁴ Las lesiones endoscópicas graves (úlceras profundas, pérdida extensa de capas mucosas, úlceras en forma de pozo o grandes erosiones) se han asociado con la falta de respuesta a los corticosteroides ²²⁵ y la colectomía. ²²⁶

²²⁷ Un estudio de 89 pacientes ASUC tratados con corticosteroides por vía intravenosa y / o infliximab o ciclosporina utilizado el UCEIS y mostraron que casi todos los pacientes con un UCEIS puntuación de 7 o más en la terapia de la admisión requerida rescate, ²²⁸ y otro estudio muestra UCEIS es predictivo de necesidad de terapia de rescate y cirugía. ²²⁹

3.12.3 Terapia de rescate con ciclosporina o infliximab para ASUC

Declaración 18. Recomendamos que los pacientes con ASUC que no respondan el día 3, según lo juzgue un sistema de puntuación adecuado, deben ser tratados con terapia de rescate en forma de infliximab o ciclosporina intravenosa para pacientes que no han fallado previamente a la terapia con tiopurina (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad (acuerdo: 97,8%).

Los pacientes que no responden a la terapia con corticosteroides después de 3 días deben ser considerados para terapia o cirugía de "rescate" de segunda línea. Las herramientas de estratificación del riesgo clínico temprano se pueden utilizar para predecir el fracaso de la terapia médica ([tabla 5](#)); a las personas con alto riesgo de fracaso se les debe ofrecer terapia de rescate después de discutirlo con el cirujano colorrectal ([Figura 2](#)).

Cuadro 5

Índices predictivos de fracaso de la terapia con corticosteroides para ASUC

Evaluación en el día 3 de corticoides	Posibilidad de fracaso del tratamiento *		Referencia	
BO > 8 / día o BO 3-8 / día y PCR > 45 mg / L			85%	Travis y col ¹²⁸¹
Frecuencia media de las deposiciones en los días 1 a 3		Total:		Ho et al ¹²⁸²
<4	0			
4-6	1	0-1	11%	
7-9	2	2-3	45%	
> 9	4	≥4	85%	
Dilatación transversa de colon en radiografía de abdomen ≥5,5 cm	4			
Albúmina al ingreso <30 g / L	1			
Número de deposiciones en 24 horas + (0,14 × PCR (mg / L)) > 8			72%	Lindgren et al ¹²⁸³
Relación PCR / albúmina > 0,85 combinada más frecuencia de deposiciones > 3			74%	Gibson y col ²²³

* Definido de forma variable como fracaso de la terapia con esteroides o riesgo de colectomía hospitalaria.

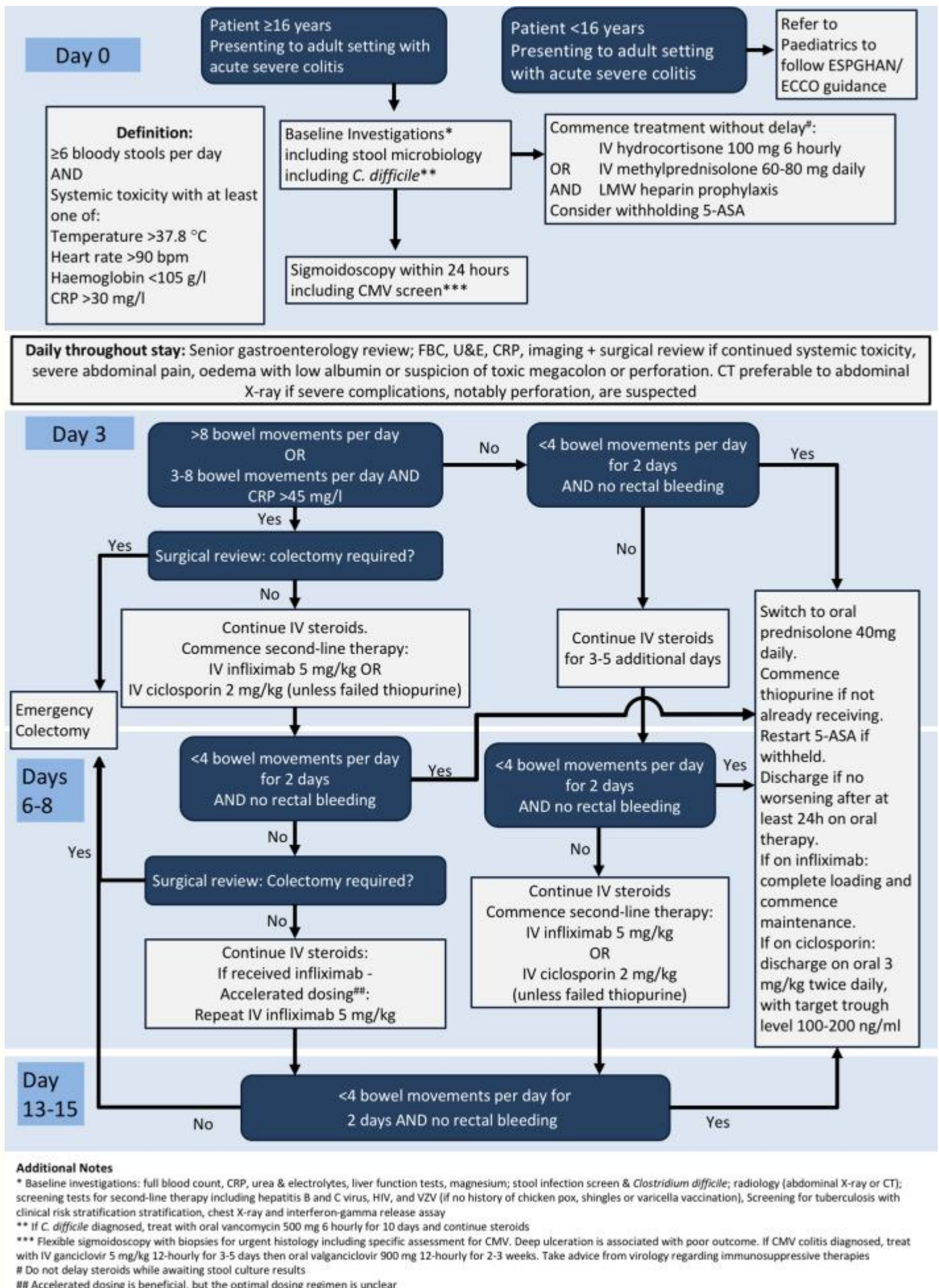


Figura 2. Manejo de la colitis ulcerosa aguda grave.

3.12.4 Ciclosporina en ASUC

Los sorprendentes beneficios de la ciclosporina en ASUC se mostraron en un artículo de 1994.²³⁰ Un ensayo controlado aleatorizado mostró que 2 mg / kg de ciclosporina intravenosa era tan eficaz como 4 mg / kg en ASUC, con tasas de respuesta al día 8 del 83% y 82%, respectivamente, sin diferencias en las tasas de colectomía.²³¹ Las revisiones han demostrado que las tasas de colectomía a corto plazo en pacientes que reciben ciclosporina intravenosa varían del 26% al 47%.^{196 210} La dosis inicial de ciclosporina es de 2 mg / kg / día por vía intravenosa con una concentración mínima de ciclosporina objetivo de 150-250 ng / ml.²³¹ Los respondedores deben convertirse a una dosis oral dos veces la dosis intravenosa y administrarse en dosis divididas dos veces al día con una concentración mínima objetivo de 100-200 ng / ml.²⁰⁰ La ciclosporina oral debe continuarse durante varios meses como terapia puente,²³⁰⁻²³⁴ y los resultados a largo plazo son mucho mejores si se administra terapia de mantenimiento con tiopurina, aumentando del 40% al 66% en un estudio.²³⁵ Aquellos que requieren terapia de rescate con ciclosporina y que ya han fallado en la terapia con tiopurina tienen resultados mucho peores.^{233 236}

Grandes series de casos de terapia con ciclosporina en la CU han informado un perfil de toxicidad significativo, con infecciones graves en el 5% de los pacientes y mortalidad en el 1-3%.^{233 237 238} Los principales acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento con ciclosporina incluyen nefrotoxicidad (6,3%), convulsiones (3,6%), anafilaxia (0,9%) y muerte (1,8%).²³⁸

3.12.5 Infliximab en ASUC

Infliximab también es eficaz en ASUC.^{220 239 240} Los datos de seguimiento a largo plazo del ensayo sueco original²³⁹ que estudió una sola infusión de infliximab mostraron una tasa de colectomía significativamente menor en comparación con los controles (50% frente a 76%; p = 0,01) a los 3 años, sin el uso de mantenimiento de infliximab.²⁴¹ Las contraindicaciones para su uso incluyen tuberculosis latente (TB), sepsis activa, insuficiencia cardíaca congestiva y desmielinización, y se requieren exámenes de detección antes de iniciar el tratamiento. La terapia combinada que usa azatioprina con infliximab tiene un efecto sinérgico, con evidencia de beneficio para elevar los niveles de infliximab y reducir la formación de anticuerpos contra infliximab,²⁴² incluso en pacientes que han fracasado previamente con la monoterapia con tiopurinas. Se debe iniciar la administración de azatioprina o mercaptopurina durante la hospitalización y continuar después del alta. Una vez que los pacientes han respondido bien a la terapia de rescate, las dosis de corticosteroides deben reducirse. Se debe administrar profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* a quienes toman 20 mg de prednisona o más (ver [Sección 5.2.8.6](#): Consideraciones sobre enfermedades comunes, Prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii*).

3.12.6 Comparación de infliximab y ciclosporina en ASUC

Las comparaciones directas entre ciclosporina e infliximab han demostrado una eficacia equivalente. En el ensayo abierto CySIF, 115 pacientes que no habían recibido previamente infliximab y ciclosporina, que tenían una puntuación de Lichtiger > 10 puntos (rango 0-21) y una colitis refractaria a al menos 5 días de esteroides intravenosos, fueron aleatorizados en una proporción de 1: 1. recibir ciclosporina intravenosa (2 mg / kg por día durante 1 semana seguido de fármaco oral hasta el día 98) o infliximab (5 mg / kg los días 0, 14 y 42).²⁴³ En ambos grupos, la azatioprina se inició el día 7 en pacientes con respuesta clínica. El criterio de valoración principal fue el fracaso del tratamiento definido por la ausencia de una respuesta clínica en el día 7, una recaída entre el día 7 y el día 98, ausencia de remisión sin esteroides en el día 98, un evento adverso grave que llevó a la interrupción del tratamiento, colectomía o muerte. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el fracaso del tratamiento en pacientes que recibieron ciclosporina (60%) e infliximab (54%). Nueve (16%) pacientes en el grupo de ciclosporina y 14 (25%) en el grupo de infliximab tuvieron eventos adversos graves, que tampoco fueron estadísticamente diferentes. En ambos grupos se alcanzaron tasas de cicatrización de la mucosa (47% de ciclosporina, 45% de infliximab) y de colectomía (17% de ciclosporina, 21% de infliximab) similares.²⁴⁴

El ensayo CONSTRUCT fue un ensayo pragmático aleatorizado de etiqueta abierta en 270 pacientes, que fueron asignados aleatoriamente (1: 1) para recibir infliximab (infusión intravenosa de 5 mg / kg administrada durante 2 horas al inicio del estudio y nuevamente a las 2 semanas y 6 semanas después). la primera perfusión) o ciclosporina (2 mg / kg al día mediante perfusión continua durante un máximo de 7 días seguido de comprimidos dos veces al día que administran 5,5 mg / kg al día durante 12 semanas). El resultado primario fue la supervivencia ajustada por calidad; el área bajo la curva de puntuaciones del Cuestionario de colitis ulcerosa y de Crohn completado por los participantes al inicio del estudio, a los 3 meses y a los 6 meses, luego cada 6 meses desde 1 año a 3 años.²⁰⁰ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para el criterio de valoración principal y el criterio de valoración secundario de las tasas de colectomía, el tiempo hasta la colectomía, los eventos adversos graves o la muerte. Las tasas de colectomía fueron del 29% para infliximab y del 30% para la ciclosporina a los 3 meses, y del 35% y el 45% respectivamente al año, sin diferencias significativas entre los tratamientos.²⁰⁰ Sin embargo, el tratamiento con infliximab se asoció con un mayor coste de tratamiento en comparación con ciclosporina.

Un metanálisis de ensayos controlados aleatorios de infliximab y ciclosporina no muestra diferencias en la respuesta hasta 1 año.²⁴⁵ En el registro español ENEIDA, donde los pacientes con ASUC que no respondían a esteroides fueron tratados con ciclosporina (la mayoría de los cuales recibieron terapia de mantenimiento con azatioprina), la tasa de colectomía a los 5 años fue del 25,4%. Para aquellos tratados con infliximab, ya sea con infusiones repetidas continuas, terapia de combinación con azatioprina o azatioprina sola, la tasa de colectomía a los 5 años fue similar al 26,2%.²³⁴

La mortalidad de los ensayos con infliximab es comparable a los datos sobre ciclosporina (0-2%).^{196 210 234} El riesgo más significativo tanto para el infliximab como para la ciclosporina se relaciona con aquellos que toman cualquiera de estos medicamentos combinados con corticosteroides en dosis altas que fracasan en el tratamiento médico y pasan a una colectomía

con deterioro de la condición física (anemia, hipoalbuminemia y edema) donde las complicaciones quirúrgicas son una preocupación importante (consulte la [Sección 3.12.9](#): Colitis ulcerosa, cirugía para CU aguda grave).

La ciclosporina y el infliximab son igualmente eficaces en ASUC. Infliximab, sin embargo, es más simple de usar y, por lo tanto, se usa mucho más ahora. Aunque el infliximab era más caro, el uso de biosimilares está reduciendo los costos.

3.12.7 Terapia secuencial (infliximab y ciclosporina) en ASUC refractaria

La terapia secuencial con infliximab y ciclosporina puede asociarse con una inmunosupresión profunda y potencialmente presenta riesgos de reacciones adversas e infecciones graves y no se recomienda, ^{246 247} aunque una revisión reciente sugirió que los riesgos no eran excesivos (sobre la base de datos de baja calidad). ²⁴⁸ En el registro ENEIDA, la terapia secuencial se definió como el tratamiento con el segundo agente (ciclosporina o infliximab) dentro de los 3 meses posteriores al ataque de ASUC refractario a los esteroides, y se usó en el 10% de aquellos con resultados a largo plazo disponibles. ²³⁴ La mediana del tiempo entre tratamientos fue de 24 días (IC del 95%: 2,5 a 75,0) y mostró una seguridad comparable a la del uso de una sola terapia de rescate. El mayor riesgo de este enfoque es retrasar la cirugía en un paciente cuya condición física se está deteriorando.

3.12.8 Régimen de inducción acelerada de infliximab en ASUC

Declaración 19. Sugerimos que los pacientes tratados con infliximab para ASUC que no hayan respondido suficientemente a una dosis de 5 mg / kg 3-5 días después de la primera infusión deben ser tratados con un régimen de inducción acelerada después de la revisión quirúrgica colorrectal para determinar si se requiere colectomía de emergencia (GRADO: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

Estudios recientes han demostrado una asociación entre niveles séricos más altos de anti-TNF y mejores resultados. ²⁴⁹ Un análisis post hoc de los ensayos clínicos ACT 1 y 2 señaló que los pacientes en el cuartil más bajo de concentración sérica de infliximab tenían menos probabilidades de lograr una respuesta clínica, remisión y curación de la mucosa, independientemente de la dosis aleatorizada (5 mg / kg o 10 mg / kg). ²⁵⁰

Varios factores, incluida una alta carga de TNF en ASUC, la degradación proteolítica de anti-TNF asociada con un mayor aclaramiento del fármaco y pérdidas fecales por aumento de la permeabilidad intestinal debido a una inflamación grave, apoyan la necesidad de optimizar la dosis de infliximab en la fase aguda. ²⁵¹ En un estudio reciente, se demostró que los niveles de fármaco anti-TNF en suero y tejido no inflamado estaban relacionados, pero los niveles de fármaco en suero y tejido no se asociaron en tejido inflamado. ²⁵² Esto sugiere que los niveles elevados de citocinas en las mucosas durante la inflamación actúan como un "sumidero" para el fármaco y, por tanto, puede ser necesario un nivel sérico más alto del fármaco para neutralizar el TNF tisular. En otro estudio, una PCR basal alta (> 50 mg / L) y una albúmina sérica baja (<35 g / L), como sustitutos de la inflamación grave y la colitis extensa, se correlacionaron independientemente con concentraciones más bajas de infliximab desde la semana 0 a la 6. ²⁵³

Hay más evidencia de beneficio con la dosificación acelerada de infliximab en ASUC. Tres dosis de infliximab acelerado a 5 mg / kg, administradas durante una mediana de 24 días a pacientes resistentes a los esteroides, demostraron una tasa de colectomía del 6,7% en comparación con el 40% en una cohorte retrospectiva (inducción estándar de 5 mg / kg a 0, 2 y 6 semanas). ²⁵⁴ Para aquellos que completaron la terapia de inducción, las tasas de colectomía durante el seguimiento fueron similares (seguimiento medio de 2,4 años para la dosificación estándar y 1,6 años para el régimen de dosificación acelerada). Una revisión reciente sugirió que la intensificación de la dosis puede beneficiar a la mitad de los pacientes con ASUC tratados con infliximab, con estudios de casos y controles que muestran que 1-2 infusiones adicionales en las primeras 3 semanas pueden reducir drásticamente las tasas de colectomía. ²⁵¹

Los pacientes tratados con infliximab que no responden lo suficiente a una dosis de 5 mg / kg después de 3-5 días pueden ser tratados con una infusión repetida temprana, particularmente en aquellos con albúmina baja (por debajo de 35 g / L). Algunos médicos utilizan una dosis inicial de 10 mg / kg como terapia de rescate, pero aún no hay datos suficientes para demostrar el valor de esto en comparación con una dosis de 5 mg / kg. ²⁵⁵ El momento y la dosis óptimos (5 mg / kg o 10 mg / kg) aún no están claros. La dosificación acelerada solo debe administrarse después de la revisión quirúrgica colorrectal, con el acuerdo de que no se requiere colectomía de manera inminente (ver [Figura 2](#)). Se requieren más estudios para evaluar el uso de niveles de fármacos y biomarcadores para determinar la dosificación personalizada para los pacientes.

3.12.9 Colectomía para ASUC

Recomendación de buena práctica 2. En la colitis ulcerosa aguda grave, la demora en la cirugía se asocia con un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, lo que obliga a la derivación temprana y la participación directa de equipos especializados en cirugía colorrectal y atención de estómagos (Acuerdo: 100%).

Los resultados de ASUC se revolucionaron con el uso de corticosteroides y la introducción de la cirugía oportuna en aquellos que no habían respondido. La mortalidad se desplomó del 24% a <1% en los estudios de referencia. ^{102 256} A pesar de la terapia de rescate, un número significativo de pacientes todavía van a cirugía en la situación aguda. Aunque el metanálisis no ha mostrado evidencia de que el infliximab aumente las complicaciones posoperatorias en la CU, ²⁵⁷ una serie reciente ha demostrado que los resultados de la cirugía han sido peores desde la introducción de los biológicos. ²⁵⁸ Una posible explicación de esta discrepancia sería que, en el caso de ASUC, el uso de biológicos como terapia de rescate después del fracaso de los corticosteroides crea un retraso en la cirugía. Aunque las complicaciones tromboembólicas son un riesgo significativo, ²⁵⁹ un estudio reciente no mostró una diferencia entre los que iban a cirugía después de solo esteroides y los que recibían esteroides y "terapia de rescate" antes

de la colectomía. Sin embargo, ambos grupos habían estado hospitalizados durante mucho tiempo antes de la cirugía (10 frente a 12 días). ²⁶⁰

Declaración 20. Recomendamos que los pacientes con ASUC que no hayan respondido dentro de los 7 días de la terapia de rescate con infliximab o ciclosporina, o aquellos con deterioro o complicaciones antes de ese momento (incluyendo megacolon tóxico, hemorragia severa o perforación) requieran colectomía subtotal e ileostomía, con preservación del recto (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,4%).

Por lo tanto, la toma de decisiones oportuna es importante para evitar retrasos o prolongación de la terapia médica, ya que aquellos que fracasan en la terapia médica y se someten a colectomía tienen tasas más altas de complicaciones posoperatorias después de una cirugía tardía. ¹⁰⁵ El ingreso prolongado antes de la cirugía fue el único predictor significativo de complicaciones posoperatorias en otro estudio. ²⁶¹ En un estudio de EE. UU., se utilizó como comparador la mortalidad en aquellos que se sometieron a colectomía dentro de los 3 días posteriores al ingreso. ²⁶² Para aquellos con colectomía de hasta 6 días, las OR ajustadas para la muerte posoperatoria fueron 2,12 (IC del 95%: 1,13 a 3,97) y 2,89 (IC del 95%: 1,41 a 5,91) para la colectomía hasta 11 días.

La participación del equipo multidisciplinario con gastroenterólogo, cirujano colorrectal y terapeuta de estoma permite un mejor manejo. ^{196 263} La [intervención](#) quirúrgica en una etapa temprana ayuda a los pacientes a comprender que la colectomía es una opción de tratamiento importante y no un resultado que deba evitarse a toda costa. La rápida toma de decisiones conjunta es fundamental para evitar retrasos innecesarios ([Figura 2](#)).

3.13 Manejo quirúrgico en CU

3.13.1 Colectomía de urgencia por CU

La cirugía en ASUC está indicada cuando la enfermedad es médicamente resistente, hay efectos secundarios intolerables de la medicación o cuando hay una hemorragia potencialmente mortal, megacolon tóxico o perforación. ²⁶⁴ El megacolon tóxico es una complicación devastadora de la colitis grave, caracterizada por distensión radiográfica del colon, a menudo con fiebre, taquicardia, leucocitosis de neutrófilos y anemia.

En este contexto, la operación de elección es una colectomía subtotal e ileostomía terminal con muñón rectal largo. ^{259 265} ²⁶⁶ Esto podría realizarse por vía laparoscópica o abierta de acuerdo con la experiencia local, aunque es probable que un abordaje laparoscópico resulte en una estadía más corta y un menor riesgo de complicaciones infecciosas. ²⁶⁷⁻²⁶⁹

Se debe tener cuidado para evitar fugas del muñón rectosigmoideo, ya sea por formación de fístula mucosa, ubicando la parte superior del remanente en el tejido subcutáneo de la pared abdominal, o cerrando el muñón pero dejando un catéter transanal en el postoperatorio inicial para prevenir muñón 'reventado', sin evidencia clara de la técnica preferida. ²⁶⁹ Si el paciente desea considerar el restablecimiento de la continuidad intestinal con una proctectomía y bolsa ileoanal, esto no debe realizarse en el contexto agudo, dado el riesgo significativo de complicaciones en un paciente que probablemente esté clínicamente enfermo, hipoalbuminémico y con medicación inmunosupresora. El momento de la cirugía del reservorio debe ser una decisión individualizada con aportes multidisciplinarios, con un mínimo de 3 meses y preferiblemente 6 meses desde la colectomía subtotal inicial para que las adherencias puedan manejarse de manera segura y el paciente tenga tiempo para recuperarse en general del procedimiento inicial. Un estudio de cohorte de población de Suecia mostró que el tiempo medio hasta la cirugía reconstructiva posterior es de casi 12 meses. ²⁷⁰ En el momento de la cirugía de la bolsa ileoanal, una ileostomía de asa de cobertura temporal reducirá la tasa de fuga anastomótica clínica, así como las secuelas sépticas de una fuga, pero puede omitirse en circunstancias óptimas. ²⁶⁹ Una fuga anastomótica posterior de una anastomosis anal-bolsa ileal no desfuncionada generalmente requeriría desfuncionalización.

3.13.2 Resultados después de colectomía por CU

Declaración 21. Sugerimos que se ofrezca la resección quirúrgica del colon y el recto en la colitis ulcerosa a los pacientes que tengan síntomas activos crónicos a pesar de la terapia médica óptima. La reconstrucción de la bolsa ileoanal o la ileostomía terminal proporcionan una calidad de vida igualmente buena y son una cuestión de elección del paciente (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 94,4%).

La proctocolectomía seguida de anastomosis anal de la bolsa ileal (IPAA) está bien establecida como una opción de tratamiento para la CU. Varias series de casos han demostrado buenos resultados en términos de calidad de vida, y la mayoría de los pacientes indicaron que volverían a realizar el mismo procedimiento. ²⁷¹⁻²⁷⁴ En una de las series más grandes, el 95% de los pacientes informaron resultados funcionales y de calidad de vida buenos o excelentes durante un período de seguimiento de hasta 10 años. ²⁷³ Un estudio adicional no mostró deterioro en el resultado funcional durante 10 años o más. ²⁷⁵ La comparación con los tratamientos médicos es difícil debido a que no hay datos comparativos publicados y, en ausencia de asignación al azar, habría sesgo de selección. La comparación de IPAA con ileostomía final sugiere que ambos están asociados con una calidad de vida equivalente, y la decisión debe ser una cuestión de elección del paciente después de una explicación detallada y asesoramiento. Los resultados funcionales son igualmente buenos después de la cirugía de bolsa asistida por laparoscopia. ²⁷⁶

Declaración 22. Sugerimos que la cirugía de reservorio se realice en centros de referencia especializados de alto volumen (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo 97,4%).

La cirugía de la bolsa ileoanal no es actualmente un servicio centralizado en el Reino Unido. Sin embargo, los datos del Reino Unido sugieren que los centros de gran volumen (más de 100 procedimientos entre 1996 y 2008) tuvieron tasas de falla de la bolsa más bajas. ²⁷⁷ En este estudio, los centros de gran volumen tuvieron una tasa de falla de la bolsa de 5.2%, similar a la tasa de 5.3% informada por la Clínica Cleveland (5.3%) en los EE. UU. ²⁷³ Un estudio posterior mostró que existe una curva de aprendizaje significativa para la cirugía de la bolsa, y la mejora de los resultados depende del número de procedimientos realizados tanto para los alumnos como para el personal superior. ²⁷⁸ Asimismo, existe evidencia de que el manejo de las fugas después del procedimiento de IPAA mejora con el aumento de la experiencia y da como resultado mejores tasas de recuperación de la bolsa. ²⁷⁹

3.13.3 Cirugía en pacientes con CUCI con colangitis esclerosante primaria

Recomendación de buena práctica 3. Los pacientes sometidos a colectomía que tienen coexistencia de colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria deben ser advertidos de que existe un mayor riesgo de reservoritis, para informar la toma de decisiones sobre la formación de la bolsa ileoanal o ileostomía permanente (Acuerdo: 100%).

Si bien la aparición de complicaciones después de la cirugía IPAA en pacientes con CU coexistente y colangitis esclerosante primaria (CEP) es alta, el riesgo de falla de la bolsa es bajo. La complicación más común a corto y largo plazo es la reservoritis, con reservoritis aguda, aguda recurrente y crónica que ocurren con frecuencia. La serie más grande publicada de 100 pacientes con CU y CEP coexistentes con IPAA seguido durante una mediana de 5,9 años, informa tasas de complicaciones a los 30 días del 39% y tasas generales de pouchitis del 64%. ²⁸⁰ La escisión de la bolsa solo fue necesaria en el 3% de los pacientes de esta serie. Otras series más pequeñas presentan datos similares con tasas altas de reservoritis, aunque no está claro si la tasa es mayor que en la cohorte de CU sin CEP, y los datos son contradictorios. ²⁸¹⁻²⁸³ Para los pacientes con CEP con CU que se someten a un trasplante de hígado, los resultados del injerto son mejores para aquellos que tienen una ileostomía terminal después de una colectomía en comparación con la colectomía y la IPAA. ²⁸⁴ La pérdida del injerto se asoció principalmente con trombosis de la arteria hepática y estenosis biliares. El riesgo asociado con IPAA no depende del momento de la colectomía en relación con el trasplante de hígado. A los pacientes se les puede ofrecer formación de bolsas si tienen CEP siempre que comprendan las posibles implicaciones.

3.13.4 Fertilidad y parto después de la proctocolectomía restauradora

Recomendación de buena práctica 4. Para las mujeres que requieren colectomía subtotal e ileostomía de emergencia, las decisiones con respecto a la proctectomía y la reconstrucción de la bolsa ileoanal deben discutirse debido al potencial de deterioro de la fertilidad. Las decisiones deben ser personalizadas, incluyendo el uso de técnicas laparoscópicas y la opción de retrasar hasta después de la finalización de la familia (Acuerdo: 100%).

Cualquier cirugía pélvica conlleva un riesgo para la fertilidad. Si bien existe evidencia de que el tratamiento médico de la CU no afecta la fertilidad femenina, ²⁸⁵ una revisión sistemática retrospectiva y un metanálisis de las tasas de fertilidad 1 año después de la cirugía IPAA abierta mostraron un 63% de infertilidad con un riesgo relativo de 3,91 asociado con la cirugía, ²⁸⁶ corroborando un metanálisis anterior que muestra una tasa de infertilidad del 15% para la CU tratada médicamente y del 48% después de la IPAA. ²⁸⁷ El tiempo hasta la concepción es más largo después de la cirugía, con una necesidad más frecuente de fertilización in vitro y una mayor incidencia de cesáreas. ²⁸⁸ Es probable que la cicatrización de las trompas de Falopio en relación con el procedimiento sea la causa de la infertilidad. ²⁸⁶ En pacientes femeninas seleccionadas sin proctitis, puede ser preferible la colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal (IRA), ya que esto no afecta la fertilidad, ²⁸⁹ aunque este procedimiento no es adecuado para todas y el riesgo a largo plazo de malignidad rectal sigue siendo después de IRA. Existe evidencia de que la cicatrización pélvica se reduce mucho cuando la IPAA se realiza por vía laparoscópica. ²⁹⁰ De acuerdo con esto, el tiempo hasta el primer embarazo espontáneo después de la IPAA es más corto en las que se someten a cirugía laparoscópica en comparación con los procedimientos abiertos. ²⁹¹ En un estudio retrospectivo basado en un cuestionario que comparó la fertilidad en 15 mujeres después de la IPAA laparoscópica con la de un grupo de control sometido a apendicectomía, se demostró infertilidad en el 27%, lo que no fue diferente al grupo de control, ²⁹² lo que sugiere que la proctocolectomía restauradora laparoscópica puede ser la opción preferida para las pacientes en edad reproductiva.

3.14 Bolsas y pouchitis

3.14.1 Evaluación de nuevos síntomas después de IPAA

Recomendación de buenas prácticas 5. Los pacientes con síntomas continuos después de la cirugía de bolsa deben someterse a una resonancia magnética pélvica, un cultivo de heces y un ensayo de *Clostridium difficile*. Se debe realizar una poucoscopia para evaluar la bolsa, el íleon pre-bolsa y la mucosa en la zona de transición anal (Concordancia: 100%).

Hasta el 50% de los pacientes desarrollarán pouchitis en algún momento después de la IPAA (hasta un 40% en el primer año). Los síntomas típicos de la pouchitis incluyen aumento de la frecuencia intestinal, urgencia, infiltración o incontinencia nocturna, malestar pélvico y calambres abdominales (tabla 6). ²⁹³ El diagnóstico se basa en la presencia de síntomas junto con la apariencia endoscópica y la histología para descartar otras afecciones. Los pacientes que desarrollan síntomas pueden no tener pouchitis: las complicaciones posquirúrgicas deben considerarse especialmente durante el primer año después de la cirugía. ²⁹⁴ Esto puede deberse al desarrollo de una fístula, sepsis pélvica y problemas anatómicos relacionados con la construcción de la bolsa (por ejemplo, manguitos largos con efectos de válvula de aleteo o causas mecánicas de un mal vaciado de la bolsa). Un estudio en 68 pacientes con reservoritis idiopática primaria refractaria o dependiente de antibióticos, que se habían sometido tanto a una poucoscopia como a una resonancia magnética pélvica, mostró que el 38% tenía sepsis crónica

peri-reservorio. Aquellos con sepsis tenían más a menudo inflamación en la bolsa superior solamente, y aunque algunos tenían una colección que podía drenarse radiológicamente, los resultados fueron pobres y la mayoría permaneció con antibióticos a largo plazo y casi un tercio tuvo un estoma disfuncional o escisión de la bolsa. ²⁹³ En los pacientes con reservoritis crónica, el 20%-30% tienen causas secundarias de sus síntomas, que incluyen infección por CMV, *Candida*, *Clostridium difficile*, ²⁹⁵ isquemia, trastorno autoinmune o daño por radioterapia, quimioterapia o fármacos antiinflamatorios no esteroideos. ^{180 296} Una proporción puede tener enfermedad de Crohn, con una frecuencia informada que varía entre el 3,6% y el 13%. ²⁹⁷

Tabla 6

Índice de actividad de la enfermedad de pouchitis ¹²⁸⁴

Variable	Puntuación
Clínico	
Frecuencia de las deposiciones (diaria)	0-2 (0 = frecuencia postoperatoria habitual, 1 = 1-2 deposiciones más que la frecuencia posoperatoria, 2 => 3 deposiciones más que la frecuencia postoperatoria)
Sangrado rectal	0-1 (0 = ausente / raro, 1 = presente a diario)
Urgencia / calambres abdominales	0-2 (0 = ausente, 1 = ocasional, 2 = habitual)
Fiebre (> 37,8 ° C / 100,5 ° F)	0-1 (0 = ausente, 1 = presente)
Inflamación endoscópica	Un punto por cada uno de: edema, granularidad, friabilidad, pérdida del patrón vascular, exudado mucoso, ulceración)
Histología	
Infiltración de leucocitos polimorfonucleares	1-3 (1 = leve, 2 = moderado + abscesos de criptas, 3 = graves + abscesos de criptas)
Ulceración media por campo de bajo aumento	1 a 3 (1 = <25%, 2 = 25 a 50%, 3 => 50% de ulceración)

Pouchitis, puntuación total ≥ 7 puntos; Remisión, puntuación ≤ 2 con subpuntuación endoscópica ≤ 1 .

La endoscopia es la principal herramienta en el diagnóstico y diagnóstico diferencial de la pouchitis. Las puntuaciones clínicas más utilizadas para la evaluación de pouchitis son el índice de actividad de la enfermedad de pouchitis (basado en síntomas, endoscopia e histología (tabla 6) y el índice de actividad de la enfermedad de pouchitis modificada más simple (solo síntomas y endoscopia). ^{298 299} En ambos, la endoscopia es clave. La pocoscopia se puede realizar mejor con un gastroscopio en vista de la flexibilidad y el calibre más pequeño de este en comparación con un colonoscopio, y un examen digital agrega información valiosa. En el momento de la pocoscopia es importante evaluar el íleon pre-bolsa, así como la bolsa en sí, el manguito rectal y la zona de transición anal (para buscar cuffitis). Se deben buscar cambios morfológicos de edema, pérdida del patrón vascular, eritema, hemorragia, erosiones / ulceraciones. Las úlceras en el asa aferente pueden indicar la enfermedad de Crohn o el uso de AINE. La inflamación en la mitad de la bolsa con una marcada demarcación a lo largo de la línea de sutura puede sugerir isquemia. Las úlceras en la línea de grapas con mucosa de la bolsa normal en otros lugares son comunes y no sugieren pouchitis. ^{296 300} Otras investigaciones incluyen resonancia magnética pélvica para descartar colecciones, fístulas o anomalías anatómicas; cultivos de heces y toxina de *C. difficile* y serología celíaca.

3.14.2 Tratamiento de la pouchitis aguda

Declaración 23. Recomendamos que un ciclo de 2 semanas de ciprofloxacina o metronidazol sea el tratamiento de primera línea de la pouchitis aguda (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad). Sugerimos que la ciprofloxacina se tolera mejor y puede ser más eficaz que el metronidazol (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 97,2%).

La terapia con antibióticos es el tratamiento estándar para la pouchitis aguda, ³⁰¹ con datos de observación que demuestran que el 96% de los pacientes tienen una respuesta sintomática a los antibióticos. ³⁰² Hay muy poca evidencia que compare diferentes antibióticos. Sin embargo, un pequeño estudio de 16 pacientes demostró que la ciprofloxacina era superior al metronidazol en el tratamiento de la pouchitis aguda. ³⁰³ El ciprofloxacino se tolera mejor con menos efectos adversos que el metronidazol y, por lo tanto, puede considerarse un tratamiento de primera línea para la pouchitis aguda. ³⁰⁴

Hay un ensayo de probióticos en la prevención primaria de la pouchitis. Cuarenta pacientes fueron asignados al azar a una mezcla probiótica específica que contenía ocho cepas bacterianas o placebo. ³⁰⁵ El diez por ciento del grupo tratado con probióticos desarrolló pouchitis en un año en comparación con el 40% del grupo tratado con placebo. Un estudio retrospectivo no controlado informó profilaxis primaria con 2 g de sulfasalazina. A una mediana de 68 meses, se produjo pouchitis en el 15% con sulfasalazina, en comparación con el 64,5% que no recibió el fármaco. ³⁰⁶

Hay más estudios que examinan la prevención secundaria de la pouchitis. Dos ensayos muestran beneficios para una mezcla de probióticos de ocho cepas bacterianas administradas después de un ciclo de antibióticos de un mes para pacientes con reservoritis crónica recidivante. ^{307 308} Un estudio abierto de una mezcla de probióticos en 28 pacientes sin síntomas (el 36% tenía pouchitis previa pero ninguno tenía síntomas al ingresar al estudio) diseñado para evaluar los cambios inmunológicos en la bolsa, mostró una mejora progresiva en las puntuaciones de PDAI durante 1 año y expansión de células T reguladoras de la

mucosa, en comparación con pacientes sin tratamiento. ³⁰⁹ Un pequeño estudio de *Lactobacillus rhamnosus* GG durante 3 meses (en pacientes con pouchitis previa y con inflamación de la bolsa endoscópica, pero sin síntomas) no mostró ningún beneficio. ³¹⁰ La calidad general de los ensayos en estos estudios fue baja y sería útil realizar ensayos adicionales para aclarar el tratamiento. ^{304 311} Se puede recomendar la terapia con probióticos para la prevención de reservoritis recidivante, pero no hay evidencia suficiente para recomendar probióticos profilácticos primarios después de la cirugía de reservorio, o incluso si se debe administrar a aquellos con mayor riesgo de reservoritis, como aquellos con preoperatorio extra. -Manifestaciones intestinales, colangitis esclerosante primaria o títulos elevados de p-ANCA. ^{312 313} Estudios recientes han demostrado que las alteraciones en la microbiota bacteriana precolectomía son predictivas de pouchitis posterior, con aumentos en *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides vulgatus*, *Clostridium perfringens* y ausencia de Géneros *Lachnospiraceae* (*Blautia* y *Roseburia*) y esto puede informar futuras estrategias de tratamiento. ³¹⁴ Un pequeño estudio abierto de trasplante microbiano fecal (FMT) (tratamiento único mediante sonda nasogástrica) en 10 pacientes con reservoritis crónica no mostró un beneficio clínico evidente. ³¹⁵

El FMT se puede utilizar para tratar la infección por *Clostridium difficile* en el contexto de la colitis ulcerosa cuando los antibióticos de primera línea son ineficaces. ³¹⁶ Actualmente no hay lugar para el FMT en el tratamiento de la EII a menos que se complique por una infección por *C. difficile* fuera del contexto de los ensayos clínicos.

Los pacientes con IPAA suelen utilizar fármacos antidiarreicos para reducir la frecuencia intestinal. No hay evidencia de beneficio en el tratamiento de la pouchitis, aunque a menudo se continúa. Se requieren más pruebas para respaldar esta práctica común.

3.14.3 Tratamiento de la pouchitis crónica

Declaración 24. Sugerimos que la pouchitis crónica se pueda tratar con una combinación de antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol, tinidazol, rifaximina), budesonida oral o beclometasona oral (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 85,7%).

La reservoritis crónica o reservoritis crónica refractaria se define cuando los pacientes con reservoritis permanecen sintomáticos a pesar del tratamiento de 4 semanas con antibióticos. Los pacientes que no responden a 2 semanas de un antibiótico, o que recaen rápidamente después de suspenderlo, pueden ser tratados con una combinación de antibióticos durante 4 semanas. Se ha demostrado que la ciprofloxacina más rifaximina y ciprofloxacina más tinidazol son eficaces en ensayos controlados aleatorios. ³⁰¹ También se ha demostrado que la budesonida oral 9 mg y el dipropionato de beclometasona oral 10 mg diarios durante 8 semanas son eficaces, ^{317 318} y si los síntomas empeoran al suspender el tratamiento, se deben considerar los biológicos en lugar de continuar con los esteroides a largo plazo. Algunos pacientes dependientes de antibióticos pueden requerir terapia antibiótica rotatoria a largo plazo, y las pruebas de sensibilidad a coliformes pueden ayudar a elegir los agentes apropiados. ³¹⁹ Los pacientes con ileítis pre-reservorio (que ocurre en el 6% de los pacientes con reservoritis) representan un grupo de alto riesgo de reservoritis crónica refractaria y se debe considerar la posibilidad de una escalada temprana a la terapia inmunomoduladora. ³²⁰

3.14.4 Tratamiento con biológicos en pouchitis crónica refractaria

Declaración 25. La reservoritis crónica refractaria que no responde a antibióticos o corticosteroides de acción local debe reevaluarse para considerar otros factores y, si se excluyen, sugerimos que se les ofrezcan productos biológicos a los pacientes (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 90,9%).

Los pacientes que desarrollan reservoritis crónica resistente al tratamiento deben ser reevaluados para excluir otras causas (ver arriba). Una revisión sistemática reciente con metaanálisis de la literatura sobre el uso de la terapia anti-TNF para pacientes con reservoritis crónica refractaria ha mostrado un beneficio moderado a bueno en ocho series de casos para la terapia con infliximab y adalimumab con una tasa de remisión combinada del 53%. ³⁰¹ Un informe preliminar de un pequeño ensayo aleatorizado doble ciego de adalimumab para la pouchitis crónica refractaria mostró que seis pacientes con adalimumab mejoraron todos, y solo dos de siete con placebo mejoraron. El estudio fue demasiado pequeño para tener significación estadística. ³²¹ Una serie de 20 pacientes con pouchitis crónica dependiente de antibióticos o refractaria mostró beneficio con el tratamiento con vedolizumab. Evaluados a las 14 semanas, los puntajes de PDAI y Oresland mejoraron con 17/19 pacientes capaces de suspender la terapia con antibióticos. ³²² Un pequeño estudio abierto de 10 pacientes que usaron enemas de tacrolimus (0,08 mg / kg) mostró respuesta en nueve y remisión en siete. ³²³

3.14.5 Seguimiento de pacientes con bolsa

Recomendación de buena práctica 6. Los pacientes con bolsa ileoanal deben tener un seguimiento especializado a largo plazo cuando haya suficiente experiencia para tratar las complicaciones y recopilar datos de resultados a largo plazo. Debe estar disponible un acceso rápido para el diagnóstico y tratamiento de la reservoritis sospechada (Acuerdo: 100%).

Los pacientes con colitis ulcerosa que se han sometido a anastomosis del reservorio ileoanal representan un pequeño grupo de pacientes que se han sometido a un procedimiento especializado con una probabilidad del 5% al 10% de fracaso a largo plazo y riesgo significativo de complicaciones, ³²⁴ de los cuales la pouchitis es la más frecuente. Una clínica de bolsa mejora la satisfacción del paciente, ³²⁵ y facilita la recopilación de datos con fines de auditoría e investigación. La participación en un registro nacional de valijas es invaluable para este propósito. ³²⁶

3.14.6 Vigilancia de valija

Declaración 26. La proctocolectomía restaurativa con IPAA no elimina por completo el riesgo de neoplasia. Sugerimos que a los pacientes con factores de alto riesgo se les pueda ofrecer una poucoscopia de vigilancia, aunque no está claro con qué frecuencia se debe realizar. Los pacientes de bajo riesgo no requieren vigilancia (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 94,4%)

El riesgo de neoplasia en bolsas es extremadamente pequeño, con un riesgo de cáncer inferior al 0,02% a los 20 años. ^{327 328} El cáncer puede surgir después de la cirugía de la bolsa dentro del manguito rectal, dentro de la propia bolsa o surgir de la piel (carcinoma de células escamosas). ³²⁹ El riesgo de neoplasia asociada al reservorio es elevado en pacientes con un diagnóstico de cáncer asociado a EII, ³³⁰ antecedentes familiares de cáncer colorrectal, cambios ileales tipo C (reservoritis grave rápidamente después de la formación del reservorio, con atrofia de las vellosidades moderada a severa), rectal retenido durante mucho tiempo manguito y colangitis esclerosante primaria. ³³¹ Aunque controvertido, la mayoría de los comentaristas recomiendan la poucoscopia anual para estos grupos de pacientes de alto riesgo. ^{332 333} Las indicaciones para la vigilancia del reservorio en la población asintomática sin los factores de riesgo anteriores son inciertas, ³²⁸ aunque los hallazgos endoscópicos anormales no son infrecuentes. ^{334 335} La decisión en este grupo de bajo riesgo de no realizar vigilancia a menos que sea sintomático, o bien cada 5 años, debe discutirse con el paciente y documentarse. Los exámenes deben ser realizados por un endoscopista experimentado.

4 enfermedad de Crohn

4.1 Diagnóstico, clasificación y evaluación

La enfermedad de Crohn es una enfermedad gastrointestinal inflamatoria crónica compleja con una edad variable de aparición, localización y comportamiento de la enfermedad. No existe una definición única unificadora de la enfermedad de Crohn y, a menudo, se necesita una combinación de modalidades de investigación para confirmar el diagnóstico. El marco más aceptado para realizar un diagnóstico se remonta a casi 30 años. ³³⁶ Los factores incluyen una historia clínica y un examen adecuados, ileocolonoscopia, imágenes del intestino delgado, análisis de sangre e histología. Las biopsias de mucosas de procedimientos endoscópicos o muestras de resección quirúrgica muestran inflamación focal o irregular (en lugar de difusa) y / o distorsión de las criptas. Los segmentos discontinuos de la enfermedad ("lesiones saltadas"), la afectación ileal y la inflamación granulomatosa son más sugestivos de enfermedad de Crohn, al igual que una tendencia a empeorar la inflamación en el colon proximal. ¹⁴

A veces, distinguir entre la enfermedad de Crohn y la CU puede resultar complicado; La CU parcialmente tratada puede mostrar parches de inflamación, la ileítis por retrolavado ocurre en la CU y los granulomas solo ocurren en aproximadamente la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn. Los granulomas criptolíticos pueden ocurrir en CU, inflamación diverticular y todas las formas de colitis y son muy inespecíficos. A los patólogos les resulta más fácil distinguir entre la EII y la no EII que separar la enfermedad de Crohn de la CU, y el diagnóstico se beneficia enormemente de la discusión en una reunión del equipo multidisciplinario con médicos y patólogos presentes. ¹⁴ Los estudios han demostrado que aproximadamente el 3% de los pacientes con CU se reclasificarán como colitis de Crohn y, a la inversa, un pequeño número (0,6-3%) se reclasificará como CU después de un diagnóstico inicial de enfermedad de Crohn. ^{19 21} Hay una cohorte separada que no se puede asignar como enfermedad de Crohn ni CU, por lo que se etiquetan como EII sin clasificar.

4.1.1 Clasificación fenotípica

La clasificación de Montreal ²⁹ se utiliza ampliamente para clasificar las características fenotípicas clave de los pacientes con enfermedad de Crohn. ²² Con el fin de capturar el cambio en la ubicación y el comportamiento de la enfermedad a lo largo del tiempo, y el retraso del crecimiento en el fenotipo de la EII pediátrica, se desarrolló la clasificación de París como una modificación de Montreal (tabla 7). ^{23 337 338} El uso de estos sistemas de clasificación en la práctica clínica es útil para asegurar una adecuada toma de decisiones en cuanto a cirugía, tratamiento médico y vigilancia. Montreal y París definen la extensión de la enfermedad de acuerdo con las características endoscópicas o macroscópicas. Con un énfasis creciente en la curación de la mucosa como objetivo terapéutico, es importante señalar que la evidencia histológica de inflamación puede ser más extensa que las características macroscópicas. Esto se ha demostrado en estudios pediátricos, donde la inclusión de inflamación histológica aumenta los clasificados con afectación ileal del 49% al 71,3%, los clasificados con enfermedad de París L3 aumentan en un 10%, los de París L3 + L4a en un 24% y los de París Enfermedad L4 en un 27%. ³³⁹⁻³⁴¹ Un enfoque adicional para clasificar la enfermedad se relaciona con la definición de enfermedad temprana: hay evidencia de que el tratamiento temprano con biológicos es más efectivo y un consenso internacional ha propuesto una Definición de París para la enfermedad de Crohn temprana, definida como la duración de la enfermedad de 18 meses o menos después del diagnóstico sin antecedentes exposición a inmunomoduladores y / o biológicos. ³³⁷

Tabla 7

Clasificación de Montreal y París en la enfermedad de Crohn

	Montreal ²⁹		París ²³	
Edad al diagnóstico (años)	A1	<17	A1a	<10
			A1b	10-17
	A2	17-40	A2	17-40

	Montreal ²⁹		París ²³	
	A3	> 40	A3	> 40
Ubicación*	L1	Ileal terminal ± enfermedad cecal limitada	L1	1/3 íleon distal ± enfermedad cecal limitada
	L2	Colónico	L2	Colónico
	L3	Ileocolónico	L3	Ileocolónico
	L4	Enfermedad superior aislada †	L4a	Enfermedad superior proximal al ligamento de Treitz †
			L4b	Enfermedad superior distal al ligamento de Treitz y proximal a distal 1/3 íleon †
Comportamiento	B1	No estenosante, no penetrante	B1	No estenosante, no penetrante
	B2	Estricto	B2	Estricto
	B3	Penetrante	B3	Penetrante
			B2B3	Enfermedad tanto penetrante como estenosis, ya sea en el mismo momento o en diferentes momentos
	PAGS	Modificador de la enfermedad perianal ‡	PAGS	Modificador de la enfermedad perianal ‡
Crecimiento			G ₀	Sin evidencia de retraso en el crecimiento
			G ₁	Retraso del crecimiento

B2: Estenosis definida como la ocurrencia de un estrechamiento luminal constante demostrado por examen radiológico, endoscópico o quirúrgico combinado con dilatación preestenótica y / o signos o síntomas obstructivos pero sin evidencia de enfermedad penetrante.

B3: Enfermedad penetrante: definida como la aparición de perforación intestinal, fístulas intraabdominales, masas inflamatorias y / o abscesos en cualquier momento del curso de la enfermedad, y no secundarias a complicaciones intraabdominales postoperatorias (excluye fístulas perianales o rectovaginales aisladas).).

* Definido como extensión endoscópica o macroscópica.

† Enfermedad superior en la clasificación de Montreal describe la enfermedad proximal al íleon terminal. Tanto en Montreal como en París: L4 y L4a / b pueden coexistir con L1, L2, L3.

‡ Abscesos, úlceras o fístulas perianales (pero no papilomas cutáneos ni fisuras).

4.1.2 Actividad clínica y endoscópica de la enfermedad

El índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CAI) ³⁴² se ha utilizado en el pasado en ensayos clínicos, ³⁴³ pero tiene una serie de limitaciones, incluidos los parámetros utilizados para definir la remisión (CAI <150), y el diseño de ensayo contemporáneo ya no favorece el uso de CAI. ³⁴⁴ En la práctica clínica, el CAI es engorroso de calcular, requiere datos del diario de los pacientes, se pondera hacia la diarrea (que a menudo es causada por factores distintos de la inflamación), no se puede utilizar en pacientes con estomas y no está validado para su uso después de la cirugía. Por el contrario, el índice de Harvey Bradshaw (HBI) es simple de calcular y medir, y menos susceptible a factores de confusión que se basan únicamente en parámetros clínicos, pero está muy ponderado por la diarrea. ³⁴⁵ A menudo se utiliza una puntuación HBI ≤ 4 para definir la remisión clínica. También es valioso monitorear las medidas de resultado informadas por el paciente (PROM), lo que refleja el impacto general de la enfermedad en el individuo. ³⁴⁶ IBD-Control PROM es una medida de 8 ítems confiable y fácil de usar que se correlaciona bien con otras medidas de calidad de vida ³⁴⁷ y debe usarse para monitorear la perspectiva de los pacientes sobre su enfermedad. Cabe señalar que ni las medidas de HBI ni PROM se correlacionan bien con los marcadores objetivos de inflamación en la enfermedad de Crohn, ³⁴⁸ ya que los factores subjetivos, incluido el estado psicológico, tienen un impacto significativo en el bienestar informado por el paciente. Por tanto, estas medidas son complementarias a las medidas objetivas de la actividad de la enfermedad obtenidas mediante endoscopia, imagenología y medidas sustitutivas, incluida la calprotectina fecal. Las medidas más objetivas del impacto de la enfermedad, incluido el índice de Lemann ³⁴⁹ y las puntuaciones de inflamación endoscópica, son más útiles como objetivos de tratamiento en ensayos clínicos, ³⁵⁰ y pueden impulsar la toma de decisiones terapéuticas en la práctica clínica.

Hay una serie de sistemas de puntuación endoscópica que se utilizan con regularidad en los ensayos clínicos ^{351 352}, aunque los dos más comúnmente utilizados son el índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn (CDEIS) ³⁵³ y la puntuación de actividad endoscópica simplificada para la enfermedad de Crohn (SES-CD; [mesa 8](#)). ³⁵⁴ Si bien el CDEIS es complejo de calcular, el SES-CD es una puntuación endoscópica simple, reproducible y confiable. ^{355 356} Ambos se utilizan para evaluar la curación completa de la mucosa como punto final en los ensayos clínicos. Aunque no se utiliza mucho en la práctica clínica habitual, el SES-CD sistematiza el registro de características en cada segmento del colon. Las puntuaciones de actividad de resonancia magnética validadas se utilizan cada vez más como puntos finales adjuntos en los ensayos clínicos. ^{357 358} Los

Rutgeerts puntuación ([tabla 9](#)) se utiliza específicamente para evaluar la enfermedad recurrente en el íleon neo-terminal después de la cirugía. [359](#)

Tabla 8

Puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn (SES-CD) [354](#)

			Íleon	Colon derecho	Colon transverso	Colon izquierdo	Recto	Total
Tamaño de las úlceras (diámetro)	Ausente	0						
	Úlceras aftosas, 0,1 a 0,5 cm	1						
	Grandes úlceras, 0,5 a 2 cm	2						
	Úlceras muy grandes, > 2 cm	3						
Superficie ulcerada	Ninguna	0						
	<10% del segmento	1						
	10-30% del segmento	2						
	> 30% del segmento	3						
Superficie afectada	Ninguna	0						
	<50% del segmento	1						
	50–75% del segmento	2						
	> 75% del segmento	3						
Presencia de estrechamientos	Ninguna	0						
	Único, transitable por alcance	1						
	Múltiple, transitable por alcance	2						
	Estenosis no pasable, franca	3						
						Total SES-CD=		

Cuadro 9

Evaluación endoscópica de la recurrencia posoperatoria de la enfermedad de Crohn en la anastomosis ileocólica: puntuación de Rutgeerts [359](#)

Remisión endoscópica	i0: sin lesiones en íleon neo-terminal
	i1: ≤5 úlceras aftosas
Recurrencia endoscópica	i2: > 5 úlceras aftosas con mucosa intermedia normal, áreas de salto de lesiones más grandes confinadas a anastomosis ileocolónica
	i3: ileítis aftosa difusa con mucosa difusamente inflamada
	i4: Inflamación difusa con grandes úlceras, nódulos y / o estenosis.

En la práctica clínica, existe evidencia de que la intensificación y la desescalada del tratamiento impulsadas por marcadores objetivos de inflamación que son sustitutos de la endoscopia (PCR, calprotectina fecal), así como las variables clínicas, pueden resultar en mejores resultados endoscópicos y de calidad de vida, al menos a corto plazo. [360361](#) (El ensayo CALM se analiza con más [detalle](#) en la sección Uso de calprotectina fecal para informar cambios en la terapia [5.5.1.2](#)). Parece probable que esto se traduzca en un beneficio a largo plazo, pero todavía no existe un objetivo de tratamiento ampliamente aceptado en la enfermedad de Crohn. A medida que se disponga de terapias más seguras y potentes, puede ser apropiado y factible utilizar dianas basadas en estas medidas objetivas en la práctica habitual, además de los síntomas clínicos, para garantizar un control eficaz de la enfermedad a largo plazo. La elección de la medida sustituta (como la calprotectina fecal), la endoscopia, las imágenes transversales o combinaciones de estas a intervalos puede diferir entre los pacientes, según la distribución de la enfermedad, la gravedad y sus preferencias personales.

4.1.3 Pruebas de diagnóstico

Recomendación de buena práctica 7. La enfermedad de Crohn sospechada debe investigarse con ileocolonoscopia, incluidas biopsias de colon e íleon segmentarias (para buscar enfermedad microscópica); y con imágenes para evaluar la ubicación y extensión de la enfermedad del intestino delgado (acuerdo: 97,8%).

La ileocolonoscopia con biopsia se establece como la investigación de primera línea para la sospecha de enfermedad de Crohn. La ileoscopia con histología de biopsia es superior para establecer el diagnóstico de enfermedad de Crohn ileal leve; sin

embargo, la intubación del íleon terminal no siempre es posible y hasta 20% de los pacientes tienen enfermedad aislada del intestino delgado proximal más allá del alcance de una ileocolonoscopia incluso completa. Por ejemplo, de una cohorte de 150 pacientes con enfermedad de Crohn, 36 tenían una enfermedad activa del intestino delgado diagnosticada mediante enterografía por TC después de una ileocolonoscopia normal. ³⁶² La ileoscopia y las imágenes radiológicas son complementarias en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn ileal. ^{363 364} Se deben realizar estudios de imagen específicos del intestino delgado para complementar la ileocolonoscopia en todos los pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn y aquellos con una colitis no clasificada en la ileocolonoscopia. Las muestras de biopsia de mucosa son esenciales para una evaluación macroscópica y microscópica completa del colon y el íleon distal. ^{9 365}

Declaración 27. Sugerimos que los pacientes adultos con enfermedad de Crohn no requieran habitualmente una endoscopia gastrointestinal superior como parte de la evaluación diagnóstica a menos que tengan síntomas gastrointestinales superiores (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 91,1%).

La enfermedad de Crohn en el tracto gastrointestinal superior tiene una prevalencia de hasta 13% en algunos estudios, ³⁶⁶ y 16% en un estudio más reciente de 119 pacientes. ³⁶⁷ Cuando se encuentra, generalmente se acompaña de enfermedad ileal o colónica. ³⁶⁸ Se ha sugerido que la endoscopia digestiva alta puede ayudar a diferenciar entre CU y enfermedad de Crohn en pacientes con una colitis no clasificada. Los cambios de gastritis focales se producen, sin embargo, en la Universidad de California, así como la enfermedad de Crohn, ³⁶⁹ y así gastroscopia no puede ser útil. Si hay vómitos, dispepsia u otros síntomas del tracto gastrointestinal superior, está indicada la endoscopia del tracto gastrointestinal superior, pero no de forma rutinaria en adultos con enfermedad de Crohn sospechada o comprobada.

4.1.3.1 *Imágenes transversales: TC, RM y ecografía del intestino delgado*

Declaración 28. Sugerimos que las imágenes transversales, específicamente la resonancia magnética, la tomografía computarizada y la ecografía, han reemplazado en gran medida a las técnicas convencionales de medicina fluoroscópica y nuclear con bario y tienen la ventaja de evaluar tanto la enfermedad luminal como la extraluminal. Se debe hacer énfasis en la enterografía por RM y la ecografía, ya que no exponen a los pacientes a radiaciones ionizantes (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Concordancia: 97,9%).

Las técnicas fluoroscópicas de bario luminal han sido el pilar de las imágenes radiológicas durante muchos años y tienen una precisión diagnóstica razonable para la enfermedad de Crohn. ³⁷⁰ En gran parte, han sido reemplazados por técnicas de imágenes transversales que también proporcionan información sobre la pared intestinal y los tejidos blandos extraentéricos y, por lo tanto, pueden clasificar mejor el fenotipo y el comportamiento de la enfermedad. Es necesario distender el intestino antes de la TC o la RMN utilizando agentes de contraste intraluminal, ³⁷¹ con pocos datos que apoyen las técnicas de enteroclis invasión sobre la enterografía estándar, ³⁷² que es mejor tolerado por los pacientes. La ecografía se puede realizar sin o con distensión intestinal utilizando agentes de contraste orales. Varios metanálisis no muestran diferencias consistentes en la precisión para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn entre la enterografía por TC (CTE), la enterografía por RM (MRE) o la ecografía del intestino delgado (SBUS), ^{373–377} con sensibilidad y especificidad en la región del 85–95%. Sin embargo, un ensayo multicéntrico reciente en el Reino Unido de 284 pacientes con enfermedad de Crohn recidivante recién diagnosticada o sospechada mostró que la ERM tenía una mayor sensibilidad para la extensión de la enfermedad del intestino delgado (presencia y ubicación) en comparación con SBUS (80% frente a 70% respectivamente). ³⁷⁸ MRE también tuvo mayor especificidad que SBUS (95% vs 81% respectivamente), aunque SBUS tuvo sensibilidad superior a MRE para la presencia de enfermedad colónica en pacientes recién diagnosticados (67% vs 47% respectivamente). La precisión diagnóstica de abscesos, fístulas y estenosis también es en gran medida equivalente entre las técnicas. ³⁷⁶

4.1.3.2 *Detección de enfermedad activa*

En general, se informa que la precisión para detectar pacientes con enfermedad activa es superior al 85%, ^{376 379} aunque los datos que respaldan el SBUS son actualmente menos consistentes que los de la enterografía por TC y la ERM ³⁸⁰ y los datos de ensayos multicéntricos sugieren que la ERM es significativamente más sensible que el SBUS para detectar pequeños activos enfermedad intestinal (96% vs 90% respectivamente). ³⁷⁸ Los signos radiológicos de la actividad de la enfermedad incluyen aumentos en el grosor y vascularización de la pared intestinal, realce de contraste, señal de imagen ponderada en T2 y difusión (para MRE) e identificación de ulceración y complicaciones extraluminales agudas. ³⁷⁶ Se han desarrollado puntuaciones de actividad de la enfermedad validadas y reproducibles para la ERM. ^{358 381} La ecografía del intestino delgado con contraste intravenoso parece prometedora ³⁸², pero aún no hay datos suficientes para recomendar el uso de primera línea.

4.1.3.3 *Investigación de estenosis*

Declaración 29. Sugerimos que, si bien no hay pruebas claras de superioridad diagnóstica de una modalidad de imagenología transversal sobre otra para el diagnóstico de estenosis, se debe hacer hincapié en las técnicas que no exponen a los pacientes a la radiación ionizante. Para las estenosis colónicas o anastomóticas, se debe realizar una endoscopia y una biopsia para evaluar y excluir el cáncer, siempre que la estenosis sea accesible y la endoscopia se considere segura (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 100%).

Los datos que respaldan el uso de imágenes para cuantificar la fibrosis son limitados ³⁸³ y el tema se encuentra bajo investigación activa, con nuevas secuencias de transferencia de magnetización de resonancia magnética, ³⁸⁴ realce retardado del contraste, ³⁸⁵ ultrasonido mejorado con contraste ³⁸⁶ y elastografía por ultrasonido ³⁸⁷ todos prometedores. La detección ecográfica de las estenosis puede mejorarse mediante contraste oral. ³⁷⁷

En comparación con una población de la misma edad, los pacientes con enfermedad de Crohn tienen una incidencia de cáncer colorrectal de 2 a 3 veces mayor, mientras que el riesgo de malignidad del intestino delgado aumenta entre 18 y 27 veces. ³⁸⁸ ³⁸⁹ Hasta el 3,5% de las estenosis de la enfermedad de Crohn pueden complicarse con displasia o malignidad ³⁹⁰ por lo que se debe realizar una biopsia endoscópica de las estenosis accesibles para lograr un diagnóstico patológico.

4.1.3.4 Exposición a la radiación

Las imágenes de diagnóstico, en particular la tomografía computarizada, pueden exponer a los pacientes con enfermedad de Crohn a dosis de radiación ionizante que pueden aumentar significativamente el riesgo de cáncer de por vida. ³⁹¹⁻³⁹³ Este riesgo es particularmente importante para los niños y los jóvenes. ³⁹⁴ pacientes con enfermedad de Crohn tienen más del doble de exposición a la radiación en comparación con los pacientes con CU. ³⁹⁵ Un estudio de 409 pacientes de un hospital terciario mostró que el 15,5% tenía una dosis de exposición acumulada superior a 75 mSv ³⁹² (se considera que esta dosis aumenta el riesgo de mortalidad por cáncer en un 7,3%). Los factores asociados con la exposición excesiva a la radiación de diagnóstico incluyeron la edad menor de 17 años en el momento del diagnóstico, la ubicación de la enfermedad gastrointestinal superior, la enfermedad penetrante, la necesidad de corticosteroides intravenosos y más de una operación quirúrgica por enfermedad de Crohn. Aunque ahora son posibles reducciones significativas de la dosis con las técnicas emergentes de reconstrucción de imágenes de TC, ^{396 397} la ERM y la ecografía del intestino delgado generalmente se prefieren a la TC para limitar la exposición del paciente a la radiación ionizante.

4.1.3.5 Cápsula endoscópica

Declaración 30. Sugerimos que la cápsula endoscópica tiene una mayor sensibilidad para la enfermedad de Crohn de la mucosa del intestino delgado que las técnicas de imagenología radiológica y, por lo general, se puede realizar cuando todavía se sospecha enfermedad inflamatoria del intestino delgado a pesar de las imágenes transversales normales o equívocas. Los cambios menores encontrados en la cápsula endoscópica pueden ser insuficientes por sí solos para diagnosticar la enfermedad de Crohn, particularmente con el uso reciente de AINE (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo 90,9%).

La cápsula endoscópica proporciona imágenes endoluminales de alta resolución del intestino delgado, es menos invasiva que las técnicas endoscópicas convencionales y suele ser bien tolerada por los pacientes. ³⁹⁸ Aunque los datos de ensayos aleatorizados recientes sugieren que una preparación líquida clara puede ser suficiente, superando marginalmente a la preparación intestinal activa, a ³⁹⁹ pacientes se les suele administrar preparación intestinal. ⁴⁰⁰ Una reciente revisión técnica de expertos europeos que evalúa los datos de metanálisis disponibles recomienda el uso de la preparación intestinal PEG para mejorar la visualización, pero señala evidencia no concluyente sobre el impacto de la preparación en las tasas de finalización y el rendimiento del diagnóstico. ⁴⁰¹ La misma revisión técnica también recomienda el uso de un agente antiespumante antes de la ingestión de la cápsula para mejorar la visualización. ⁴⁰¹

La evaluación de la precisión diagnóstica de la cápsula endoscópica se ve obstaculizada por la falta de un estándar de referencia y, en cambio, muchos estudios informan el 'rendimiento diagnóstico'. En este sentido, los datos del metanálisis sugieren que el rendimiento diagnóstico de la cápsula endoscópica en la sospecha de enfermedad de Crohn es significativamente mayor que la fluoroscopia con bario (52% frente al 16%), la enterografía por TC (68% frente al 21%) y la ileocolonoscopia (47% frente al 25%). ³⁸¹ En la enfermedad de Crohn establecida fue significativamente mayor que la enteroscopia de empuje (66% frente al 9%), la fluoroscopia con bario (71% frente al 36%) y la enterografía por TC (71% frente al 39%). ⁴⁰² Los datos sugieren que la cápsula endoscópica es superior a la ERM en la detección de inflamación del intestino delgado en la enfermedad de Crohn, en particular para las lesiones proximales o superficiales del intestino delgado, ³⁷⁰ aunque un metaanálisis reciente no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el rendimiento diagnóstico entre la ERM y la cápsula endoscópica. ³⁷⁰

La utilidad del rendimiento diagnóstico como un sustituto de la precisión diagnóstica ha sido criticada ⁴⁰³ con una especificidad para la cápsula endoscópica informada como del 53% en un estudio, utilizando un paradigma estándar de referencia de consenso. ⁴⁰⁴ Las anomalías menores de la mucosa que se encuentran en la cápsula endoscópica pueden observarse en individuos normales, particularmente en aquellos que han estado usando AINE, ^{398 405} y aunque se están desarrollando criterios de diagnóstico validados para el diagnóstico de la cápsula endoscópica de la enfermedad de Crohn, actualmente no tienen un uso clínico generalizado. ^{398 405}

Por tanto, el uso de la cápsula endoscópica debe restringirse a aquellos con una alta sospecha clínica de enfermedad de Crohn (cuadro clínico sugestivo y aumento de la calprotectina fecal) y abstinencia de la ingestión de AINE durante al menos 1 mes, ⁴⁰⁵ cuando las imágenes transversales hayan sido normales o equívocas.

Declaración 31. El riesgo de retención de cápsulas es bajo en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn sin síntomas que sugieran estenosis. Sin embargo, cuando se presentan síntomas obstructivos, o en enfermedad de Crohn estenosis conocida donde está indicada la cápsula endoscópica, sugerimos que la cápsula de permeabilidad debe preceder a la cápsula endoscópica (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 93,5%).

El tamaño y la rigidez de las cápsulas que se utilizan para la cápsula endoscópica significan que se pueden retener dentro del intestino delgado, por lo general en casos de estenosis. El riesgo de retención de la cápsula es menor en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn que en aquellos con enfermedad establecida. En un metaanálisis de 2017, el riesgo de retención de cápsulas en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn (nueve estudios, 968 pacientes) fue del 3,6% (IC del 95%: 1,7% a 8,6%), aunque hubo una heterogeneidad considerable entre los estudios incluidos. ⁴⁰⁶ En la enfermedad de Crohn establecida

(11 estudios, 558 pacientes), el riesgo de retención de la cápsula fue del 8,2% (IC del 95%: 6% a 11%).⁴⁰⁶ La retención después del paso exitoso de la cápsula de permeabilidad o la exclusión de las estenosis mediante imágenes transversales fue del 2,7% (IC del 95%: 1,1 a 6,4). Los datos comparativos sobre las imágenes transversales y la cápsula de permeabilidad son limitados.⁴⁰¹ Cuando la cápsula endoscópica está indicada en pacientes con enfermedad de Crohn con estenosis conocida o en aquellos con sospecha de estenosis, incluidos pacientes que presentan dolor o distensión abdominal, náuseas o vómitos, o antecedentes de resección del intestino delgado, exposición a radiación abdominal / pélvica o uso crónico de AINE, Se sugiere el uso de la cápsula de permeabilidad anterior.^{401 405 407}

4.1.3.6 Enteroscopia asistida por balón

La endoscopia asistida por dispositivo, como la enteroscopia asistida por balón, puede visualizar la mucosa del intestino delgado más allá del alcance de la ileocolonoscopy, lo que permite una biopsia de tejido para la evaluación histológica. El rendimiento diagnóstico puede ser similar al de la cápsula endoscópica, con una revisión sistemática reciente que informa un rendimiento del 63,4% (IC del 95%: 42% a 82,3%) en la enfermedad de Crohn conocida o sospechada,⁴⁰⁸ con probablemente mayor sensibilidad que la ERM.⁴⁰⁹ Sin embargo, los procedimientos son costosos, invasivos, requieren sedación profunda o anestesia general, y no están exentos de riesgos. Un metaanálisis reciente⁴¹⁰ informó una tasa de perforación del 0,15% (IC del 95%: 0,05% a 0,45%) para la enteroscopia diagnóstica asistida por balón, y una tasa global de complicaciones mayores (incluida la perforación y hemorragia) del 0,72% (IC del 95%: 0,56% a 0,90%). ha sido informado.⁴⁰⁸ Dada la alta precisión diagnóstica de las pruebas alternativas menos invasivas, en particular las imágenes transversales y la cápsula endoscópica, las técnicas de diagnóstico asistidas por dispositivos deben reservarse para pacientes con alta sospecha clínica de enfermedad de Crohn a pesar de la ileocolonoscopy negativa, que tienen sospechas pero no diagnósticos cruzados. imágenes seccionales o cápsula endoscópica, particularmente si los hallazgos alterarían la estrategia terapéutica, o en pacientes en los que un diagnóstico histológico firme alteraría el tratamiento.⁴⁰⁵ La enteroscopia asistida por dispositivo tiene un papel en la enfermedad de Crohn establecida donde se necesita una intervención terapéutica, como la dilatación de la estenosis.⁴¹¹

4.2 Inducción de la remisión en la enfermedad ileocolónica leve a moderada

4.2.1 Budesonida en la enfermedad de Crohn ileocecal

Declaración 32. Recomendamos que la enfermedad de Crohn ileocecal leve a moderada se pueda tratar con budesonida de liberación ileal 9 mg una vez al día durante 8 semanas para inducir la remisión (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

En un ensayo aleatorizado doble ciego, la budesonida de liberación ileal 9 mg una vez al día durante 8 semanas fue tan eficaz como la prednisolona (40 mg diarios disminuyendo a 5 mg a las 8 semanas) para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn ileocecal leve a moderada. con una eficacia del tratamiento (puntuación CDAI <150) del 51% con budesonida a las 8 semanas en comparación con el 52,5% de la prednisolona,⁴¹² y significativamente menos efectos secundarios. Múltiples metaanálisis también han demostrado la eficacia de la budesonida 9 mg / día sobre el placebo para inducir la remisión.⁴¹³⁻⁴¹⁵ Una dosis de 9 mg una vez al día es tan eficaz como 3 mg tres veces al día.⁴¹⁶ En el contexto de una enfermedad más grave (CDAI > 300), la budesonida es inferior a la prednisolona (RR 0,52; IC del 95%: 0,28 a 0,95).⁴¹⁴ Cuando se ha logrado la remisión, la budesonida debe reducirse gradualmente durante 1 a 2 semanas.

4.2.2 Corticosteroides en la enfermedad de Crohn colónica

Declaración 33. Recomendamos que la colitis de Crohn activa se pueda tratar con un ciclo de corticosteroides sistémicos de 8 semanas para inducir la remisión (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

En la enfermedad de Crohn colónica leve, moderada y grave, los corticosteroides sistémicos como la prednisolona son eficaces para inducir la remisión.⁴¹⁷⁻⁴¹⁹ A menudo se utiliza una dosis inicial de 40 mg que se *reduce* gradualmente en 5 mg por semana, pero debe adaptarse a la gravedad de la enfermedad y la tolerancia del paciente. La budesonida de liberación ileal tiene beneficios en la enfermedad de Crohn que afecta al colon proximal,⁴¹² pero no hay evidencia de beneficio en la inflamación del colon más distal. En la actualidad, no hay ensayos de budesonida-MMX de liberación colónica en la enfermedad de Crohn.

4.2.3 Terapia nutricional

Declaración 34. Sugerimos que la nutrición enteral exclusiva (NEE) se puede utilizar para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada en los que se desea evitar los corticosteroides y en aquellos que están motivados a adherirse estrictamente a la NEE durante un máximo de 8 semanas (GRADE : recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 86,4%).

Declaración 35. Recomendamos que los alimentos poliméricos sean tan efectivos como los alimentos elementales o semi-elementales en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y mejoren la adherencia (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 86,7%).

4.2.3.1 Nutrición enteral exclusiva (A)

El metaanálisis ha demostrado que la NEE es tan eficaz como los corticosteroides para inducir la remisión en el 73% de los pacientes pediátricos por intención de tratar⁴²⁰ pero no en los adultos.⁴²¹ En pediatría, se considera la primera opción de tratamiento para inducir la remisión de la enfermedad,⁴²⁰ y tiene un valor agregado en el sentido de que no solo mejora el estado nutricional sino que también beneficia el crecimiento. En los adultos, aunque los estudios han sido pequeños y con poco

poder estadístico, parece haber un mensaje consistente de que, donde se tolera, la NEE puede ser eficaz para inducir la remisión [422-425](#) incluso en presencia de complicaciones. [426](#) Existe una creciente evidencia de que la NEE puede alterar el microbioma, con diferencias en aquellos que tienen una respuesta a largo plazo. [427](#)

En el [recuadro 3](#) se muestran consejos sobre el uso de EEN. En la práctica, EEN no se usa con frecuencia en poblaciones adultas. Según se informa, esto se debe a la falta de evidencia de alta calidad para su uso [428](#) y al acceso limitado a la experiencia dietética dentro de un equipo multidisciplinario (MDT) de EII. [429](#) Cuando se considere apropiado evitar los corticosteroides y los pacientes estén motivados para probar alternativas dietéticas, se debe considerar la NEE con el apoyo dietético adecuado. [421429](#)
[430](#)

Recuadro 3

Guía práctica de nutrición enteral exclusiva (NEE) para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn

- Aconseje a los pacientes sobre los riesgos y beneficios de todas las opciones de tratamiento disponibles, incluida la EEN.
- EEN se proporciona como una dieta líquida prescrita excluyendo todos los alimentos y bebidas excepto el agua sin gas. Algunas unidades permiten una ingesta opcional limitada más allá de esto, pero hay poca evidencia que respalde qué alimentos o bebidas se pueden agregar sin afectar la eficacia. Permitir el saborizante Crusha (ahora sin azúcar), Fox's Glacier Mints, 7-Up que contienen azúcar y café negro.
- Las dietas con proteínas enteras, péptidos o elementales son igualmente eficaces, pero las dietas con proteínas enteras son más apetitosas y es más probable que se toleren.
- EEN es nutricionalmente completo con todos los micronutrientes y oligoelementos relevantes.
- La palatabilidad y tolerancia limitadas son a menudo razones de fracaso, por lo que el estímulo de todo el MDT es importante para el éxito. Esto se logra mejor con una vía de MDT formalizada para la gestión de EEN y puntos de contacto específicos para evaluar el progreso.
- Un régimen de inicio, que aumente el volumen diario prescrito gradualmente durante unos días mientras se reduce la ingesta de alimentos, es importante para desarrollar la tolerancia y prevenir el riesgo de realimentación, especialmente en pacientes en los que la ingesta dietética ha sido subóptima de antemano o la pérdida de peso ha sido significativa.
- La sangre para el síndrome de realimentación incluye urea y electrolitos (para potasio), fosfato y magnesio, y debe controlarse diariamente mientras la ingesta de calorías aumenta al máximo en pacientes en riesgo.
- Un régimen objetivo estándar debe basarse en los requisitos de energía: 25-30 kcal / kg / día y proteínas: 1 g / kg / día. Se pueden usar regímenes no estándar cuando el síndrome de realimentación sea un riesgo (con menos calorías) o cuando se requiera una nutrición de recuperación.
- Una vez que se alcanza el régimen objetivo, la NEE debe continuarse durante 6 a 8 semanas para inducir la curación de la mucosa.
- Una vez que se establece la NEE, la gran mayoría de los pacientes pueden continuar con sus actividades diarias habituales.
- La mayoría de los pacientes adultos pueden tolerar la NEE por vía oral, sin embargo, es posible que se requiera alimentación nasogástrica si no se pueden alcanzar los volúmenes objetivo por vía oral o cuando la tolerancia de la alimentación es limitada con bolos.
- El seguimiento regular por correo electrónico o por teléfono ayudará a mantener la adherencia.

MDT, equipo multidisciplinar.

Diez días de NEE pueden lograr un alivio sintomático; sin embargo, la curación de la mucosa tarda más, hasta 8 semanas. [431-433](#) Se necesitan más investigaciones para identificar la duración óptima, pero se considera que el mínimo de 4-6 semanas de EEN. [429](#) [434](#)

Los NEE administrados como dietas elementales no son apetitosos, por lo tanto, se crearon piensos poliméricos (proteína completa) y semielementales (péptidos) para superar esta barrera y se ha demostrado que son tan eficaces como las dietas elementales. [435](#) EEN se puede tomar por vía oral en la mayoría de los pacientes, sin embargo, la vía nasogástrica puede considerarse como una alternativa cuando sea apropiado. [436](#) Una revisión Cochrane no mostró diferencias en los resultados entre los alimentos elementales y no elementales, pero la calidad de la evidencia fue muy baja. [421](#)

4.2.3.2 Dietas de eliminación

Hay mucho interés en que se utilicen dietas de eliminación para inducir o mantener la remisión de la enfermedad. Después de un curso de EEN, los pacientes pueden no estar seguros de qué alimentos deben volver a agregar a su dieta primero. Se desarrolló una dieta baja en grasas, fibra y exclusión (LOFFLEX) para proporcionar una intervención dietética durante 2 a 4

semanas basada en una pequeña cantidad de alimentos que es poco probable que desencadenen síntomas (una dieta de exclusión) seguida de una reintroducción gradual de alimentos con un nuevo alimento cada Pocos días. Se ha demostrado que la dieta LOFFLEX mantiene la remisión de la enfermedad en el 56% de los pacientes a los 2 años, ⁴³⁷pero no se usa ampliamente. Otro estudio en pediatría utilizó una dieta de reintroducción rápida de alimentos de 3 días en comparación con un plan de reintroducción de alimentos de 5 semanas y mostró tasas de recaída similares de casi el 50% de los pacientes a los 12 meses, lo que indica que los alimentos pueden reintroducirse más rápido de lo que tradicionalmente se pensaba. ⁴³⁸ Se ha propuesto una variedad de otras dietas en este contexto, pero carecen del respaldo de evidencia de alta calidad. ⁴²⁸ El estudio sobre el tratamiento de la enfermedad de Crohn con alimentación (CD-TREAT) del que se informó recientemente exploró la posibilidad de replicar la EEN con alimentos sólidos. ⁴³⁹ Tanto la EEN como la dieta experimental lograron efectos microbiológicos similares en voluntarios sanos y ratas, así como también mejoraron las puntuaciones histopatológicas de ileítis en ratas HLA-B27. Además, el mismo artículo informó sobre un estudio no ciego de cinco niños con enfermedad de Crohn recidivante en el que la dieta experimental logró una remisión de 3/5 y una respuesta de 4/5 mediante el CDAI pediátrico ponderado. ⁴³⁹ Ésta es un área que requiere más investigación antes de que pueda considerarse una terapia estándar.

4.2.4 Terapia con antibióticos

Los ensayos de terapia con antibióticos en la enfermedad de Crohn han estudiado una amplia gama de agentes antimicrobianos. Si bien un metanálisis demostró la eficacia de estos ensayos combinados sobre el placebo (RR para la actividad continua de la enfermedad 0,85 (IC del 95%: 0,73 a 0,99), $p = 0,03$), ⁴⁴⁰ había tal heterogeneidad en los agentes y los regímenes de dosificación utilizados que lo hace difícil sacar conclusiones significativas.

También debe tenerse en cuenta el riesgo de efectos adversos, especialmente con ciclos prolongados o repetidos. En este sentido, la rifaximina (un antibiótico oral no absorbido), en una formulación de liberación intestinal prolongada, ha demostrado ser eficaz en un estudio de amplio rango de dosis, aunque en una dosis más alta que la empleada habitualmente (800 mg BD). Sin embargo, no hubo respuesta a la dosis, con una diferencia numérica pero no estadística con respecto al placebo para la dosis de 400 mg de BD y 1200 mg de BD. ^{441 442} La rifaximina no tiene licencia para esta indicación.

En un ensayo aleatorio ciego en 73 pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica, azitromicina 75 mg / kg 5 días a la semana durante 4 semanas, luego metronidazol 20 mg / kg / día durante otras 4 semanas, en comparación con metronidazol solo durante 8 semanas, mostró una remisión. tasa de 66% para azitromicina / metronidazol y 39% para metronidazol ($p = 0,025$), aunque las tasas de respuesta fueron similares. En 12 pacientes que fracasaron con metronidazol, el 83% logró la remisión con azitromicina de etiqueta abierta. ⁴⁴³ Existe un interés de investigación continuo en la terapia con antibióticos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, pero en la actualidad los antibióticos solo deben usarse en pacientes con enfermedad complicada por infección (abscesos, sobrecrecimiento bacteriano, *Clostridium difficile*) o enfermedad fistulizante perianal. En general, la eficacia de los antibióticos como terapia de inducción en la enfermedad de Crohn leve-moderada sigue sin demostrarse.

El papel de *Mycobacterium avium* subespecies *paratuberculosis* (MAP) se ha debatido durante muchos años. Un ensayo aleatorizado controlado con placebo de 2 años de tratamiento con claritromicina, rifabutina y clofazimina en 213 pacientes con enfermedad de Crohn activa, con un año adicional de seguimiento, mostró un beneficio temprano de los antibióticos, pero en general no hubo diferencias significativas en la tasa de recaída durante seguimiento. ⁴⁴⁴ Hubo un debate sobre la dosis y la formulación elegidas, y el diseño del estudio (con el retiro de los no respondedores en la semana 16). En octubre de 2018 se informó sobre otro ensayo de fase 3 con dosis más altas. ⁴⁴⁵ Un total de 331 pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave se asignaron al azar a RHB-104 (claritromicina 95 mg, rifabutina 45 mg y clofazimina 10 mg) cinco cápsulas dos veces al día o placebo durante 52 semanas, además de su terapia previa al estudio. En la semana 26, se logró la remisión en el 37% frente al 23% con placebo ($p = 0,007$), y la remisión duradera (de la semana 16 a la 52) se logró en el 18% frente al 9% con placebo ($p = 0,019$). No se dispone de datos sobre la curación endoscópica o sobre la persistencia del beneficio después de interrumpir el tratamiento.

4.2.5 Cirugía en la enfermedad de Crohn ileocecal localizada

Declaración 36. Sugerimos que se considere la resección laparoscópica en la enfermedad de Crohn ileocecal localizada para aquellos que fracasan o recaen después del tratamiento médico inicial, o en aquellos que prefieren la cirugía a la continuación de la terapia con medicamentos (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. %).

El estudio LIR! C comparó la resección ileocecal laparoscópica ($n = 73$) con infliximab ($n = 70$) en pacientes con enfermedad ileal terminal en quienes la terapia convencional había fallado. ⁴⁴⁶ En varios comparadores hubo equivalencia entre los dos enfoques, lo que sugiere que la resección es una alternativa razonable a la terapia médica en este escenario. El ensayo LIR! C excluyó a aquellos que tenían resección previa, un segmento de intestino delgado de más de 40 cm, abscesos o donde se consideró probable la cirugía debido a dilatación prestenótica. Durante la mediana del período de seguimiento de 4 años (rango 2-6), aproximadamente un tercio de los pacientes ($n = 26$, 39%) en el grupo de infliximab requirió cirugía, mientras que una cuarta parte de los pacientes en el grupo de cirugía ($n = 19$, 26%) requirió infliximab. En conjunto, estos datos sugieren que la resección es una intervención rentable basada en el costo del infliximab originador. ⁴⁴⁷ Los costos médicos actuales deberían ser más bajos con la disponibilidad generalizada de infliximab biosimilar.

4.3 Tratamiento inicial de la enfermedad de Crohn ileocolónica de moderada a grave

4.3.1 Corticosteroides

Declaración 37. Recomendamos que la enfermedad de Crohn luminal no complicada activa de moderada a grave se trate inicialmente con corticosteroides sistémicos (GRADE: recomendación sólida, evidencia de alta calidad), pero sugerimos que aquellos con enfermedad extensa u otras características de pronóstico precario deben ser considerados para introducción temprana de la terapia biológica (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 86,7%).

Los corticosteroides sistémicos siguen siendo una terapia inicial eficaz para la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, [418-419](#) independientemente de la ubicación de la enfermedad, pero se deben hacer todos los esfuerzos posibles para limitar la exposición. [448](#) Para los síntomas menos graves en aquellos con localización de la enfermedad ileocecal, se puede probar inicialmente con budesonida de liberación ileal, pero si no es eficaz, se puede requerir prednisolona. Para los adolescentes, particularmente donde el crecimiento no se ha completado, y para los pacientes con diabetes o intolerancia a los esteroides, se pueden considerar alternativas, incluida la NEE.

4.3.2 Uso temprano de terapia biológica

En pacientes con un curso agresivo de la enfermedad o factores de pronóstico desfavorable de "alto riesgo", se puede considerar la introducción temprana de biológicos. Las características de alto riesgo incluyen: enfermedad compleja (estenosis o penetrante) en el momento de la presentación; enfermedad fistulizante perianal; edad menor de 40 años al momento del diagnóstico; y necesidad de esteroides para controlar el destello índice. [449-450](#) El poder predictivo de estas funciones es limitado. Existe un gran interés en los biomarcadores que identifican un subgrupo de la enfermedad de Crohn con alto riesgo de un curso agresivo de la enfermedad. Se ha identificado una firma de expresión génica de las células T CD8 periféricas en la EII activa no tratada, [451](#) y ahora se está probando utilizando un análisis de sangre total en ensayos controlados aleatorios de una terapia 'descendente' versus una terapia acelerada 'escalonada'.

La decisión de iniciar la terapia biológica también debe considerar factores como la etapa de la vida, la ausencia laboral y la disponibilidad de otras opciones de tratamiento. La discusión en una reunión de equipo multidisciplinario puede ser útil. Además de la terapia anti-TNF, vedolizumab y ustekinumab pueden considerarse como productos biológicos de primera línea.

4.4 Tratamiento de mantenimiento en la enfermedad de Crohn ileocolónica

Declaración 38. Recomendamos que se eviten los corticosteroides sistémicos o de acción local como terapia de mantenimiento en la enfermedad de Crohn debido a la toxicidad y la falta de eficacia (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

Independientemente de si la remisión se induce quirúrgicamente o médicamente, los corticosteroides no son eficaces para mantener la remisión en la enfermedad de Crohn en comparación con el placebo (ver [Sección 5.2.8.1: Uso](#) excesivo de corticosteroides). Las revisiones sistemáticas y los datos de ensayos combinados muestran que la budesonida no reduce las tasas de recaída durante un período de 12 meses. [452-454](#) Una revisión sistemática mostró una reducción modesta en las puntuaciones del CDAI, pero esto fue superado por un aumento significativo en los eventos adversos y la supresión adrenocortical en comparación con los grupos de placebo. [454](#)

4.4.1 Terapia inmunomoduladora

Declaración 39. Recomendamos que para los pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a grave que responden a la prednisolona, la introducción temprana de la terapia de mantenimiento con tiopurinas (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad) o metotrexato (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada) debe ser considerada que minimiza el riesgo de exacerbación a medida que se retira la prednisolona (Acuerdo: 93,3%).

La recaída de la enfermedad de Crohn es común con la abstinencia de corticosteroides, particularmente en la enfermedad de moderada a grave, y es apropiado el inicio temprano de la terapia ahorradora de corticosteroides. Los inmunomoduladores como la azatioprina, la mercaptopurina o el metotrexato son eficaces en el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn.

4.4.1.1 Terapia con tiopurina

Declaración 40. Recomendamos que se pueda usar azatioprina o mercaptopurina como monoterapia para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 100%).

Las tiopurinas no deben usarse para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn activa. Las tiopurinas son más efectivas que el placebo para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn, pero el análisis Cochrane informa evidencia de baja calidad (NNT = 9). [455](#) Una revisión sistemática y un metanálisis en red también mostraron el beneficio de la azatioprina / mercaptopurina en comparación con el placebo en el mantenimiento de la remisión (OR 1,7 (IC del 95%: 1,3 a 2,6)), aunque la terapia anti-TNF fue significativamente más eficaz que las tiopurinas. [456](#)

4.4.1.2 Metotrexato

Declaración 41. Sugerimos que el metotrexato se puede utilizar para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn y que la dosis debe ser de al menos 15 mg semanales. La administración subcutánea tiene una mejor biodisponibilidad que la oral, particularmente a dosis más altas (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 88,4%).

El metotrexato no debe usarse como monoterapia para la inducción de la remisión, pero puede usarse en pacientes con enfermedad de Crohn que no responden a los corticosteroides. El ensayo histórico evaluó metotrexato intramuscular de 25 mg semanales administrados a pacientes con enfermedad de Crohn activa crónica a pesar de al menos 3 meses de prednisolona. Mostró un aumento de las tasas de remisión clínica en comparación con el placebo a las 16 semanas, con una reducción de los requisitos de prednisolona. [457](#) [458](#)

Un estudio de seguimiento también mostró la eficacia del metotrexato como terapia de mantenimiento, [459](#) un hallazgo que ha sido confirmado en una revisión Cochrane reciente. [460](#) Un metanálisis en red y una revisión sistemática mostraron el beneficio del metotrexato con OR de 2,4 (IC del 95%: 1,1 a 4,8). [456](#)

En otras áreas de la enfermedad existen pruebas convincentes de la superioridad de la administración parenteral de metotrexato sobre la vía oral. [461](#) [462](#) Como resultado, una variedad de estudios han intentado comparar la eficacia de diferentes vías de administración del metotrexato en la enfermedad de Crohn. Un estudio de cohorte retrospectivo de 118 pacientes mostró el beneficio del metotrexato tanto en el tratamiento de inducción como en el de mantenimiento de la enfermedad de Crohn, alcanzándose la remisión sin esteroides en el 37,2% de los pacientes y manteniéndose libre de recaídas en el 63,6% durante una mediana de 12 meses. [463](#) Un estudio retrospectivo multicéntrico en 226 niños mostró una superioridad numérica, pero no estadística, del metotrexato subcutáneo sobre la vía oral, con una remisión sostenida sin corticosteroides en el 32% para la vía subcutánea frente al 26% para la oral (OR 1,7; IC del 95%: 0,5 a 5,9). [464](#) No hubo diferencia en náuseas o enzimas hepáticas anormales entre las dos vías de administración.

El metotrexato oral tiene una biodisponibilidad reducida y extremadamente variable (no corregida por el uso de ácido fólico) en comparación con la administración parenteral, particularmente en dosis superiores a 15 mg. [465](#) [466](#) Debido a que la biodisponibilidad y la farmacocinética son muy similares para el metotrexato subcutáneo e intramuscular, se debe preferir la vía subcutánea a la intramuscular, ya que es más fácil y menos dolorosa. [467](#)

La terapia de inducción debe administrarse por vía subcutánea. Si los pacientes lo prefieren, se puede cambiar a oral durante la fase de mantenimiento, con la opción de volver a la vía subcutánea si se pierde la eficacia. Cualquiera que sea la vía de administración, el metotrexato debe administrarse con ácido fólico para reducir la toxicidad gastrointestinal y hepática, 5 mg semanales (tradicionalmente 1 a 2 días después de la dosis de metotrexato) o 1 mg al día.

4.4.2 Mesalazina

Declaración 42. Recomendamos que la mesalazina no se use para la inducción o el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97,7%).

Los datos del Reino Unido de 1990 a 2010 muestran que a más de la mitad de los pacientes con enfermedad de Crohn se les recetó 5-ASA, [468](#) y los datos suizos muestran que se administra con más frecuencia para la colitis de Crohn. [469](#) Una revisión sistemática de la literatura Cochrane mostró que el 5-ASA oral no tiene eficacia para mantener la remisión clínica en la enfermedad de Crohn, [470](#) con hallazgos negativos similares en los metanálisis para inducción o mantenimiento. [413](#) [414](#) [471](#) [472](#) Una revisión reciente de la enfermedad de Crohn colónica [473](#) mostró que no hubo beneficio para el 5-ASA en la enfermedad de Crohn colónica, pero dos estudios han demostrado un posible beneficio de la sulfasalazina en la inducción de la remisión. [418](#) [419](#) Por tanto, los 5-ASA no se recomiendan para el tratamiento de inducción o mantenimiento de la enfermedad de Crohn.

4.4.3 Terapia biológica con fármacos anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab

Declaración 43. Recomendamos que los pacientes refractarios a la terapia inmunomoduladora a pesar de la optimización de la dosis sean considerados para terapia biológica. La elección entre terapia anti-TNF, ustekinumab y vedolizumab debe hacerse de forma individual, considerando la preferencia del paciente, el costo, la adherencia probable, los datos de seguridad y la velocidad de respuesta al fármaco (GRADE: recomendación sólida, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

4.4.3.1 Infliximab

Infliximab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF) y fue el primero en su clase en ser utilizado en la EII, demostrando un beneficio definitivo en la enfermedad de Crohn luminal en el estudio ACCENT I. 573 pacientes con enfermedad luminal activa recibieron una dosis intravenosa única de 5 mg / kg y, después de evaluar la respuesta en la semana 2, se asignaron al azar a infusiones de placebo en las semanas 2, 6 y luego 8 semanales (grupo 1), o infliximab 5 mg / kg en los mismos puntos de tiempo, o 5 mg / kg en las semanas 2 y 6, luego 10 mg / kg 8 semanales. En la semana 2, el 58% respondió a la infusión inicial, y de estos respondedores: en la semana 30, el 39% tratado con 5 mg / kg de mantenimiento y el 45% con 10 mg / kg estaban en remisión clínica, con tasas de remisión similares observadas en la semana 54. [474](#) En la práctica clínica habitual, los resultados reportados son significativamente mejores, con una gran cohorte unicéntrica de 614 pacientes con enfermedad de Crohn (tratados por manifestaciones lumbinales, perianales o extraintestinales) que muestran que el 89,1% tuvo una mejoría clínica después del tratamiento inicial y el 63,4% mostró un beneficio clínico sostenido. [475](#) Este estudio incluyó una proporción significativa de pacientes que recibieron terapia episódica, mientras que la terapia programada regular tiene una superioridad probada. [476](#)

4.4.3.1.1 Terapia de combinación de infliximab con un inmunomodulador

Declaración 44. Recomendamos que se utilice la terapia combinada de infliximab con una tiopurina, ya que es más eficaz que la monoterapia con infliximab en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn activa (GRADE: recomendación firme, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 97,7%) .

El estudio SONIC mostró que la combinación de infliximab y azatioprina fue superior a infliximab para lograr la remisión clínica y la curación de la mucosa. ⁴⁷⁷ Un metanálisis en red de datos publicados muestra que la terapia combinada fue más efectiva que la monoterapia con azatioprina, al igual que la monoterapia con adalimumab. ⁴⁵⁶ Se observan beneficios similares de la terapia combinada en niños. ^{478,479} También se ha demostrado que la adición de un inmunosupresor reduce la necesidad de aumentar la dosis de infliximab y también reduce la tasa de cambio de fármaco. ⁴⁸⁰

En la cohorte de observación de 3 años de PANTS de 1601 pacientes de Crohn tratados con infliximab o adalimumab, 751 pacientes fueron tratados con infliximab. ⁴⁸¹ En la semana 54, las tasas de inmunogenicidad de Remicade e infliximab biosimilar (Inflextra / Remsima) fueron del 26% y 28%, respectivamente. El uso de inmunomoduladores redujo el riesgo de inmunogenicidad en la terapia con infliximab (HR = 0,37, p <0,0001).

Declaración 45. Sugerimos que la terapia combinada de infliximab con terapia con metotrexato puede usarse en la enfermedad de Crohn para reducir la inmunogenicidad (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 90.5%).

Un estudio de pacientes que habían comenzado recientemente el tratamiento con prednisolona para la enfermedad activa mostró que la terapia combinada con infliximab y metotrexato no fue más efectiva que la monoterapia con infliximab para mantener la remisión hasta 50 semanas, aunque igualmente segura. ⁴⁸² Una reciente revisión sistemática de la literatura Cochrane que evaluó este ⁴⁶⁰ y otro pequeño estudio abierto ⁴⁸³ llegaron a la misma conclusión. Sin embargo, la inmunogenicidad de infliximab puede reducirse mediante la adición de metotrexato, ⁴⁸⁰ lo que sugiere que se podría haber observado algún beneficio clínico más allá del período de 1 año del estudio. Un estudio de registro pediátrico de 502 pacientes con enfermedad de Crohn estudió el impacto de la terapia inmunomoduladora concomitante sobre la duración de la terapia con infliximab. ⁴⁸⁴ El metotrexato concomitante, tomado durante más de 6 meses, aumentó la probabilidad de permanecer con infliximab, tanto en comparación con la no utilización de inmunomoduladores como con el uso de tiopurina. Debido al pequeño número de niñas que recibieron metotrexato, solo se incluyeron niños en este análisis.

In order to maximise the benefit of infliximab therapy and reduce treatment failure, combination therapy with immunomodulator should always be preferred (with stronger evidence for azathioprine than methotrexate). For those intolerant to thiopurines and methotrexate, alternatives to infliximab should be used unless there are other compelling reasons (such as the presence of perianal disease).

4.4.3.2 Adalimumab

El adalimumab es un anticuerpo monoclonal contra el TNF que se administra por vía subcutánea. El estudio CLASSIC I en la enfermedad de Crohn de moderada a grave sin tratamiento anti-TNF mostró que la dosis óptima para la terapia de inducción fue de 160 mg seguida de 80 mg en la semana 2, con remisión (CDAI <150) alcanzada en el 36% (p = 0,001 contra placebo) en comparación con 24% (80 mg / 40 mg), 18% (40 mg / 20 mg) y 12% con placebo. ⁴⁸⁵ En el estudio CHARM de terapia de mantenimiento, los que respondieron a la terapia de inducción con 80 mg por vía subcutánea y 40 mg a las 2 semanas recibieron placebo, 40 mg cada 2 semanas o 40 mg semanales, con 12%, 36% y 41%, respectivamente, en remisión clínica en la semana 56. ⁴⁸⁶ El ensayo GAIN demostró la eficacia de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn activa y pérdida de respuesta o intolerancia al infliximab (fracasos secundarios del infliximab). ⁴⁸⁷ Los datos del ensayo EXTEND demostraron que el adalimumab es eficaz para inducir y mantener la curación endoscópica de la mucosa a largo plazo, ⁴⁸⁸ y con mejores resultados en aquellos que lograron una remisión profunda. ⁴⁸⁹

La señal de la importancia de la terapia combinada con un inmunomodulador no es tan fuerte en los estudios de adalimumab como lo es para infliximab. Un metanálisis sugirió que la terapia combinada con un inmunomodulador fue ligeramente mejor que la monoterapia con adalimumab para la inducción de la remisión, pero las tasas de remisión al año no fueron diferentes y no hubo reducción en las tasas de aumento de la dosis en comparación con la monoterapia. ⁴⁹⁰ Del mismo modo, el ensayo DIAMOND que comparó la monoterapia con adalimumab con la terapia combinada con azatioprina en 176 pacientes con enfermedad de Crohn japonesa sin experiencia en biológicos e inmunomoduladores mostró tasas de remisión similares en las semanas 26 y 52, ⁴⁹¹ y otro estudio ha demostrado la eficacia de la monoterapia con adalimumab para mantener la remisión clínica hasta 4 años. ⁴⁹²

Diversos estudios sobre los niveles del fármaco y la inmunogenicidad han mostrado una diferencia entre la monoterapia con adalimumab y el tratamiento combinado, con niveles mínimos más altos en pacientes en terapia combinada con un inmunomodulador, ⁴⁹³ aunque no se demostró beneficio clínico. En el estudio DIAMOND hubo una tendencia a niveles mínimos más altos del fármaco y menos anticuerpos contra adalimumab con una mejora en la respuesta endoscópica en la semana 26, pero no al año. ⁴⁹¹ En otro estudio, los niveles valle más altos se asociaron con la respuesta endoscópica y la curación de la mucosa a los 6 y 12 meses. ⁴⁹⁴ En la cohorte de observación PANTS de 3 años de 1601 pacientes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab o adalimumab, la inmunogenicidad a adalimumab estuvo presente en el 11% al año y en el 23% a los 3 años, y se asoció con no remisión en la semana 5. ⁴⁸¹ Concomitante La terapia inmunomoduladora redujo la inmunogenicidad (HR 0,34, IC del 95%: 0,21 a 0,56, p = 0,0001). La terapia combinada fue particularmente beneficiosa en aquellos pacientes con HLA-DQA1 * 05 que tienen más probabilidades de desarrollar anticuerpos tanto contra adalimumab como contra infliximab. ⁴⁹⁵ Un estudio de pacientes con CU y enfermedad de Crohn que perdieron la respuesta a la monoterapia con

infiximab y adalimumab mostró anticuerpos antifármacos presentes en 61 (27%) de los que tomaban adalimumab. De estos, nueve pacientes recibieron tiopurina o metotrexato, y seis respondieron con una respuesta clínica restaurada, niveles mejorados del fármaco y pérdida de anticuerpos antifármacos.⁴⁹⁶ Aunque no ha sido posible demostrar los beneficios clínicos de la terapia combinada para adalimumab de la forma en que lo ha sido para la terapia combinada con infiximab, existe evidencia de que la terapia inmunomoduladora concomitante reduce la inmunogenicidad y aumenta los niveles valle, lo que puede ser clínicamente beneficioso por más tiempo tratamiento de mantenimiento con adalimumab a término.

4.4.3.3 Elección del agente anti-TNF en la enfermedad de Crohn

Hay poco para elegir entre adalimumab e infiximab en cuanto a eficacia en la enfermedad de Crohn luminal, y las consideraciones prácticas con respecto al modo y la frecuencia de administración son los factores principales, así como la consideración de la necesidad relativa de una terapia combinada con un inmunomodulador (ver [Sección 5.2.4.1](#): Elección del agente anti-TNF). Certolizumab no tiene licencia para el tratamiento de la EII en el Reino Unido y no se discutirá aquí.

4.4.3.4 Vedolizumab

Declaración 46. Recomendamos que en la enfermedad de Crohn, vedolizumab se pueda utilizar tanto en pacientes sin tratamiento previo anti-TNF como en aquellos en los que falla el tratamiento anti-TNF. La elección del tratamiento en pacientes sin tratamiento biológico debe ser individualizada (GRADE para terapia de inducción: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada; GRADE para terapia de mantenimiento: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 95,5%).

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ y bloquea el tráfico de linfocitos hacia el intestino al bloquear la unión de $\alpha 4\beta 7$ a la molécula de adhesión celular 1 de la dirección de la mucosa (MAdCAM-1). Se ha demostrado su eficacia para inducir la remisión en el ensayo GEMINI-2.⁴⁹⁷ De 967 pacientes que ingresaron a la inducción aleatorizada (cohorte 1) y la inducción de etiqueta abierta (cohorte 2), 461 (47,7%) tuvieron una caída del CDAI de 70 puntos y entraron en la fase de mantenimiento aleatorizada. Los datos agrupados de la población ITT de la población GEMINI-2 y GEMINI-3 (un estudio de inducción de 10 semanas con dosificación en las semanas 0, 2 y 6) presentan los resultados de inducción en las semanas 6 y 10, divididos en 277 pacientes sin TNF y 490 pacientes con insuficiencia TNF.⁴⁹⁸ Las tasas de respuesta (descenso del CDAI de 100 puntos) fueron mejores en la semana 10 con vedolizumab, y los pacientes que no habían recibido TNF respondieron mejor (48,4% con vedolizumab frente al 30,1% con placebo) en comparación con el fracaso del TNF (39,7% con vedolizumab frente al 22,5% con placebo). Las tasas de remisión en la semana 10 también fueron mejores para los pacientes que nunca habían recibido TNF (26,6% con vedolizumab frente a 15,4% con placebo) en comparación con el fracaso del TNF (21,8% con vedolizumab frente a 11,0% con placebo). Entre los respondedores a la inducción que fueron reasignados al azar a placebo o dos estrategias de dosificación de vedolizumab de mantenimiento diferentes, en la semana 52 se logró la remisión clínica en el 39% de los pacientes que recibieron infusiones de 8 semanas y el 36,4% de los pacientes que recibieron infusiones de 4 semanas en comparación con el 21,6% de pacientes en el grupo placebo.

Una revisión sistemática también ha demostrado que vedolizumab fue superior al placebo en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EII y tiene un perfil de seguridad aceptable a corto plazo.⁴⁹⁹ Los respondedores al vedolizumab también parecen tener la persistencia del beneficio, con datos de seguimiento a largo plazo del estudio GEMINI-2 que muestran que, de los respondedores en la semana 6 para los que había datos disponibles, el 83% estaban en remisión después de 2 años y el 89% después de 3 años.⁵⁰⁰ Los estudios observacionales han mostrado hallazgos consistentes; por ejemplo, un estudio retrospectivo escocés de 153 pacientes tuvo una remisión sin esteroides durante 1 año del 28,6%.⁵⁰¹ El estudio sueco SWIBREG informó que 147 pacientes con enfermedad de Crohn activa (86% de los cuales habían fracasado previamente con la terapia anti-TNF) mostraron una remisión clínica de 54% durante 1 año.⁵⁰² Los datos del mundo real informados recientemente sugieren que las tasas de respuesta más altas con vedolizumab son más probables en pacientes con enfermedad de Crohn de ≤ 2 años de duración en comparación con aquellos con enfermedad en estadio avanzado > 2 años.⁵⁰³ Este estudio no identificó una asociación entre la respuesta al vedolizumab y la duración de la enfermedad en la CU.

En caso de respuesta lenta al vedolizumab, el tratamiento con prednisolona se puede mantener inicialmente, o se puede usar o continuar con otro tratamiento inmunomodulador durante 6 a 8 semanas, pero hasta ahora hay pocos datos que apoyen esta práctica.

Actualmente no se han publicado ensayos comparativos directos de la terapia anti-TNF versus la terapia anti-integrina. Debido a la heterogeneidad en el diseño de los ensayos y las características de los pacientes, los resultados de los metanálisis en red que comparan diferentes agentes deben tratarse con cierta cautela y no sustituyen las comparaciones directas.⁵⁰⁴ Utilizando el emparejamiento por puntuación de propensión, 269 pacientes con enfermedad de Crohn activa en el consorcio VICTORY se emparejaron 1: 1 con pacientes tratados con anti-TNF. Al año se observó remisión en pacientes tratados con vedolizumab y anti-TNF en el 38% y 34% respectivamente, HR 1,27 (IC del 95%: 0,91 a 1,27), remisión sin esteroides en el 26% y 18%, HR 1,75 (IC del 95% 0,90 a 3,43), curación endoscópica en 50% y 41% respectivamente, HR 1,67 (IC del 95%: 1,13 a 2,47).⁵⁰⁵ Los efectos secundarios de vedolizumab se tratan en la Sección 5.2.5 Manejo de medicamentos: vedolizumab y ustekinumab. En pacientes sin tratamiento biológico, es probable que la terapia anti-TNF sea actualmente una opción biológica inicial, pero hay situaciones en las que se puede preferir vedolizumab (como cuando existe una ventaja de la inmunosupresión intestinal específica o el uso en pacientes mayores donde la infección y la malignidad son una preocupación), pero hay pocos datos que respalden un beneficio claro de la terapia anti-integrina en cualquier subgrupo particular de la enfermedad de Crohn hasta el momento.

4.4.3.5 Ustekinumab

Declaración 47. Recomendamos que ustekinumab se pueda utilizar en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn, tanto en pacientes sin tratamiento previo anti-TNF como en aquellos en los que fracasa el tratamiento anti-TNF. No se dispone de datos de comparación directa con otras terapias biológicas (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 97,7%).

Ustekinumab es un anticuerpo anti-IL12 / 23 p40 y se ha evaluado en los estudios UNITI e IM-UNITI en pacientes con enfermedad de Crohn. UNITI-1 inscribió a pacientes que habían tenido un fallo previo de anti-TNF (pérdida de respuesta primaria o secundaria o intolerancia). La respuesta clínica en la semana 8 fue 37,8% en los que recibieron ustekinumab 6 mg / kg ($p < 0,001$ frente a placebo), 33,5% con 130 mg ($p = 0,001$ frente a placebo) y 20,2% con placebo. ⁵⁰⁶UNITI-2 inscribió a pacientes que no habían fallado previamente con fármacos anti-TNF (en su mayoría no tratados previamente con anti-TNF, pero un pequeño número con un uso previo exitoso de la terapia anti-TNF). La respuesta clínica en la semana 8 fue del 57,9% para 6 mg / kg, 47,4% para 130 mg y 32,1% para placebo ($p < 0,001$ frente a ambas dosis). Los respondedores de ambos estudios en la semana 8 fueron asignados al azar al brazo de mantenimiento IM-UNITI. De estos respondedores aleatorizados, el 53,1% tratados con 90 mg por vía subcutánea cada 8 semanas ($p = 0,005$ frente a placebo), el 48,8% recibieron 90 mg por vía subcutánea 12 semanas ($p = 0,04$ frente a placebo) y el 35,9% con placebo estaban en remisión a las 44 semanas. . En total, el 45% de los asignados al azar a IM-UNITI eran refractarios a anti-TNF. De estos, el 41,1% estaban en remisión en la semana 44 con 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea 8 semanas en comparación con el 26,2% con placebo ($p = 0,10$).

La eficacia se ha demostrado en un estudio observacional retrospectivo GETAID de 122 pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a los fármacos anti-TNF. El 65% tuvo beneficio clínico dentro de los 3 meses y en el 68% de estos, el beneficio se mantuvo a los 12 meses. ⁵⁰⁷ Una creciente experiencia en el mundo real confirma el beneficio de ustekinumab. ⁵⁰⁸⁻⁵¹² Los efectos secundarios de ustekinumab se analizan en la [Sección 4.9.5: Terapia con vedolizumab y ustekinumab](#).

4.4.3.6 Elección de la terapia biológica después del fracaso del anti-TNF

Declaración 48. Sugerimos que, cuando se requiera un cambio de la terapia anti-TNF a una clase de fármaco diferente en la enfermedad de Crohn, la elección de usar vedolizumab o ustekinumab puede hacerse de forma individual. Los factores que deben incluirse en el proceso de toma de decisiones deben incluir la preferencia del paciente, el costo, la adherencia probable, los datos de seguridad y la velocidad de respuesta al medicamento. También se debe considerar el potencial de la cirugía como alternativa a la farmacoterapia adicional (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,8%).

Hasta la fecha, no existen estudios comparativos que comparen ustekinumab y vedolizumab en pacientes con EI que no han respondido al tratamiento anti-TNF, pero las comparaciones indirectas sugieren que no hay diferencias en la eficacia en este grupo relativamente resistente al tratamiento. ⁵¹³

Un tema constante en múltiples ensayos clínicos en la enfermedad de Crohn es que las tasas de respuesta son generalmente más bajas en pacientes con una enfermedad de mayor duración, ^{514 515} o que han demostrado ser refractarios a otras terapias. ⁵⁰⁶ Dada la probabilidad reducida de respuesta a las terapias en pacientes con enfermedad médicamente refractaria pero tratable quirúrgicamente (p. Ej., Inflamación ileocecal limitada), los enfoques quirúrgicos deben considerarse activamente para restaurar la calidad de vida y reducir el riesgo de complicaciones resultantes de una inflamación prolongada no controlada. o por el uso de múltiples terapias farmacológicas a menudo intercaladas con múltiples ciclos de terapia con corticosteroides.

4.4.3.7 Uso de corticosteroides y riesgo de infección durante la terapia anti-TNF

Statement 49. Patients with Crohn's disease treated with a biological therapy in optimal dose who remain corticosteroid-dependent (particularly if on triple immunosuppression with immunomodulator therapy) are at significant risk of opportunistic infections. We recommend that alternative medical treatments or surgery should be explored (GRADE: strong recommendation, moderate-quality evidence. Agreement: 97.8%).

The observational Crohn's Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool registry (TREAT) was established to compare infliximab safety with conventional non-biological therapy. ⁵¹⁶ Conventional immunomodulator therapies and anti-TNF therapies were associated with an increased risk of infection, including serious and opportunistic infections. Nonetheless the greatest risk of infection, and with it an associated increase in mortality, was seen in patients on corticosteroid therapy (see [Section 5.2.1.2: Common Disease Considerations, Infection risk in patients on anti-TNF therapy](#)). Requirement for continuous corticosteroid therapy or repeated short courses in patients on biologics suggests that treatment may be failing, and consideration should be given to switching to an alternative (see [Section 5.2.4.6: Common Disease Considerations, Secondary loss of response to anti-TNF therapy](#)) or considering other options, including surgery.

4.4.4 Haematopoietic stem cell transplantation

Despite the increasing range of drugs available, there are still a number of Crohn's disease patients with severe resistant disease or in whom surgical resection is not appropriate (usually due to extensive disease or incipient short bowel syndrome). For this group of patients, autologous haematopoietic stem cell transplantation (HSTC) has been used. The ASTIC study, an RCT of autologous HSTC published in 2015, set a high bar for its primary end point (of sustained therapy-free clinical, endoscopic and radiological remission at 1 year) and failed to achieve it. ⁵¹⁷ One of the 23 patients undergoing HSTC died and serious adverse events (particularly infection) were common, especially in individuals with perianal Crohn's disease. Nonetheless in this treatment-refractory population there were, among the component parts of the composite primary outcome, suggestions of benefit in some patients and further trial data are needed. ⁵¹⁸

4.4.5 Leucocyte apheresis

Statement 50. We recommend that leucocyte apheresis is not used for active Crohn's disease due to lack of efficacy (GRADE: strong recommendation, high-quality evidence. Agreement: 100%).

Although a number of uncontrolled studies have suggested possible efficacy of leucocyte apheresis in IBD, a randomised, double-blind controlled trial in 235 patients with moderate to severely active Crohn's disease showed no benefit of granulocyte/monocyte apheresis over sham apheresis.⁵¹⁹

4.5 Proximal jejunal or extensive small bowel disease

Statement 51. Patients with jejunal or extensive small bowel disease have a worse prognosis. We suggest that they may be considered for early use of biological therapy, and should have nutritional assessment and support (GRADE: weak recommendation, very low-quality evidence. Agreement: 100%).

Crohn's disease proximal to the terminal ileum (L4) occurs in 16% of Crohn's disease patients, and of these about half will have jejunal involvement.⁵²⁰ Patients with jejunal involvement are more likely to have stricturing disease, and to require repeated surgery, compared with those who have oesophageal, gastric and/or duodenal disease or those with no disease above the terminal ileum.⁵²⁰ In a study of capsule endoscopy, patients with jejunal lesions (in addition to disease elsewhere) were more likely to have relapses over the next 2 years.⁵²¹ In patients having small bowel surgery, those with jejunal disease have a higher recurrence rate, compared with those with ileocaecal disease.⁵²² Como consecuencia de un peor pronóstico, los pacientes con enfermedad yeyunal o del intestino delgado extensa deben considerarse para la introducción temprana de terapia biológica.

4.6 Enfermedad de Crohn gastrointestinal superior

Declaración 52. Sugerimos que la enfermedad de Crohn gastroduodenal leve puede tratarse con inhibidores de la bomba de protones. Sugerimos que la enfermedad moderada o grave también puede requerir tratamiento con corticosteroides y otras terapias inmunosupresoras o biológicas como para la enfermedad de Crohn en otras partes del intestino (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 92,7%).

Declaración 53. Sugerimos que la enfermedad de Crohn esofágica leve se pueda tratar con inhibidores de la bomba de protones. La valoración y el apoyo nutricional son fundamentales. Es posible que se requiera un ciclo corto de corticosteroides si los síntomas empeoran, pero se debe considerar la terapia temprana con anti-TNF para la enfermedad moderada a grave en curso. La dilatación esofágica debe utilizarse para las estenosis y la cirugía es el último recurso para la enfermedad refractaria a todo tratamiento médico (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,6%).

Un panel internacional multidisciplinario de expertos (Panel Europeo sobre la Adecuación de la Terapia de la Enfermedad de Crohn, EPACK II) publicó una guía sobre el manejo de situaciones especiales en la enfermedad de Crohn en 2009, incluida la enfermedad gastrointestinal superior.⁵²³ No se hizo discriminación entre enfermedad esofágica, gástrica o duodenal, y se proporcionó evidencia limitada en apoyo de las recomendaciones. Sin embargo, el grupo dividió la guía en pacientes con estenosis y aquellos sin estenosis, con la recomendación de buscar y erradicar *Helicobacter pylori* en todos.

En ausencia de estenosis, se recomendaron inhibidores de la bomba de protones (IBP) como tratamiento de primera línea, con esteroides de segunda línea y tiopurinas e infliximab como tercera línea. Se consideró que el adalimumab tenía un beneficio incierto. El 5-ASA, el certolizumab, la cirugía y el natalizumab se consideraron inapropiados.

En presencia de estenosis, se recomendó la dilatación con balón como tratamiento de primera línea, con IBP de segunda línea y esteroides / tiopurinas / cirugía como tercera línea. Infliximab se consideró de beneficio incierto.

A menudo se necesita apoyo nutricional, y la mejor forma de administrarlo es mediante una sonda de gastrostomía en caso de enfermedad grave o estenosis. La nutrición enteral exclusiva es beneficiosa, especialmente en los niños. En la enfermedad esofágica aislada, se deben considerar diagnósticos alternativos, incluida la enfermedad por reflujo gastroesofágico, sarcoidosis, tuberculosis, enfermedad fúngica diseminada, enfermedad de Behçet y malignidad.⁵²⁴

4.6.1 Granulomatosis orofacial

Declaración 54. Sugerimos que los pacientes que presenten características de granulomatosis orofacial (OFG) y síntomas gastrointestinales, marcadores inflamatorios elevados o calprotectina fecal elevada deben someterse a una investigación del tracto gastrointestinal en busca de inflamación (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 100 %).

La granulomatosis orofacial (OFG) es una enfermedad rara con apariencia microscópica similar a la enfermedad de Crohn intestinal. La inflamación granulomatosa se encuentra en aproximadamente dos tercios de las biopsias en OFG, pero no es necesaria para un diagnóstico.⁵²⁵ La relación precisa entre la OFG y la enfermedad de Crohn sigue siendo incierta, y la terminología de la enfermedad de Crohn oral y la OFG a menudo se superponen.

Se ha informado que los gastroenterólogos pasan por alto alrededor de la mitad de las lesiones orales compatibles con la enfermedad de Crohn oral en comparación con el examen del dentista.⁵²⁶

El umbral para la evaluación luminal probablemente debería ser más bajo en pacientes más jóvenes, donde es más probable que haya resultados positivos. La sarcoidosis, la tuberculosis y la infección crónica (en particular, la infección asociada a los dientes)

deben considerarse en el diagnóstico diferencial. Los pacientes deben ser remitidos para su evaluación a una clínica de medicina oral.

La evidencia actual para el manejo de OFG se relaciona solo con series de casos. A menudo se utilizan esteroides tópicos y tacrolimus, pero con pruebas limitadas. Se informó una dieta libre de canela y benzoato de 8 semanas en 25 pacientes con OFG como terapia de primera línea con 72% de respuesta, pero con brotes en el consumo adicional de alimentos que contenían canela / benzoato previamente eliminados.⁵²⁷ El mecanismo de este efecto sigue sin estar claro y la continuación a largo plazo de tal dieta es un desafío. Se han utilizado con éxito seis semanas de nutrición enteral exclusiva (NEE) con Elemental 028 para tratar a 19 de 22 niños con OFG, con 10/10 de los casos aislados de OFG y 10/12 casos con OFG y respuesta a la enfermedad de Crohn.⁵²⁸ En este estudio no se informaron criterios objetivos para la mejora. Tal dieta eliminaría naturalmente la canela y el benzoato, por lo que puede ser demasiado exclusiva en algunos pacientes que podrían haber respondido a una eliminación más específica.

En una cohorte retrospectiva de 22 pacientes con OFG no con enfermedad de Crohn tratados con inyección de triamcinolona intralesional, el 63,6% de los pacientes no presentó recurrencia de la enfermedad después de un único ciclo de inyecciones.⁵²⁹ El período medio libre de enfermedad después del tratamiento fue de 28,9 meses (IC del 95%: 28,7 a 29.1). La respuesta a la azatioprina en OFG fue significativamente mayor en aquellos con enfermedad asociada a Crohn.⁵³⁰ Una pequeña serie de casos de 14 pacientes con OFG, la mitad con enfermedad de Crohn, tratados con infliximab sugirió una respuesta a corto plazo del 71%, pero solo el 33% seguía respondiendo a 2 años.⁵³¹ Dos pacientes con pérdida de respuesta respondieron posteriormente al adalimumab.

Parecería pragmático tratar la enfermedad de Crohn sistémica con terapias estándar en presencia de OFG y agregar enfoques dietéticos, tópicos o intralesionales si no hay respuesta. A la inversa, el tratamiento sistémico de OFG aislado debe conservarse para la enfermedad que no responde a enfoques más limitados..

4.7 Enfermedad estenótica

Para obtener orientación sobre imágenes, consulte la Sección 4.1.3.3 Enfermedad de Crohn, Pruebas de diagnóstico, Investigación de estenosis.

4.7.1 Medical therapy for strictures

Recomendación 8 de buena práctica. Los pacientes con enfermedad de Crohn del intestino delgado con estenosis deben someterse a una evaluación médica y quirúrgica conjunta para optimizar el tratamiento médico y planificar el requisito de resección quirúrgica o estenosisplastia (acuerdo: 100%).

El estudio CREOLE evaluó a 97 pacientes con enfermedad de Crohn con estenosis sintomática del intestino delgado y evaluó la respuesta al tratamiento con adalimumab. El tratamiento fue exitoso en la semana 24 en el 64% de los pacientes y se construyó una puntuación de pronóstico al inicio del estudio. Esto incluyó características clínicas (uso de fármacos inmunosupresores al inicio del estudio, síntomas obstructivos, gravedad y duración, y características de la ERM (longitud de la estenosis <12 cm, una dilatación intermedia proximal del intestino delgado (18-29 mm), realce marcado en el retraso ponderado en T1 secuencia y ausencia de fístula). Una puntuación más alta se asoció con una mayor probabilidad de respuesta a la terapia. Los autores enfatizaron la complejidad de evaluar la inflamación y la estenosis, que casi siempre ocurren juntas, y el valor de las características clínicas y de resonancia magnética para decidir el valor de usar terapia con medicamentos en lugar de cirugía para las estenosis del intestino delgado.⁵³²

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es común en la enfermedad de Crohn del intestino delgado, ⁵³³ particularmente en áreas por encima de las estenosis, y responde a antibióticos de amplio espectro⁵³⁴⁵³⁵ (para obtener más detalles, consulte la sección 4.10.1.2.2 Tratamiento posquirúrgico de la enfermedad de Crohn: intestino delgado sobrecrecimiento bacteriano). Para obtener consejos nutricionales para pacientes con estenosis, consulte el cuadro 8.

Más sobre el texto fuenteSe requiere el texto fuente para obtener información adicional sobre la traducción

Enviar comentarios

Paneles laterales

Box 8

Consejos dietéticos prácticos en la EII

En general:

- Algunos componentes dietéticos (es decir, cereales, fibra dietética, azúcar, grasa, frutas, verduras y proteínas) se han asociado con la EII; sin embargo, una recaída o síntomas continuos no se pueden atribuir a un componente dietético
- Se deben desalentar las dietas autodirigidas de exclusión no basadas en evidencia, ya que pueden conducir a una calidad limitada de la dieta y a una deficiencia de nutrientes.
- Se debe recomendar a todos los pacientes con EII que consuman una dieta variada para satisfacer los requisitos de energía y nutrientes, incluida la fibra dietética. La dieta debe basarse en las pautas locales de alimentación saludable e incluir una amplia

variedad de frutas y verduras, cereales, granos, nueces y semillas, alimentos ricos en proteínas con una moderación / reducción de grasas, particularmente grasas animales, azúcares y carnes procesadas.

- Pacientes con enfermedad de Crohn estenosante: considere limitar la fibra dietética y los alimentos fibrosos. Es posible que se requiera la suplementación con nutrición enteral o parenteral para lograr los requisitos energéticos y nutricionales.
- Pacientes con síntomas funcionales del intestino (en remisión / enfermedad levemente activa): considere dar consejos dietéticos en cuanto al síndrome del intestino irritable (p. Ej., Dieta baja en FODMAP) Diet with an ileostomy*
- Asesoramiento dietético inicial: pequeñas comidas / refrigerios frecuentes y ricos en nutrientes y suplementos nutricionales orales cuando sea necesario
- Sodio: para prevenir la deshidratación, espolvoree sal adicional en las comidas; agregue 0.5-1 cucharadita por día
- Potasio: aumente la ingesta si el potasio sérico es bajo (los alimentos ricos en potasio adecuados para una ileostomía incluyen plátanos, patatas y patatas fritas, espinacas, pescado, aves, carne roja magra, batata, aguacate)
- Fibra: una ingesta alta de fibra puede aumentar las heces blandas, la flatulencia y la hinchazón
- Salida espesante: plátanos, pasta, arroz, pan blanco, puré de patatas, malvaviscos o gelatina
- Líquidos: evite la deshidratación crónica y aconseje 2–2,5 litros de líquidos al día, más durante el tiempo caluroso o el ejercicio. Revise el sodio urinario para detectar deshidratación. Tenga cuidado con las ingestas elevadas de bebidas hipotónicas (p. Ej., Té, agua) e hipertónicas (p. Ej., Jugo de frutas), ya que pueden aumentar la producción del estoma y aumentar la deshidratación. Fomente las bebidas isotónicas (p. Ej., Dioralyte, bebidas deportivas) y si la producción de ileostomía supera un litro por día, recomiende una solución de rehidratación oral: 1 litro de agua del grifo con seis cucharaditas de glucosa, una cucharadita de sal, media cucharadita de bicarbonato de sodio o citrato de sodio con o sin condimento
- 1 a 2 tabletas (2 a 4 mg) de loperamida media hora antes de las comidas.
- Evite los bloqueos del estoma: recomiende masticar bien los alimentos y tenga cuidado con las pieles de frutas y verduras, el maíz dulce y el apio y evite las nueces (las mantequillas de nueces suaves están bien).
- Monitorización de vitamina B12.
- Una vía de ileostomía basada en la educación del paciente para monitorear el equilibrio de líquidos después del alta reduce las tasas de readmisión por deshidratación.¹²⁸⁷

* Los consejos sobre la dieta de la ileostomía no se aplican a pacientes con intestino corto, yeyunostomía o ileostomía de alto gasto.

4.7.2 Terapia quirúrgica para estenosis

Las tasas de cirugía para la enfermedad de Crohn parecen estar disminuyendo.^{536 537} La selección de pacientes y los resultados en la enfermedad por estenosis pueden optimizarse mediante una evaluación cuidadosa de la carga fibrótica⁵³⁸, así como la consideración debida de alternativas, incluida la terapia endoscópica, ⁵³⁹⁻⁵⁴² y las decisiones se toman mejor con articulaciones aportes de todos los miembros de MDT. Como se mencionó anteriormente, una puntuación de pronóstico basada en las características de la ERM y los factores clínicos puede ayudar a predecir la respuesta probable a la terapia anti-TNF. Un grado moderado de dilatación proximal a la estenosis se asocia con una mayor probabilidad de respuesta que la dilatación masiva o, sorprendentemente, la ausencia de dilatación. Tener síntomas obstructivos más marcados, pero de menor duración, también se asocia con el éxito de la terapia anti-TNF.⁵³²

Más sobre el texto fuente Se requiere el texto fuente para obtener información adicional sobre la traducción

Enviar comentarios

Paneles laterales

4.7.3 Plástica de la estenosis

Declaración 55. Recomendamos que la estenosisplastia es una alternativa a la resección en pacientes con estenosis de la enfermedad de Crohn del intestino delgado de menos de 10 cm, y es útil cuando hay múltiples estenosis o la necesidad de preservar la longitud del intestino. Las estenosis más largas pueden tratarse mediante técnicas de estenosisplastia no estándar (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,3%).

La estenosisplastia, una técnica para el tratamiento quirúrgico de las estenosis del intestino delgado sin pérdida de la longitud del intestino, está indicada con estenosis únicas o múltiples, intestino corto inminente o resección extensa previa del intestino delgado.

La presencia de fístulas, abscesos asociados a fístulas o posible carcinoma son contraindicaciones. La presencia de inflamación activa en el sitio de la estenosis no impide el éxito de la estenosisplastia.⁵⁴³

La estenosisplastia no se asocia con un aumento de las tasas de recurrencia o reoperación.⁵⁴⁴⁻⁵⁴⁶ De hecho, hay evidencia de que las tasas de reintervención pueden ser más bajas en la estenosisplastia que en los sitios de resección, ⁵⁴⁷ aunque un

metanálisis de siete estudios (688 pacientes) de 2006 mostró una tendencia no significativa a un menor riesgo de complicaciones si se realizaba solo una estenosisplastia, pero una tendencia no significativa a un aumento de la recurrencia después de la estenosisplastia y significativamente más tiempo libre de recurrencia supervivencia para los que tienen una resección intestinal.⁵⁴⁸

La estenosisplastia convencional de Heineke-Mikulicz se usa generalmente para estenosis de hasta 10 cm de longitud, con longitud intermedia (10-25 cm) utilizando una técnica modificada como el procedimiento de Finney y una enteroenterostomía (procedimiento de Michelassi) para estenosis más largas.^{538 549} Las técnicas más nuevas son generalmente tan seguras y efectivas como la estenosisplastia convencional.⁵⁵⁰ Recomendación de buenas prácticas 9.

Si hay múltiples estenosis próximas entre sí en un segmento de intestino y hay suficiente intestino sano restante, una sola resección puede ser preferible a múltiples estenosisplastias (acuerdo: 100%).

Si las estenosis múltiples del intestino delgado pueden tratarse con una sola resección en un paciente con una longitud intestinal adecuada en otro lugar, entonces esto es preferible para evitar un procedimiento complejo de estenosisplastia múltiple, pero tales decisiones deben individualizarse, considerando la condición del paciente en el momento de la cirugía. cirugía (uso de corticosteroides y fármacos inmunosupresores, albúmina sérica, anemia, estado nutricional), la posibilidad de complicaciones posoperatorias por cirugía compleja y el riesgo de malabsorción y desnutrición en el futuro debido al intestino corto. [538 550 551](#)

4.7.4 Terapia endoscópica para estenosis

Declaración 56. Sugerimos que la dilatación con balón es un tratamiento adecuado para las estenosis anastomóticas ileocolónicas de menos de 4 cm de longitud, sin angulación aguda y con enfermedad no penetrante, aunque la mayoría requerirá dilatación repetida. Las estenosis ileales endoscópicamente accesibles también son susceptibles de dilatación con balón, pero las tasas de complicaciones y recurrencia son más altas (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 94,4%).

La dilatación endoscópica con balón puede prevenir o retrasar la necesidad de resección quirúrgica o estenosisplastia para las estenosis intestinales relacionadas con la enfermedad de Crohn, incluidas las estenosis anastomóticas. Una preocupación clave es el resultado a largo plazo, en particular la necesidad de resección quirúrgica. Una revisión sistemática que identificó 24 estudios publicados informó resultados de 1163 pacientes, con tasas generales de intervención quirúrgica durante un período de seguimiento medio de 15 a 70 meses del 27%.⁵⁴¹ Las tasas de intervención quirúrgica fueron más altas después de la dilatación de las estenosis primarias, pero esto no alcanzó significación estadística. La longitud de la estenosis <4 cm se asoció con una reducción significativa en la necesidad de intervención quirúrgica. Sin embargo, en una revisión sistemática diferente de en gran parte los mismos artículos primarios, 25 estudios con datos sobre 1089 sometidos a un total de 2664 dilataciones estimaron la tasa acumulada de cirugía después de 5 años de seguimiento en un 75%, lo que lleva a los autores a sugerir precaución sobre uso de la técnica.⁵⁴² Sin embargo, esta cifra puede sobrestimar el requisito final de la cirugía, ya que los datos de seguimiento de 5 años solo estaban disponibles en 455 pacientes, que pueden haber permanecido en seguimiento debido a un curso de la enfermedad más complicado. Los autores no encontraron ninguna asociación entre el subtipo de estenosis y los resultados.

Un pequeño estudio ha demostrado el beneficio de la inyección intralesional de corticosteroides en el momento de la dilatación con balón de las estenosis de la enfermedad de Crohn,⁵⁵² pero otros estudios no han mostrado beneficio. [553 554](#)

4.8 Enfermedad de Crohn fistulizante no perianal y abscesos

4.8.1 Abscesos intraabdominales

Declaración 57. Sugerimos que los abscesos intraabdominales que complican la enfermedad de Crohn pueden tratarse inicialmente con antibióticos intravenosos y, cuando sea posible, drenaje radiológico. Puede ser necesario un drenaje quirúrgico, pero debe evitarse la resección inmediata (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 91,9%).

4.8.2 Terapia médica

En el primer caso, se requiere la optimización del paciente cuando una perforación localizada en la enfermedad de Crohn ha dado lugar a la formación de un absceso. La intervención quirúrgica es obligatoria en el contexto de la peritonitis libre y es muy probable que sea necesaria en algún momento en el contexto de la formación de un absceso localizado. Idealmente, la cirugía se lleva a cabo después del tratamiento de la sepsis y el tratamiento de las deficiencias nutricionales. La nutrición enteral exclusiva puede ser un medio eficaz para controlar la inflamación intestinal sin el uso de corticosteroides.

Recomendación de buena práctica 10. Después del tratamiento de un absceso abdominal en el contexto de la enfermedad de Crohn fistulizante no perianal, se requiere una discusión médica y quirúrgica de la articulación, pero la resección quirúrgica a intervalos no siempre es necesaria (Acuerdo: 100%).

Algunos observadores sugieren que la cirugía puede evitarse mediante el drenaje radiológico percutáneo de los abscesos y luego la reanudación del tratamiento médico.⁵⁵⁵ La serie de casos más grande hasta la fecha de 51 pacientes identificados retrospectivamente a partir de la revisión de historias clínicas de un solo centro durante un período de 10 años ha demostrado que los pacientes sometidos a resección quirúrgica tenían significativamente menos probabilidades de desarrollar recurrencia del absceso que los tratados con antibióticos solos o percutáneos. drenaje durante un seguimiento medio de 3,75 años (12% frente a 56%).⁵⁵⁶ Sin embargo, los enfoques no quirúrgicos tuvieron éxito en la prevención de cirugías posteriores en casi la

mitad de los pacientes tratados médicamente. Una proporción casi idéntica de pacientes evitaron la cirugía durante el seguimiento a largo plazo en una serie diferente de 32 pacientes tratados con drenaje percutáneo para la enfermedad de Crohn perforante. ⁵⁵⁷ Esta estrategia, si tiene éxito en el tratamiento de la sepsis, probablemente conducirá a una menor morbilidad y potencialmente menores tasas de estoma.

4.8.3 Fístulas enterovaginales y enterovesicales

Declaración 58. Recomendamos que las fístulas enterovaginales y enterovesicales se manejen junto con el control médico de la inflamación y la resección quirúrgica (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 100%).

Los datos sobre el tratamiento de las fístulas no perianales, especialmente de ensayos aleatorizados, son limitados. Hay datos aún más limitados sobre los resultados de los pacientes tratados por fístula específicamente entero-ginecológica o enterovesical. Aunque estas fístulas son raras, son un problema grave para los pacientes con enfermedad de Crohn. Una revisión sistemática de la literatura mostró que la respuesta al tratamiento médico (cierre de la fístula) fue completa en el 38,3% de las fístulas rectovaginales y en el 65,9% de las enterovesicales. ⁵⁵⁸ Para las fístulas enterovesicales, los factores de riesgo para la necesidad de una intervención quirúrgica incluyen el origen sigmoide y otras complicaciones de la enfermedad de Crohn, como obstrucción del intestino delgado, formación de abscesos, otras fistulaciones, obstrucción ureteral o infección del tracto urinario. ⁵⁵⁹ Estos autores sugieren que las fístulas enterovesicales deben tratarse médicamente inicialmente, con cirugía reservada para aquellas con obstrucción intestinal o formación de abscesos, no respondedores o recidiva después del tratamiento médico. En una serie de 47 pacientes con fístulas genitales, los antibióticos no tuvieron un beneficio duradero, las tiopurinas dieron como resultado un 13% de respuesta completa y un 24% de respuesta parcial, y la terapia anti TNF-alfa dio un 17% de respuesta completa y 30% de respuesta parcial. La cirugía se realizó en un tercio de los pacientes, pero solo el 22% tuvo respuesta completa después de una primera operación y el 39% después de la reintervención. En general, el cierre de la fístula solo se logró en un tercio de los pacientes. ⁵⁶⁰

Estos estudios destacan que todavía hay pruebas muy limitadas en las que basar una guía de manejo específica, pero la terapia médica sola o en combinación con cirugía parecería ofrecer beneficios a algunas pacientes en el manejo de fístulas enterovaginales y enterovesicales. Los pacientes deben ser discutidos en reuniones multidisciplinarias y el tratamiento individualizado, considerando los síntomas y la situación de los pacientes.

4.8.4 Fístulas enteroentéricas

Las fístulas enteroentéricas a menudo son asintomáticas y las guías de consenso de expertos han reconocido que no siempre requieren cirugía. ⁵⁶¹

4.8.5 Fístulas enterocutáneas

Declaración 59. Sugerimos que las fístulas enterocutáneas de bajo volumen pueden controlarse con inmunomoduladores y terapia biológica. Las fístulas de alto volumen suelen requerir cirugía para lograr el control de los síntomas (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 100%).

Las fístulas enterocutáneas generalmente se comunican con segmentos de inflamación de Crohn activa, a menudo en el contexto de otras complicaciones, como abscesos intraabdominales y estenosis lumbinales, o con anastomosis quirúrgicas (como manifestación de la mala cicatrización que caracteriza a la enfermedad de Crohn). Históricamente, las fístulas enterocutáneas se trataban quirúrgicamente pero, con el advenimiento de la terapia anti-TNF, se pueden implementar enfoques conservadores que pueden conducir al cierre definitivo de la fístula en algunos pacientes. No hay datos de ensayos prospectivos que orienten la terapia. Tanto las fístulas como las complicaciones asociadas deberán tratarse juntas. Por ejemplo, en el contexto de una fístula de alto gasto con deficiencia nutricional y estenosis luminal, un paciente requerirá un período de optimización nutricional y bioquímica, ^{562 563}

Hay poca evidencia formal sobre el papel de la terapia inmunosupresora. Si una fístula se asocia con una inflamación activa, entonces vale la pena el tratamiento médico, pero es poco probable que ayude a una fístula posoperatoria. ⁵⁶⁴ Una serie retrospectiva de 48 pacientes con fístula enterocutánea de GETAID incluyó 21 fístulas posoperatorias (dentro de los 30 días posteriores a la cirugía, la mayoría de las cuales, pero no todas, fueron resecciones intestinales). ⁵⁶⁵ Un tercio tenía múltiples extensiones y una cuarta parte tenía una alta producción. Además de manejar las complicaciones asociadas, los pacientes fueron tratados con terapia anti-TNF. Un tercio tuvo cicatrización de la fístula, la mitad de los cuales recayó durante una mediana de seguimiento de 3 años. Un tercio de los pacientes desarrolló un absceso intraabdominal durante el tratamiento con anti-TNF. Se requirió cirugía en el 54% de los pacientes en general. La complejidad (múltiples tractos) y la estenosis asociada se asociaron con tasas reducidas de curación con la terapia anti-TNF y una mayor necesidad de cirugía. El aumento de la complejidad de la fístula se asocia con resultados adversos, incluida la mortalidad. ⁵⁶⁶ Todos los pacientes con fístulas enterocutáneas deben ser tratados por un equipo multidisciplinario.

4.8.6 Terapia anti-TNF para fístulas no perianales

Declaración 60. Sugerimos que la terapia anti-TNF puede usarse para controlar la inflamación o mantener la remisión en el contexto de la enfermedad de Crohn fistulizante no perianal (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 94,6%).

Declaración 61. Recomendamos que la terapia anti-TNF solo se inicie después de que los abscesos hayan sido tratados con antibióticos y, cuando sea posible, drenaje (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 94,9%).

Hay pruebas de mayor calidad disponibles para el infliximab en relación con el adalimumab para el uso de la terapia anti-TNF en el contexto de la enfermedad de Crohn fistulizante no perianal. El ensayo ACCENT II incluyó a 25 mujeres con un total de 27 fístulas rectovaginales con drenaje al inicio del estudio.⁵⁶⁷ Se logró el cierre en la semana 14 después de la terapia de inducción con infliximab de etiqueta abierta para el 45% de las fístulas. La asignación al azar a infliximab durante la terapia de mantenimiento se asoció con una mayor duración del cierre de la fístula en comparación con la terapia con placebo (mediana de 46 semanas frente a 33 semanas). Los resultados de los pacientes en ACCENT II con fístulas enterocutáneas no se informaron por separado, pero estos pacientes representaron menos del 10% de la cohorte total. El adalimumab nunca se ha sometido a un ensayo de control aleatorio de eficacia en la fistulización de la enfermedad de Crohn.

4.9 Enfermedad de Crohn perianal

4.9.1 Evaluación de la enfermedad perianal

Recomendación de buenas prácticas 11. La toma de decisiones multidisciplinaria debe ser el estándar de atención para los pacientes con enfermedad de Crohn perianal (Acuerdo: 97,4%).

El equipo multidisciplinario que trabaja en la enfermedad de Crohn perianal es ampliamente considerado como la mejor práctica según el consenso de expertos.⁵⁶¹

Declaración 62. Recomendamos que la resonancia magnética pélvica se utilice como un complemento importante de la evaluación clínica y el examen bajo anestesia (por un cirujano experimentado) en la evaluación de la enfermedad de Crohn perianal fistulizante. Dependiendo de la disponibilidad local y la experiencia, también se puede utilizar la ecografía endoanal (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

La resonancia magnética pélvica tiene un papel bien reconocido en la definición de la anatomía de las fístulas perianales como complemento del examen bajo anestesia (EUA). Los informes iniciales de sensibilidad en comparación con EUA sugirieron tasas de 85 a 89%.⁵⁶⁸⁻⁵⁷⁰ La resonancia magnética también puede detectar una carga significativa de enfermedad perianal no fistulizante que de otro modo se pasaría por alto clínicamente.⁵⁷⁰⁻⁵⁷¹ La ecografía endoanal también ha mostrado una alta sensibilidad, aunque su uso es limitado en pacientes con estenosis anales u otras estenosis lumbales.⁵⁶⁹⁻⁵⁷⁰ La interpretación de las imágenes de la fístula (resonancia magnética o ecografía endoanal) depende de la experiencia del operador.

Un cirujano colorrectal experimentado debe realizar la EUA para evaluar la enfermedad perianal e identificar la anatomía de los trayectos de la fístula, ya que es probable que la experiencia y el conocimiento de los especialistas mejoren la identificación de todos los trayectos.⁵⁶⁹⁻⁵⁷²⁻⁵⁷³ En una comparación con la ecografía endoscópica y la resonancia magnética, un operador experimentado clasificó correctamente el 91% de las fístulas perianales de los pacientes en EUA (IC del 95%: 75% a 98%).⁵⁶⁹ Sin embargo, se recomienda una combinación de dos pruebas de resonancia magnética, ecografía endoanal y EUA para obtener una evaluación óptima.⁵⁷⁴ Específicamente, a menos que lo indiquen los resultados de la resonancia magnética o la ecografía endoanal, es posible que se pasen por alto pequeños abscesos o colecciones, en particular si hay induración significativa o una colección supraelevador.⁵⁷⁴ EUA es más sensible que la MRI en la evaluación de ulceración anal o estenosis del canal anal.⁵⁷¹

Declaración 63. Recomendamos que el examen bajo anestesia incluya una evaluación de la mucosa rectal, ya que la presencia de proctitis se asocia con tasas más bajas de curación de la fístula en la enfermedad de Crohn perianal (GRADE: recomendación sólida, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%).

La evaluación de la mucosa rectal en el momento de la EUA es importante.⁵⁷²⁻⁵⁷⁵ En gran parte, los datos de observación, pero con un gran tamaño de efecto, de la era prebiológica muestran que los resultados son peores para la enfermedad fistulizante perianal asociada con la inflamación rectal. Un estudio de San Marcos sobre pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal diagnosticados en 1993-4 mostró que el 29% de los que tenían compromiso rectal se sometieron a proctectomía en comparación con el 4% de los que no tenían compromiso rectal.⁵⁷⁶

4.9.2 Inserción de Seton

Declaración 64. Recomendamos que se coloquen setons para prevenir la reacumulación de la sepsis perianal en la enfermedad de Crohn fistulizante (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). El momento óptimo de eliminación del setón es incierto (acuerdo: 97,1%).

EUA permite el drenaje de abscesos y la colocación de setonas, con evidencia de que la colocación de setonas antes de iniciar la terapia anti-TNF mejora las tasas de curación y reduce las tasas de recurrencia.⁵⁷⁷⁻⁵⁷⁹ Un metaanálisis reciente confirmó los beneficios de la terapia médica y quirúrgica combinada para mejorar la curación y hace menos probable la recurrencia de un absceso.⁵⁸⁰ La excepción a la inserción rutinaria de setons serían las pacientes con fístula rectovaginal en ausencia de un absceso o colección. En esta situación, los setonos pueden empeorar la secreción fecal por la vagina.

La evidencia sobre el momento de la extracción del setón no está clara. Los primeros estudios eliminaron los setons en la segunda infusión de infliximab o poco después.⁵⁶⁷⁻⁵⁷⁷⁻⁵⁷⁹ Estudios más recientes sugieren la eliminación posterior, ya sea después de completar la terapia de inducción con infliximab⁵⁸¹ o después de al menos cinco infusiones.⁵⁸² Es necesario extraer los setones para permitir la curación completa de las huellas de la fístula, pero si la inflamación activa continúa, la eliminación del setón puede resultar en un absceso recurrente. El momento óptimo y el método de evaluación siguen sin estar claros, y algunos

pacientes pueden requerir setonas a largo plazo para evitar o retrasar la proctectomía. Se necesitan más ensayos para comprender mejor el tratamiento óptimo de las fistulas perianales en la enfermedad de Crohn. [583584](#)

4.9.3 Terapia anti-TNF posoperatoria para fistulas perianales complejas

Declaración 65. Recomendamos que el infliximab se utilice como terapia biológica de primera línea para las fistulas perianales complejas y que se inicie tan pronto como se logre un drenaje adecuado de la sepsis (GRADE: recomendación firme, evidencia de alta calidad. Acuerdo: 100%) .

4.9.3.1 Infliximab para la enfermedad fistulizante perianal

Se dispone de evidencia de mayor nivel para infliximab en relación con adalimumab para fistulas perianales complejas después del tratamiento quirúrgico inicial, como drenaje de abscesos y colocación de setones. Se ha demostrado que el uso de infliximab es eficaz para el cierre de fistulas perianales. En un estudio de 94 pacientes con enfermedad de Crohn y fístula abdominal o perianal, la terapia de inducción con 5 mg / kg o 10 mg / kg se asoció con tasas de cierre completo de la fístula del 55% y 38% en comparación con el 13% de placebo.⁵⁸⁵ En el ensayo ACCENT II posterior, esta respuesta de inducción se confirmó en una fase abierta, con el cierre de la fístula en el 69% de los pacientes a las 14 semanas. La aleatorización posterior a infliximab se asoció con una mediana de tiempo significativamente mayor hasta la pérdida de respuesta en comparación con los pacientes aleatorizados a placebo (> 40 semanas frente a 14 semanas), y el 36% de los pacientes que completaron esta fase de mantenimiento mostraron una ausencia completa de fistulas de drenaje después de 54 semanas. del tratamiento con infliximab en comparación con el 19% de los pacientes con placebo (p = 0,009). [567](#)

Las dosis más altas de infliximab pueden ser beneficiosas para la enfermedad fistulizante perianal, con niveles objetivo > 10 µg / ml asociados con una mejor respuesta. [586](#)

4.9.3.2 Adalimumab para la enfermedad fistulizante perianal

El cierre o la mejoría de la fístula no ha sido el resultado principal de ningún ensayo aleatorizado prospectivo de adalimumab. El ensayo CHARM mostró una mayor eficacia en comparación con placebo para el cierre de fistulas abdominales o perianales como criterio de valoración secundario, pero no se han informado resultados para los subtipos de fistulas. Al inicio del estudio había 117 pacientes con fistulas de drenaje. Todos los pacientes recibieron terapia de inducción de etiqueta abierta con adalimumab y luego fueron aleatorizados a terapia de mantenimiento con adalimumab o placebo. El cierre completo de la fístula en la semana 56 se observó en el 33% de los sujetos con adalimumab frente al 13% con placebo (p = 0,016). [486](#) De todos los que tenían fistulas curadas en la semana 56 (incluidos los que recibieron placebo), el 90% (28/31) mantuvieron la curación después de un año de tratamiento abierto con adalimumab. [587](#)

Un ensayo controlado aleatorio en el que 76 pacientes con enfermedad fistulizante perianal activa recibieron terapia abierta con 24 semanas de adalimumab en combinación con ciprofloxacina 500 mg BD durante 12 semanas o placebo encontró que, después de 12 semanas, el criterio de valoración principal del 50% La reducción de las fistulas de drenaje se logró en un 71% en el grupo de combinación de adalimumab / ciprofloxacino frente al 47% en el grupo de adalimumab / placebo (p = 0,047). [588](#) Sin embargo, en la semana 24 (es decir, 12 semanas después del cese de la terapia con antibióticos) la diferencia entre los dos grupos ya no era significativa. Esto sugiere que la adición de un antibiótico puede acelerar la curación pero no afectar el resultado final. Se requieren más pruebas antes de que se pueda recomendar como práctica habitual.

4.9.4 Tratamiento quirúrgico combinado con terapia anti-TNF

Ninguno de estos estudios incluyó intervenciones quirúrgicas iniciales para el tratamiento de los trayectos de fístula. Ningún ensayo controlado aleatorio ha comparado estos tratamientos directamente ni ha intentado evaluar el beneficio adicional de la terapia de combinación en comparación con el tratamiento con cirugía o anti-TNF solo. Sin embargo, la comparación entre estos enfoques ha sido objeto de varios estudios retrospectivos que recientemente se han revisado sistemáticamente. Aunque la heterogeneidad significativa entre los estudios individuales limita la interpretación, existe una tendencia constante hacia mejores resultados con el tratamiento quirúrgico y anti-TNF combinado. [580 583](#) La preparación cuidadosa del trayecto de la fístula con legrado para destruir todo el tejido epitelial y la ligadura de la abertura interna como tratamiento estándar en los brazos activo y de control de un ensayo de células madre mesenquimales logró un 'placebo' (preparación quirúrgica solo sin tratamiento médico activo) tasa de éxito del 34% en la semana 24. [589](#) Es muy probable que se necesiten múltiples modalidades de tratamiento para controlar las fistulas perianales en la enfermedad de Crohn. [590](#)

4.9.5 Terapia con vedolizumab y ustekinumab

El análisis post hoc de 57 pacientes con fistulas (lugar no especificado) en el estudio GEMINI 2 mostró tasas más altas de cierre de fistulas de drenaje al año: 41,2% con vedolizumab 8 semanas (p = 0,03 frente a placebo) y 22,7% con 4 dosis semanales. vedolizumab semanal (no significativo frente a placebo). [497](#)

Los datos de los resultados para los pacientes con fistulas al inicio del estudio en los estudios CERTIFI fase 2o y UNITI fase 3 de ustekinumab se han informado en forma de resumen, mostrando una tendencia no significativa hacia una mejor cicatrización de la fístula en pacientes aleatorizados a ustekinumab en comparación con placebo. [591](#) Los datos adicionales que sugieren la curación con ustekinumab provienen de series de casos relativamente pequeñas de pacientes refractarios al TNF. [507 508 592](#) Se necesitan más datos de ensayos controlados para confirmar el papel de ustekinumab en la cicatrización de la fístula perianal.

4.9.6 Tratamiento quirúrgico de fistulas

Recomendación de buena práctica 12. Las opciones quirúrgicas para las fístulas perianales de la enfermedad de Crohn (colgajo de avance, LIFT, procedimientos de relleno) solo deben ofrecerse en pacientes seleccionados después de recibir asesoramiento, ya que los resultados a largo plazo son deficientes, especialmente para aquellos con enfermedad compleja y actividad de la enfermedad en curso. (Acuerdo: 97,1%).

En una encuesta de cirujanos británicos, los procedimientos definitivos comúnmente realizados en el contexto de la enfermedad de Crohn perianal fueron la extirpación del setón de drenaje solo (70,7%), la fistulotomía (57,1%) y, con menor frecuencia, colgajo de avance (38,9%), tapón de fístula (36,4%) y el procedimiento de ligadura de vía interesfinteriana (LIFT) (31,8%).⁵⁹³ La eficacia informada de las opciones quirúrgicas curativas en el contexto de la enfermedad de Crohn perianal es variable. Los colgajos de avance y la técnica LIFT son eficaces en pacientes selectivos con enfermedad de Crohn perianal, observándose curación en dos tercios de los pacientes al año en un pequeño estudio prospectivo.⁵⁹⁴ Sin embargo, existe un fracaso progresivo con el tiempo, relacionado tanto con el fracaso del tratamiento como con la enfermedad recurrente.⁵⁹⁵ El tratamiento de fístula anal asistido por video (VAAFT) combinado con colgajo de avance se ha informado en la enfermedad de Crohn fistulizante compleja con una tasa de éxito del 82% a los 9 meses.⁵⁹⁶ Una revisión sistemática ha demostrado que los tapones de fístula pueden ser eficaces en el 55% de las fístulas relacionadas con la enfermedad de Crohn,⁵⁹⁷ aunque la variación en el éxito informado es amplia. Un ensayo controlado aleatorio prospectivo de pegamento de fibrina en 36 pacientes con fístulas perianales de la enfermedad de Crohn mostró una terapia eficaz en el 38% después de 8 semanas.⁵⁹⁸ En comparación, solo el 16% de los que estaban bajo observación solo después de la eliminación del setón lograron la remisión ($p = 0.04$). El beneficio fue mayor en pacientes con fístulas simples. La administración de células madre derivadas de tejido adiposo expandidas además de pegamento de fibrina parece más eficaz que el pegamento de fibrina solo.⁵⁹⁹ La eficacia a largo plazo del pegamento de fibrina, los tapones de colágeno y la pasta no está clara.

4.9.7 Terapia alogénica con células madre derivadas de tejido adiposo para las fístulas perianales

Las células madre derivadas de tejido adiposo alogénico expandido son fáciles de administrar y seguras.⁶⁰⁰ En un estudio reciente de fase III, 212 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja refractaria al tratamiento fueron asignados al azar a una única inyección intralesional de 120 millones de células Cx601 (darvadstrocel) o placebo.⁵⁸⁹ Tanto el grupo activo como el de control tuvieron un EUA inicial con legrado de los trayectos de la fístula e inserción de setonas si es necesario, seguido al menos 2 semanas después de un EUA adicional con ligadura de la abertura de la fístula interna e inyección del tratamiento de prueba en el tejido adyacente a todos los tractos de fístula. La tasa de remisión completa en la semana 24 fue del 50% para el tratamiento activo frente al 34% para el placebo ($p = 0,024$). La alta tasa de respuesta al placebo probablemente refleja las extensas intervenciones quirúrgicas que recibió el grupo de placebo, incluido el legrado del trayecto de la fístula y el cierre de la abertura interna. Es de destacar que el fracaso de la terapia anti-TNF no era un requisito para ingresar al estudio, sino que los pacientes debían haber fallado al menos en uno de los antibióticos, la terapia inmunomoduladora o la terapia anti-TNF. De hecho, el 79% de los pacientes de este ensayo habían recibido un anti-TNF en los 6 meses anteriores y el 61% estaba en tratamiento con anti-TNF en el momento de la aleatorización. Los datos de resultado a un año demuestran una remisión combinada (cierre de todas las aberturas externas tratadas que drenaban al inicio del estudio y ausencia de colecciones > 2 cm en la resonancia magnética) del 56,3% en el grupo de darvadstrocel, frente al 35,6% en el grupo de placebo ($p = 0,021$). La remisión clínica al año fue del 59,2% y del 41,6%, respectivamente ($p = 0,013$).⁶⁰¹ Otros grupos han informado datos prometedores con preparaciones alternativas de células madre alogénicas, revisadas recientemente.⁶⁰² Dada la complejidad de la selección adecuada de pacientes, el manejo de la enfermedad luminal, la técnica quirúrgica, la selección de terapias complementarias y la elección de la preparación de células madre, los pacientes a los que se ofrecen estas terapias deben ser monitoreados de cerca como parte de un ensayo clínico o registro.

4.9.8 Deformación de estoma disfuncional

Declaración 66. Recomendamos que la desviación del flujo fecal se pueda utilizar en pacientes con enfermedad de Crohn perianal grave resistente al tratamiento médico. Se debe advertir a los pacientes que las tasas de reversión exitosa posterior son bajas y que, en última instancia, puede ser necesaria una proctectomía (GRADE: recomendación sólida, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 100%).

Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que la creación de un estoma disfuncional ofrece una rápida mejora de la enfermedad de Crohn perianal, incluso en casos complejos. Es probable que el mecanismo se relacione con la desviación del flujo fecal, que en sí mismo parece contener factores que promueven la inflamación rectal.⁶⁰³ La evidencia se limita a la opinión de expertos, respaldada por varias series de casos.⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁷ Aunque muchas de estas series se originan en una era prebiológica, los datos más recientes sugieren que las tasas de reversión satisfactoria del estoma después de una ileostomía para la enfermedad de Crohn perianal compleja son bajas.⁶⁰⁸⁻⁶⁰⁹ Una revisión sistemática mostró que la derivación fecal mejora los síntomas en aproximadamente dos tercios de los pacientes, pero la restauración intestinal solo tiene éxito en el 17%.⁶¹⁰ Las tasas de reversión exitosa pueden ser particularmente bajas en aquellos con afectación rectal.⁶¹⁰ Cabe señalar que, tras la mejoría inicial, puede producirse una recurrencia de la inflamación en la pelvis y el segmento disfuncional del intestino, pudiendo presentarse de forma no específica con pérdida de peso, aumento de los marcadores inflamatorios y fiebre. Para la enfermedad resistente al tratamiento grave, la proctectomía es un tratamiento eficaz, pero el consenso de expertos lo considera un último recurso.⁶⁰⁷

4.10 Manejo posquirúrgico de la enfermedad de Crohn

4.10.1 Recurrencia de la enfermedad tras resección ileocolónica

En un estudio de factores predictivos de enfermedad recurrente después de la resección ileocecal, hubo una tasa de recurrencia sintomática del 20% al año y del 47% a los 5 años. Hubo un rápido desarrollo de lesiones endoscópicas en el íleon neoterminal (73% al año). ³⁵⁹ Los factores de riesgo para la recurrencia de la enfermedad se analizan en la siguiente sección sobre profilaxis médica (ver [Sección 4.10.3](#): Reevaluación y profilaxis médica después de una resección ileocolónica).

4.10.1.1 Investigación de la recurrencia sintomática después de una resección ileocolónica

Declaración 67. Sugerimos que, en caso de recurrencia sintomática después de una resección ileocolónica por enfermedad de Crohn, se pueda realizar una evaluación de la inflamación de la mucosa con ileocolonoscopia. Se puede usar calprotectina fecal y/o imágenes transversales si la ileocolonoscopia no es posible o aceptable, pero puede que no sea lo suficientemente sensible para detectar inflamación localizada (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Concordancia: 97,4%).

Después de la resección por enfermedad de Crohn de todo el tejido inflamado, la tasa acumulada de recurrencia sintomática a los 3 años es de aproximadamente 50%. ³⁵⁹ Los pacientes que presentan nuevos síntomas de dolor o diarrea después de la resección deben ser evaluados para confirmar si la enfermedad recurrente es la causa, ya que el diagnóstico diferencial incluye malabsorción de sales biliares y síndrome del intestino irritable. Aunque la ileocolonoscopia es la evaluación estándar de oro para determinar la recidiva posoperatoria, hay ocasiones en las que no es apropiada o técnicamente posible y pueden ser necesarias imágenes transversales. Existe una buena concordancia entre la evaluación por enteroclisia por RM y la endoscopia: la concordancia media del observador se observó en el 77,8% (kappa 0,67) en el diagnóstico de recidiva postoperatoria. ⁶¹¹ En manos experimentadas, la ecografía del intestino delgado predice los hallazgos endoscópicos, ⁶¹²⁻⁶¹⁴ con una buena correlación con la puntuación de Rutgeerts. ⁶¹⁵ Si bien la TC también ha demostrado ser eficaz para identificar la recurrencia posoperatoria, ^{616 617} debe evitarse siempre que sea posible para limitar la exposición a la radiación.

La calprotectina fecal y la lactoferrina en pacientes posoperatorios con enfermedad de Crohn se correlacionan bien con la actividad clínica de la enfermedad medida por el índice de Harvey Bradshaw, mientras que la correlación con la proteína C reactiva fue más débil. ⁶¹⁸ Sin embargo, hubo baja sensibilidad y especificidad de las pruebas de heces, particularmente en aquellas con síntomas clínicos leves o moderados. Además, este estudio no mostró que la calprotectina fecal pudiera predecir la recurrencia endoscópica (más que clínica). En el ensayo POCER, la calprotectina fecal se correlacionó con la recurrencia endoscópica, con un nivel > 100 µg / g de heces que indica recurrencia endoscópica con una sensibilidad del 89% y un valor predictivo negativo del 91%. ⁶¹⁹ Otro estudio de cohorte observacional multicéntrico de 86 pacientes asintomáticos con enfermedad de Crohn después de una resección ileocecal también identificó un límite de calprotectina fecal de 100 µg / g como mejor para discriminar entre la recurrencia endoscópica versus la remisión. ⁶²⁰ En este estudio, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo y precisión general a 100 µg / g fueron del 95%, 54%, 69%, 93% y 77%, respectivamente. El ensayo TOPPIC también mostró una asociación de la calprotectina fecal con la recurrencia clínica. ⁶²¹ TOPPIC también demostró el poder de la calprotectina fecal como una variable dependiente del tiempo, ya que un aumento de 100 µg / g de calprotectina condujo a un aumento del 18% en la FC para la recurrencia clínica. Por lo tanto, se sugiere que el uso de calprotectina fecal es más útil cuando existe un valor de comparación para el mismo paciente en remisión conocida. Un aumento en el nivel de fondo en el contexto de los síntomas clínicos debería impulsar una mayor investigación y tratamiento.

4.10.1.2 Causas no inflamatorias de diarrea después de la resección ileocolónica

Recomendación de buena práctica 13. Los pacientes con síntomas recurrentes después de la resección por enfermedad de Crohn, que no tienen evidencia de inflamación activa, deben tener en cuenta otros diagnósticos, incluidos malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano, trastornos funcionales intestinales, adherencias, estenosis fibroestenóticas o anastomóticas (Acuerdo: 97,3%).

Los síntomas gastrointestinales en pacientes con cirugía previa por enfermedad de Crohn no están necesariamente relacionados con la inflamación recurrente. Por el contrario, la recurrencia de la enfermedad de Crohn anastomótica menor a menudo es asintomática. Se deben considerar otros diagnósticos.

4.10.1.2.1 Malabsorción de sales biliares

Declaración 68. Recomendamos que, después de la resección ileal, los pacientes con enfermedad de Crohn con diarrea que sugiera malabsorción de ácidos biliares deben someterse a una prueba terapéutica de un secuestrante de ácidos biliares como colestiramina o colesevelam (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Se puede considerar un estudio de SeHCAT para la respuesta fallida al tratamiento o si el diagnóstico no es claro (Acuerdo: 97,2%).

La diarrea de ácidos biliares debida a malabsorción es común después de la resección ileal y ocurre en más del 80% de los pacientes. ⁶²²⁻⁶²⁵ Por lo tanto, es apropiado un ensayo terapéutico con secuestrantes de ácidos biliares, particularmente si la calprotectina fecal no se eleva significativamente. Un ⁷⁵ SeHCAT (SeHCAT) análisis sólo debe solicitarse cuando hay incertidumbre, ya que a menudo es anormal después de la resección ileal o con la inflamación ileal, y una exploración anormal no prueba que los síntomas se deben a la mala absorción de sales biliares. La colestiramina es eficaz ^{623 626} pero puede resultar desagradable al paladar, y otros agentes como el colestipol o el colesevelam, que son más caros, pueden utilizarse como alternativas para quienes no la toleran. ⁶²² Los secuestradores de ácidos biliares deben detenerse durante la prueba SeHCAT. También se puede utilizar loperamida. ⁶²⁷ Existe un interés creciente en la malabsorción de ácidos biliares como causa de diarrea funcional. ⁶²⁸ Los marcadores séricos de diarrea por ácidos biliares, tales como niveles reducidos del factor 19 de crecimiento de fibroblastos ^{629 630} y aumento de 7-alfa-hidroxicolestenona (C4), ⁶³¹ aún no están ampliamente disponibles; ambas pruebas serán anormales en la resección ileal y también en la inflamación ileal.

4.10.1.2.2 Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado ocurre más comúnmente después de la resección de la enfermedad de Crohn, ⁵³³ y puede imitar la enfermedad de Crohn al causar síntomas de hinchazón, diarrea, náuseas o vómitos, pérdida de peso o desnutrición. ⁶³² La prevalencia en un estudio fue del 30% utilizando una prueba de aliento con lactulosa, midiendo hidrógeno y metano. ⁶³³ El sobrecrecimiento bacteriano es más común si hay asas ciegas, dismotilidad, divertículos o estenosis. La prueba estándar de oro para el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado es el aspirado yeyunal con cultivo cuantitativo para organismos aeróbicos y anaerobios. Esta prueba es invasiva y generalmente no está disponible. Las pruebas de aliento con glucosa o hidrógeno lactosa se utilizan con más frecuencia. Se recomienda la medición de metano e hidrógeno para aumentar la sensibilidad, pero hay una falta de estandarización y poca sensibilidad y especificidad para estas pruebas. ⁶³⁴ Se recomienda el tratamiento empírico si el diagnóstico es probable, con antibióticos de amplio espectro como metronidazol, ciprofloxacino ⁵³⁴ o rifaximina. ⁶³⁵ Pueden requerirse cursos de tratamiento recurrentes.

4.10.1.2.3 Otras causas de síntomas recurrentes después de la cirugía ileocolónica

Otras condiciones coexistentes que pueden causar confusión de diagnóstico incluyen el síndrome del intestino irritable, ⁶³⁶ enfermedad celíaca y síndrome de intestino corto en aquellos con resección extensa del intestino delgado. También se deben considerar el linfoma y la malignidad. También se deben considerar las complicaciones posoperatorias, incluidas las estenosis anastomóticas, las colecciones y la hernia en el sitio del puerto (después de la cirugía laparoscópica).

4.10.2 Dejar de fumar después de la cirugía

Declaración 69. Recomendamos que se anime activamente a dejar de fumar a todos los pacientes que fuman después de una resección intestinal por enfermedad de Crohn (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 100%).

El factor ambiental mejor descrito que afecta el resultado de la EII es el tabaquismo, que tiene un impacto negativo en el curso clínico de la enfermedad de Crohn. Se ha demostrado que los fumadores de cigarrillos tienen una recaída posoperatoria más rápida y más grave en la enfermedad de Crohn. ^{621 637} Por lo tanto, se deben hacer todos los esfuerzos posibles para ayudar a los pacientes a dejar de fumar después de la cirugía ofreciéndoles asesoramiento, farmacoterapia o terapia de reemplazo de nicotina (consulte la [Sección 5.8.1: Tabaquismo y enfermedad de Crohn](#)).

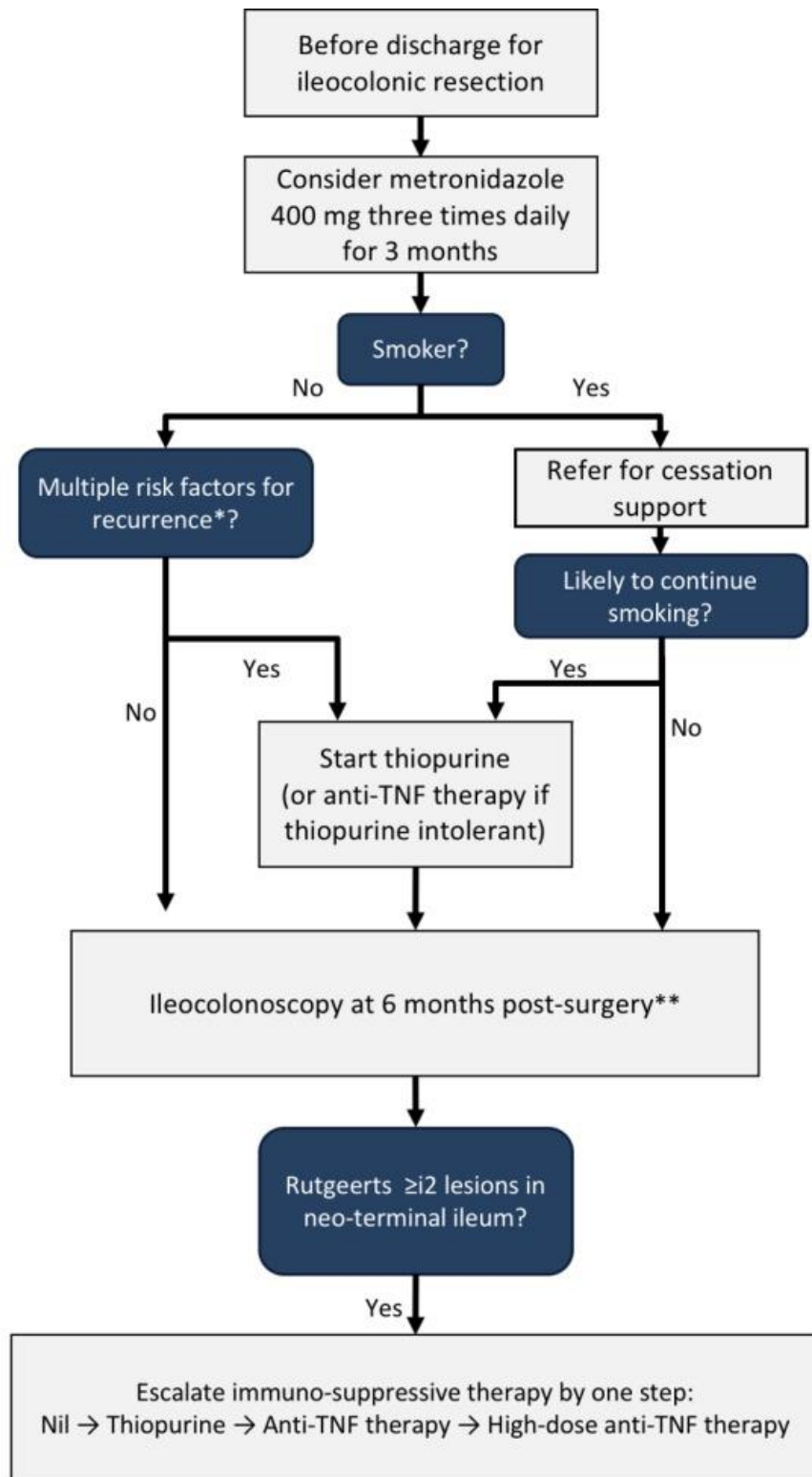
4.10.3 Reevaluación y profilaxis médica tras resección ileocolónica

Declaración 70. Sugerimos que, después de la resección ileocolónica para la enfermedad de Crohn, se pueda realizar una ileocolonoscopia a los 6 meses para evaluar el íleon neoterminal a fin de considerar la intensificación del tratamiento si hay inflamación de la mucosa (Rutgeerts i2 o superior) (GRADE: recomendación débil, baja calidad evidencia). Si la anastomosis no está al alcance del examen endoscópico, entonces se pueden realizar imágenes transversales con enterograma por resonancia magnética (concordancia: 89,2%).

Declaración 71. Sugerimos que los pacientes con enfermedad de Crohn con factores de riesgo importantes de recurrencia de la enfermedad después de una resección ileocolónica (en particular el tabaquismo) o con enfermedad recurrente a los 6 meses de posoperatorio, puedan iniciar una colonoscopia con tiopurinas (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad) o terapia anti-TNF (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 94,4%).

Declaración 72. Recomendamos que no se administre mesalazina para prevenir la recurrencia después de la resección de la enfermedad de Crohn ileocolónica (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97.2%).

Un diagrama de flujo resumido de la profilaxis médica posoperatoria después de la resección ileocolónica para la enfermedad de Crohn se muestra en [figura 3](#).



* Risk Factors for recurrence (two or more of):

- Smoking
- Penetrating disease
- Multiple resections
- Perianal fistulae
- Extensive small bowel disease
- Residual active disease
- Granulomas or myenteric plexitis

** If not possible consider cross-sectional imaging or faecal calprotectin as alternative

figura 3. Profilaxis médica después de la resección ileocolónica por enfermedad de Crohn.

4.10.3.1 Factores de riesgo de recurrencia de la enfermedad después de la resección ileocolónica

La cirugía para la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn no es curativa, con altas tasas de recurrencia de la enfermedad al año. ⁶³⁸ La recurrencia endoscópica predice una futura recaída clínica. ^{359 639} A los 6 meses, la recurrencia endoscópica es evidente en entre el 39% y el 84% de los pacientes. ⁶⁴⁰⁻⁶⁴² Un metanálisis de los grupos de placebo de los ensayos de mantenimiento posoperatorio mostró una tasa de recurrencia endoscópica del 58% (IC del 95%: 51% a 65%) en una mediana de 1 año después de la cirugía. ⁶⁴³

Los factores clínicos predictivos de recurrencia sintomática en el estudio de Rutgeerts fueron la actividad de la enfermedad preoperatoria, la indicación de cirugía (las fístulas y los abscesos se asocian con más recurrencia que estenosis) y el número de resecciones previas. ³⁵⁹ La gravedad de las lesiones recurrentes de la mucosa en el íleon neoterminal en la colonoscopia después de la resección fue el principal predictor de la recurrencia sintomática posterior en el análisis multivariable. La actividad de la enfermedad preoperatoria fue el principal factor predictivo clínico. El tabaquismo no se evaluó en este estudio, pero es el factor de riesgo más importante, con un metanálisis que muestra un aumento del riesgo de recurrencia endoscópica en 2,5 veces y de recurrencia clínica 2 veces. ⁶³⁷ Otros factores de riesgo de recurrencia posoperatoria incluyen resección previa, enfermedad penetrante, enfermedad perianal, enfermedad intestinal extensa (> 50 cm), granulomas en la muestra de resección y plexitis mientérica en el margen de resección proximal. ⁶⁴³⁻⁶⁴⁶

4.10.3.2 Evidencia del beneficio de la profilaxis médica para prevenir la recurrencia posoperatoria

Los ensayos de prevención posoperatoria han sido un desafío en esta área, ya que la recurrencia clínica es menos común que la recurrencia endoscópica, y los criterios de valoración comúnmente utilizados para la recaída clínica, como la puntuación CDAI, no se validan en el contexto posoperatorio. Ha sido mucho más fácil demostrar una reducción en las tasas de recurrencia endoscópica, y la gravedad de la lesión endoscópica se correlaciona con el riesgo de recurrencia clínica. ^{359 647}

4.10.3.2.1 Terapia con tiopurina

Para aquellos que no pueden dejar de fumar, el ensayo TOPPIC proporcionó evidencia de que las tiopurinas pueden mejorar sus posibilidades de mantener la remisión después de la cirugía. Sin embargo, este estudio no confirmó un papel más amplio de las tiopurinas en el contexto posoperatorio, sin diferencias generales en la recurrencia clínica o endoscópica a los 3 años (aunque un análisis post-hoc mostró que la curación endoscópica completa (puntuación de Rutgeerts i0) fue más probablemente en el grupo de las mercaptopurinas). ⁶²¹ Una revisión Cochrane de ensayos anteriores mostró evidencia de baja calidad sobre el beneficio de las tiopurinas en comparación con el placebo. ⁶⁴⁸

4.10.3.2.2 Terapia anti-TNF

Los primeros estudios habían demostrado beneficios para el infliximab en la prevención de la recurrencia posoperatoria, pero en general ha sido más fácil demostrar la prevención de la recurrencia endoscópica al año ^{649 650} o 2 años, ⁶⁵¹ ya que las tasas de recaída clínica en estos estudios fueron menores y las diferencias no significativas. El estudio Yoshida ⁶⁵⁰ tuvo un seguimiento a los 3 años y hubo una tasa de remisión significativamente mayor del 93,3% con infliximab en comparación con el 56,3% sin tratamiento. Un estudio de Sorrentino *et al.* ⁶⁵² evaluaron a los que permanecieron en remisión clínica y endoscópica con infliximab a los 2 años de la cirugía, momento en el que se interrumpió el tratamiento. Diez de los 12 pacientes tuvieron recaída endoscópica a los 4 meses y todos lograron la curación con el retratamiento con dosis más bajas de infliximab (3 mg / kg 8 semanales). Un gran ensayo doble ciego controlado con placebo de infliximab posoperatorio en 297 pacientes no demostró una reducción significativa de la recaída clínica a las 76 semanas (12,9% con infliximab) en comparación con placebo (20%), pero mostró una reducción en la recidiva endoscópica (30,6% vs 60%). Las tasas de recaída clínica fueron bajas a pesar de que los pacientes debían tener un factor de riesgo de recurrencia (cirugía previa, resección por enfermedad penetrante, fístula perianal reciente o tabaquismo actual). ⁶⁵³ Para los pacientes que recibieron profilaxis anti-TNF en el posoperatorio, el uso de múltiples fármacos anti-TNF en el pasado hace que la recaída sea mucho más probable. ⁶⁵⁴ Un estudio aleatorizado de tres brazos comparó adalimumab posoperatorio con azatioprina y 5-ASA con un seguimiento de 2 años. Hubo una reducción significativa de la recurrencia endoscópica para los que recibieron adalimumab (adalimumab 6,3%, azatioprina 64,7%, 5-ASA 83,3%) y una reducción significativa de la recidiva clínica (12,5%, 64,7% y 50%, respectivamente). ⁶⁵⁵

4.10.3.2.3 Colonoscopia postoperatoria a los 6 meses

El ensayo POCER fue un ensayo aleatorio pragmático que comparó un modelo de atención activa mediante evaluación endoscópica a los 6 meses del posoperatorio con la atención estándar (sin colonoscopia a los 6 meses). ⁶⁴⁰ Todos los pacientes que ingresaron al ensayo recibieron metronidazol durante 3 meses después de la operación, y aquellos con alto riesgo de recurrencia recibieron tiopurinas (o adalimumab si eran intolerantes). En el grupo de atención activa, el tratamiento se intensificó si se documentaba una recurrencia endoscópica a los 6 meses: a tiopurina, adalimumab quincenal con tiopurina o adalimumab semanal. A los 18 meses, la recurrencia endoscópica fue del 49% en el grupo activo frente al 67% en el grupo de atención estándar (p = 0.03) y la recurrencia clínica fue del 27% y 40%, respectivamente (p = 0.08).

4.10.3.2.4 Terapia con antibióticos

La terapia con antibióticos puede mantener la remisión durante al menos 3 meses después de la cirugía. ^{656 657} El metronidazol es el más utilizado, ⁶⁵⁸ pero se tolera mal (el 23% abandonó durante los 3 meses del tratamiento de prueba con metronidazol 20 mg / kg al día) y causa complicaciones neuropáticas que se relacionan con la dosis total y generalmente prohíben un uso más prolongado. El ornidazol también es eficaz, pero aún está limitado por efectos secundarios significativos (el 32% abandonó

durante el tratamiento de prueba de 1 año). ⁶⁵⁹ En un pequeño estudio piloto, la ciprofloxacina no mostró mucho beneficio sobre el placebo. ⁶⁶⁰ En vista de su especificidad intestinal y perfil reducido de efectos secundarios, existe interés en usar rifaximina en este contexto. Existe un estudio de la rifaximina para la terapia de mantenimiento durante 3 meses después de la remisión inducida médicamente, ⁶⁶¹ pero se esperan ensayos en el contexto posoperatorio.

4.10.3.2.5 Otro tratamiento

La evidencia con respecto al 5-ASA es contradictoria, con estudios pequeños que no muestran ningún beneficio significativo. El metanálisis ha mostrado una reducción modesta en la recurrencia clínica y la recurrencia endoscópica severa, ⁶⁶² pero menos efectividad que otras terapias. ⁶⁶³ Asimismo, los esteroides tienen una toxicidad significativa y son ineficaces para mantener la remisión posoperatoria. ⁶⁵⁶ Hasta el momento, no hay datos suficientes para recomendar específicamente vedolizumab o ustekinumab en este contexto.

5 Consideraciones sobre enfermedades comunes

5.1 Enfermedades infecciosas y EII: diagnósticos diferenciales y concurrentes

5.1.1 Tuberculosis

Declaración 73. Recomendamos que se considere el diagnóstico diferencial de tuberculosis en pacientes con sospecha de enfermedad de Crohn ileocecal, particularmente en pacientes nacidos o que han vivido durante períodos prolongados en áreas endémicas o que tienen otros factores de riesgo de infección (GRADE: fuerte recomendación, evidencia de muy baja calidad (acuerdo: 97,8%).

La diferenciación entre la tuberculosis intestinal (TB) y la enfermedad de Crohn puede ser un desafío para quienes han vivido en áreas endémicas, ya que las características clínicas pueden ser similares. Las características que sugieren un diagnóstico de TB intestinal incluyen sudoración nocturna, tuberculosis pulmonar concomitante, prueba cutánea de tuberculina positiva, anticuerpos contra TB, linfadenopatía abdominal, ascitis, úlceras transversales y una válvula ileocecal patulosa. ⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁶ La hematoquesia, la afectación del colon sigmoide, las lesiones saltadas y la ulceración aftosa son más frecuentes en la enfermedad de Crohn, mientras que la pérdida de peso puede predecir la tuberculosis. ⁶⁶⁵ Las manifestaciones extraintestinales se asocian más comúnmente con la enfermedad de Crohn. ⁶⁶⁶ Un estudio reciente de Corea del Sur utilizó 40 pacientes de Crohn y 40 con TB intestinal para desarrollar un modelo predictivo utilizando criterios colonoscópicos, de laboratorio y radiológicos. Las características que sugirieron la enfermedad de Crohn en la colonoscopia fueron lesiones anorrectales, úlceras longitudinales, úlceras aftosas y empedrado. Las características colonoscópicas que sugerían TB eran menos de cuatro segmentos de colon comprometidos, válvula ileocecal patulosa, úlceras transversales y cicatrices o pólipos posinflamatorios. La serología ASCA positiva y la enfermedad del intestino delgado proximal sugirieron enfermedad de Crohn, y una prueba de oro cuantiferón positiva y las lesiones pulmonares típicas sugirieron TB. Una puntuación derivada de estas características permitió realizar un diagnóstico preciso en el 96,3% de los pacientes. ⁶⁶⁷ PCR de TB realizada en biopsias intestinales puede ser útil para la discriminación entre las enfermedades. ⁶⁶⁸

5.1.2 Infecciones entéricas asociadas con EII

Declaración 74. Recomendamos que todos los pacientes que presenten brotes agudos de colitis deben someterse a cultivos de heces para infecciones bacterianas enteroinvasivas y ensayo de *Clostridium difficile* en heces (GRADE: recomendación sólida, evidencia de baja calidad). Se debe realizar microscopía y cultivo para disentería amebiana o por *Shigella* en pacientes con antecedentes de viajes relevantes (Acuerdo: 93,5%).

El riesgo de infecciones entéricas es mayor en la EII que en los controles. ⁶⁶⁹ Un estudio del Reino Unido mostró que el 10,5% de las recaídas de la EII se asociaron con infección entérica (la mitad fueron *Clostridium difficile*). ⁶⁷⁰ Un estudio retrospectivo más reciente en más de 9000 pacientes con EII de Mayo Clinic de quienes se recolectaron heces mostró una tasa baja de infección bacteriana de menos del 3% por cultivo y PCR (excluidas las infecciones por *C. difficile*), sin impacto adverso en el curso de la enfermedad (proporciones más altas de pacientes con heces positivas permanecieron en remisión durante el año siguiente en comparación con aquellos con un brote de enfermedad no infecciosa o infección por *C. difficile*). ⁶⁷¹ Un estudio reciente de EE. UU. que utilizó una PCR múltiple para patógenos gastrointestinales informó que el 18,1% y el 16,1% de las muestras de pacientes con enfermedad de Crohn y CU, respectivamente, fueron positivas. Los pacientes con enfermedad de Crohn eran más propensos a tener norovirus y *Campylobacter*, mientras que los pacientes con CU tenían más probabilidades de tener infecciones bacterianas, en particular *Campylobacter*, *Plesiomonas* y *Escherichia coli* (en comparación con las muestras sin EII). ⁶⁷² La sensibilidad de la prueba molecular utilizada, la amplitud de la captación del panel cubierto y la probabilidad de infecciones falsas positivas debido al transporte asintomático merecen consideración al evaluar la literatura en esta área. Sin embargo, una prueba de detección exhaustiva de infecciones que tenga en cuenta las pistas de la historia y la epidemiología infecciosa local es un componente esencial para evaluar los brotes de la enfermedad de EII.

5.1.3 Infección por *Clostridium difficile* asociada con EII

Declaración 75. Sugerimos que la infección por *Clostridium difficile* en la colitis ulcerosa aguda grave se asocia con un riesgo significativamente mayor de colectomía y debe tratarse con vancomicina oral (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 93,2%).

La infección por *Clostridium difficile* es más común en la EII que en las poblaciones sin EII y, a diferencia de las poblaciones sin EII, se asocia menos con la terapia con IBD y con antibióticos. ^{673 674} *C. difficile* también puede ser una causa de pouchitis crónica. ⁶⁷⁵

Un estudio de casos y controles basado en la población canadiense de 278 pacientes con CU hospitalizados debido a un brote de colitis y examinados para la infección por *C. difficile* identificó un 6,1% de resultados positivos. Estos pacientes tenían un mayor riesgo de colectomía (OR ajustado 3,39) y la infección por *C. difficile* preoperatoria se asoció con un mayor riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias (OR 4,76). ²¹⁸ Los estudios observacionales han demostrado que aproximadamente el 20% de los pacientes con EII con infección por *C. difficile* requieren colectomía. ^{214 676} Los resultados en los pacientes hospitalizados con EII con infección por *C. difficile* son peores con tasas más altas de colectomía y mayor mortalidad. ^{215-218 677 678} Una revisión sistemática y un metanálisis mostraron que el riesgo de colectomía a los 3 meses no aumentó por la infección por *C. difficile* (OR 1,35; IC del 95%: 0,68 a 2,67) en poblaciones con EII o sin EII, pero el riesgo de colectomía después de 1 año o más fue mayor para la EII en general (OR 2,23; IC del 95%: 1,18 a 4,21) y la CU específicamente (OR 2,96; IC del 95%: 1,19 a 7,34). ⁶⁷⁹

En poblaciones sin EII, la vancomicina es tan eficaz como el metronidazol para *C. difficile* leve, pero tiene una eficacia superior en la enfermedad grave. ⁶⁸⁰ Como tal, Public Health England recomienda la terapia con vancomicina en infecciones graves, al igual que otros. ^{219 681} No es necesario suspender el tratamiento con corticosteroides para la colitis aguda grave en esta situación, y se debe tomar una decisión con respecto a la continuación del tratamiento inmunomodulador de forma individual (incluido el equipo quirúrgico en la discusión). ^{196 681} Es prudente no intensificar la terapia o introducir terapia de rescate con infliximab o inhibidores de calcineurina en ASUC asociado con *C. difficile* infección, ya que hay pocos o ningún dato sobre la seguridad en esta situación.

5.1.4 Infección por citomegalovirus en la EII

Declaración 76. Sugerimos que los pacientes con colitis moderada a grave, en particular aquellos con enfermedad refractaria a los corticosteroides, deben someterse a biopsias de colon para buscar enfermedad por citomegalovirus mediante tinción H&E, y preferiblemente también inmunohistoquímica o PCR cuantitativa de tejidos (GRADE: recomendación débil, baja pruebas de calidad (acuerdo: 93,3%).

El citomegalovirus (CMV) en la EII se puede diagnosticar por la presencia de inclusiones típicas de CMV en la tinción H&E, inmunohistoquímica y / o PCR tisular. Una revisión sistemática reciente sugirió que las pruebas de sangre y la histología carecen de sensibilidad para predecir la reactivación del CMV en el colon, por lo que la inmunohistoquímica o la PCR de tejidos siguen siendo esenciales en la detección de la EII por CMV. ⁶⁸² En un estudio retrospectivo de casos y controles de la Clínica Mayo, el riesgo de enfermedad por CMV se asoció de forma independiente con la enfermedad refractaria, el tratamiento con inmunomoduladores y la edad mayor de 30 años. ⁶⁸³ Otros estudios muestran una asociación de CMV con el uso de corticosteroides, CU refractaria a corticosteroides y leucopenia. ⁶⁸⁴⁻⁶⁸⁷ La viremia por CMV y la PCR en sangre tienen poca sensibilidad para el diagnóstico de colitis por CMV, aunque la especificidad es alta. ⁶⁸⁸ Se puede utilizar inmunohistoquímica o PCR cuantitativa para detectar CMV en el tejido de la mucosa y puede permitir la detección de CMV en pacientes que no tienen cuerpos de inclusión en la tinción H&E. ⁶⁸⁹⁻⁶⁹² Una revisión sistemática reciente ha identificado una amplia heterogeneidad de las definiciones de infección por CMV y enfermedad intestinal por CMV. ⁶⁹³ Debido a esta heterogeneidad, la prevalencia de enfermedad intestinal por CMV en la EII varía del 2% al 38%. La PCR de tejido tiene una sensibilidad del 65% al 100% y una especificidad del 40% al 100%, mientras que la inmunohistoquímica tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 92% al 100%. Estos son los métodos de diagnóstico preferidos.

5.1.4.1 Tratamiento del CMV en la EII

Declaración 77. Sugerimos que la reactivación del CMV en la mucosa colónica de pacientes hospitalizados con una exacerbación de colitis ulcerosa o colitis de Crohn se pueda tratar con ganciclovir intravenoso 5 mg / kg dos veces al día mientras se continúa la terapia convencional con corticosteroides o medicación de rescate con infliximab o ciclosporina (GRADO: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad). En casos raros de enfermedad sistémica (meningoencefalitis, neumonitis, hepatitis o esofagitis), se debe interrumpir todo el tratamiento inmunosupresor mientras se trata el CMV (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad). (Acuerdo: 88,4%).

La reactivación de la infección por CMV detectada por serología es común en pacientes con EII que reciben inmunosupresión. ⁶⁹⁴ La reactivación de bajo nivel puede desaparecer sin terapia antiviral. Pequeños estudios observacionales muestran beneficios para el tratamiento de la enfermedad por CMV del colon en pacientes con CU, particularmente aquellos que son refractarios a los esteroides. ^{695 696} Los pacientes hospitalizados con CU refractaria, asociada a enfermedad por CMV, tratados con ganciclovir y que requerían tratamiento con infliximab o ciclosporina no tuvieron un peor resultado en comparación con los que recibieron solo ganciclovir. ⁶⁹⁷ La terapia antiviral en pacientes con una alta densidad de inclusiones de CMV (muestras de biopsia con cinco o más inclusiones) reduce la necesidad de cirugía en el año siguiente. ⁶⁹⁸ A pesar de la falta de datos de ensayos controlados, una revisión reciente concluyó que había evidencia suficiente para respaldar la terapia antiviral en pacientes con colitis moderada a grave, particularmente aquellos resistentes a los esteroides y a la reactivación del CMV colónico por tinción H&E con inmunohistoquímica y / o PCR tisular para CMV. ⁶⁹⁹ El tratamiento recomendado por ECCO es ganciclovir intravenoso (5 mg / kg dos veces al día) durante 3-5 días, luego valganciclovir oral (900 mg dos veces al día) durante 2-3 semanas, pero se deben tomar recomendaciones de virología / microbiología con respecto a la vía y duración de

terapia. ⁷⁰⁰ La reactivación sistémica del CMV que causa meningoencefalitis, neumonitis, esofagitis o hepatitis conlleva un mal pronóstico y requiere una terapia antiviral inmediata y el cese de todas las terapias inmunosupresoras. ⁷⁰⁰

5.2 Terapia inmunosupresora

Recomendación de buenas prácticas 14. Todos los pacientes con EII que vayan a iniciar la terapia inmunosupresora deben recibir información por escrito sobre los beneficios, riesgos, efectos secundarios y seguimiento del tratamiento (Acuerdo: 97,9%).

Es importante que todos los pacientes reciban información por escrito antes de iniciar el tratamiento, además de asesoramiento sobre los riesgos del tratamiento y cómo estos se minimizan mediante el seguimiento. Los pacientes tienen diferentes percepciones con respecto al tratamiento y esto puede influir significativamente en la adherencia al fármaco. ⁷⁰¹ Ningún estudio ha abordado el impacto de la información específica del paciente, pero una encuesta reciente de pacientes con EII mostró que los pacientes acceden a una amplia variedad de fuentes de información sobre la EII y su tratamiento. ⁷⁰² De estos, la información del equipo de EII y el material de información escrito para el paciente fueron los más utilizados y los más confiables para los pacientes. Los equipos de EII pueden proporcionar información en forma escrita o mediante carteles en los sitios web oficiales de apoyo al paciente que brindan información sobre medicamentos de alta calidad para los pacientes.

5.2.1 Prevención de infecciones relacionadas con la EII y terapia inmunosupresora

Si hay evidencia de infección activa por VHB, TB latente o activa, VHC o VIH, busque la opinión de un especialista antes de comenzar la terapia inmunomodificadora.

Declaración 78. Sugerimos que se organicen análisis de sangre para determinar el estado de la tiopurina metiltransferasa y la detección del VHB, el VHC y el VIH (y VZV si no hay antecedentes de vacunación contra la varicela, el herpes zóster o la varicela) una vez que se confirme el diagnóstico de todas las enfermedades de Crohn y de moderada a grave pacientes con colitis ulcerosa (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 88,9%).

Declaración 79. Recomendamos que los pacientes con EII que comienzan un tratamiento con inmunomoduladores o biológicos se sometan a pruebas de detección del VHB, el VHC y el VIH (y VZV si no tienen antecedentes de vacunación contra la varicela, el herpes zóster o la varicela), a menos que ya se hayan realizado pruebas de detección en el momento del diagnóstico (GRADE: recomendación firme, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 88,9%).

Todos los pacientes con EII deben ser evaluados en el momento del diagnóstico para detectar el riesgo de infección, ya que existe un mayor riesgo de infección como resultado de la enfermedad y una alta probabilidad de requerir tratamiento con medicamentos inmunosupresores ([recuadro 4](#)). Los pacientes sin un historial claro de varicela, herpes zóster o que hayan recibido dos dosis de la vacuna contra la varicela deben someterse a pruebas de detección de IgG contra el virus varicela zoster (VZV). Todos los pacientes con EII deben someterse a pruebas de detección de hepatitis B y C, y VIH. La prevalencia de la infección viral por hepatitis B y C en la EII fue similar a la de la población general en 315 pacientes de Francia (virus de la hepatitis B 2,54%, virus de la hepatitis C 0,95%). ⁷⁰³ Un estudio holandés mostró que las tasas de detección de hepatitis B siguen siendo subóptimas en 36-49%. ⁷⁰⁴ Las pruebas oportunistas del VIH deben realizarse al mismo tiempo, ya que la afección es tratable y tiene implicaciones para la salud pública. Un panel de detección viral en el momento del diagnóstico hace que sea más probable que los pacientes puedan recibir las vacunas adecuadas con menos demora para recibir la terapia inmunomoduladora, que ahora se usa en al menos la mitad de los pacientes en alguna etapa del curso de la enfermedad. Por la misma razón, la verificación temprana del estado de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) reduce los retrasos en el inicio de las tiopurinas.

Recuadro 4

Lista de verificación de infección y pretratamiento en el momento del diagnóstico y antes del inmunomodulador o terapia biológica

- **Antecedentes de infecciones específicas:** VHS (oral, genital), VZV (varicela, herpes zóster), tuberculosis.
- **Estado de inmunización:** BCG, difteria, tétanos, tos ferina, *Haemophilus influenzae* tipo B, polio, meningococo, sarampión, paperas, rubéola, neumococo, VPH, rotavirus, influenza, VZV / culebrilla. ¹²⁸⁵
- **Exposición previa a TB:** contactos domiciliarios, estancia prolongada u origen de zona endémica.
- **Detección de tuberculosis:** los pacientes considerados para terapia anti-TNF deben someterse a pruebas de detección de tuberculosis mediante una combinación de estratificación del riesgo clínico, radiografía de tórax y ensayos de liberación de interferón gamma.
- **TPMT:** controle a todos los pacientes considerados para terapia con tiopurina.
- **Serología:** VHB, VHC, VIH y VZV (en pacientes sin antecedentes claros de infección previa o vacuna previa).

5.2.1.1 Virus de Epstein Barr

Existe un interés creciente en la infección por el virus de Epstein Barr (VEB) en pacientes con EII debido al riesgo de complicaciones graves, incluido el síndrome hemofagocítico y los linfomas de tipo posmononucleosis después de la infección primaria y el síndrome hemofagocítico y el linfoma de tipo postrasplante durante la infección latente. Un centro de tercer nivel

español estudió a 1483 pacientes mayores de 17 años entre 2006 y 2016. ⁷⁰⁵Evaluaron la seroprevalencia y la seroconversión del VEB y documentaron los que desarrollaron complicaciones mientras tomaban azatioprina. El VEB tuvo un papel en el desarrollo de tumores en tres de cada cinco pacientes con azatioprina, pero solo uno (en un hombre de 66 años) ocurrió durante una infección primaria. Los autores concluyen que el riesgo de síndrome hemofagocítico y linfoma con el tratamiento con tiopurina no se limita a los varones jóvenes. Esto se confirma en una cohorte de seguimiento de EII pediátrica de EE. UU., Donde 3/5 pacientes con síndrome hemofagocítico (todos con tiopurinas) eran mujeres. No hubo asociación con el uso de infliximab o metotrexato (aunque la cantidad de metotrexato fue mucho menor). ⁷⁰⁶No está claro si la detección del estado de VEB debe realizarse de forma rutinaria en adultos. ⁷⁰⁷En pacientes pediátricos que están particularmente en riesgo de infección primaria por VEB, puede haber más justificación para el cribado a fin de evitar el uso de tiopurina en aquellos que son seronegativos. Las pruebas de rutina para el VEB antes de la terapia con tiopurina siguen siendo controvertidas.

5.2.1.2 Riesgo de infección en pacientes en tratamiento con anti-TNF

El metanálisis de los datos de los ensayos clínicos de 4135 pacientes que recibieron terapia anti-TNF como parte de los ensayos clínicos aleatorizados encontró una incidencia del 0,9% de infecciones oportunistas. ⁷⁰⁸Esto representó un riesgo dos veces mayor de infecciones que incluyen TB, herpes simple, candidiasis oral o esofágica, herpes zoster, CMV, EBV y *Nocardia* en pacientes con EII (RR 2,05; IC del 95%: 1,10 a 3,85). El riesgo relativo de tuberculosis fue de 2,52 (IC del 95%: 0,62 a 10,21). El análisis agrupado de 2266 pacientes que recibieron adalimumab como parte de ensayos clínicos encontró que una mayor actividad de la enfermedad se asoció con un mayor riesgo de infección oportunista, con un aumento del 31% (HR 1,31; IC del 95%: 1,04 a 1,64) que acompaña a cada aumento de 100 puntos en el CDAI. ⁷⁰⁹Los pacientes con EII mayores de 50 años que reciben inmunosupresión tienen el mayor riesgo de infección oportunista. ^{710 711}

Para los pacientes que comienzan con biológicos o medicamentos inmunosupresores, la detección viral (como se recomienda en el momento del diagnóstico, ver el [recuadro 4](#)) debe realizarse si no se hizo inicialmente o si han surgido nuevos factores de riesgo desde ese momento.

5.2.1.2.1 Tuberculosis

Declaración 80. Recomendamos que antes de comenzar la terapia anti-TNF, los pacientes con EII se sometan a pruebas de detección de tuberculosis (TB) mediante una combinación de estratificación de riesgo clínico, radiografía de tórax y ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 97,8%).

La detección de TB activa o latente es esencial antes de comenzar con anti-TNF u otra terapia biológica. Un estudio holandés sugirió que las tasas de detección de TB en pacientes con EII son altas, entre el 90 y el 97%, con una prevalencia latente del 3%. ⁷⁰⁴Es probable que la prueba cutánea de tuberculina arroje resultados falsos negativos debido a la terapia inmunosupresora, por lo que se deben utilizar ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA). Se demostró una alta tasa de anergia a las pruebas de antígenos cutáneos inmunizando a 82 pacientes consecutivos con EII contra la tuberculina (TST) o antígenos de control. ⁷¹²En este estudio ningún resultado de TST fue positivo, pero el 71% de los pacientes no respondieron a ningún antígeno. Es importante destacar que el 83% de los pacientes en tratamiento con esteroides o inmunomoduladores eran anérgicos frente al 43% que no recibían estos tratamientos ($p < 0,002$). Un estudio retrospectivo de detección de tuberculosis en 340 pacientes en los EE. UU. Con 512 pruebas IGRA Quantiferon TB Gold (QFT-G) informó 1,5% de positividad, 2,7% indeterminado y 95,8% de negatividad. ⁷¹³Solo se produjo un caso de reactivación de la tuberculosis en 17 meses de seguimiento (0,3%). Este paciente tenía una prueba indeterminada y estaba en terapia inmunosupresora antes de la prueba. No se observaron diferencias significativas en las tasas de positividad entre los que recibieron terapia inmunosupresora y los que no. En este estudio sólo se observó una concordancia moderada entre TST y QFT-G ($\kappa = 0,4152$, $p = 0,0041$). Las pruebas de IGRA se evaluaron en 125 pacientes adultos con EII en Londres, 90 de los cuales no habían recibido previamente anti-TNF, y 35 estaban en terapia anti-TNF establecida. ⁷¹⁴109 (87%) fueron vacunados con BCG. El 98% de las pruebas IGRA fueron negativas, el 1% indeterminadas y el 2% positivas. Este método de detección se consideró rentable en comparación con las pautas de 2005 de la British Thoracic Society. ⁷¹⁵No se notificaron casos posteriores de tuberculosis con una mediana de seguimiento de 24 meses. Un estudio coreano examinó casos de TB recientemente desarrollados en pacientes con EII que recibieron terapia anti-TNF establecida. ⁷¹⁶Describieron 25 casos en total (84% pulmonares, 16% extrapulmonar), de los cuales el 76% desarrolló TB dentro de los 5 años de comenzar el anti-TNF a pesar de la detección previa negativa de infección latente, y el 12% desarrolló reactivación de la infección latente después de 3 meses de quimioprofilaxis. Por tanto, la infección primaria por TB con agentes anti-TNF es un riesgo significativo, especialmente en áreas de mayor incidencia, independientemente del cribado inicial.

Se ha propuesto que el cribado extensivo de TB mediante radiografía de tórax e IGRA en comparación con la radiografía de tórax y la PT solo es rentable si la prevalencia latente es $> 12\%$ o la tasa de falsos positivos de la PT es $> 20\%$. ⁷¹⁷En áreas de baja prevalencia, los pacientes deben tener un cuestionario de evaluación de riesgos y una radiografía de tórax, con prueba IGRA si tienen un mayor riesgo.

5.2.1.2.2 *Strongyloides stercoralis*

Declaración 81. Sugerimos que los pacientes con EII que han viajado durante períodos prolongados o han vivido en áreas endémicas pueden tener un mayor riesgo de infecciones parasitarias y pueden someterse a una serología de *Strongyloides* y un recuento de eosinófilos antes de comenzar la terapia anti-TNF (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 90,9%).

Strongyloides stercoralis es una infección parasitaria intestinal que afecta a decenas de millones de personas en todo el mundo. Se ha calculado que la infección puede estar presente en hasta un 10–40% de la población en países tropicales y subtropicales, aumentando hasta un 60% en las comunidades socioeconómicas más pobres donde las condiciones ambientales favorecen la propagación de la infección. ⁷¹⁸ Los pacientes con VIH / SIDA tienen el doble de riesgo de infección en comparación con las poblaciones sin VIH (OR 2,17; IC del 95%: 1,18 a 4,01). Los pacientes inmunodeprimidos, en particular los que reciben esteroides sistémicos, corren el riesgo de sufrir un síndrome de hiperinfección potencialmente mortal, caracterizado por un aumento de la carga parasitaria que provoca hemorragia digestiva, neumonía, sepsis o meningitis. ⁷¹⁹ La eosinofilia sanguínea es un hallazgo común en pacientes con la infección por *S. stercoralis* no está presente en todos los pacientes. ⁷²⁰ La serología de *S. stercoralis* no es confiable en individuos inmunodeprimidos. El tratamiento es con ivermectina o albendazol.

Los riesgos y el manejo de otras infecciones oportunistas están bien cubiertos en la guía de ECCO. ⁷⁰⁰

5.2.1.3 Vacunación

Declaración 82. Recomendamos que se obtenga un historial de vacunación y se actualicen las vacunas para todos los pacientes con enfermedad de Crohn, aquellos con colitis ulcerosa de moderada a grave en el momento del diagnóstico y antes de comenzar con inmunomoduladores o biológicos en todos los pacientes. Las vacunas vivas se pueden administrar al menos 4 semanas antes de comenzar y al menos 3 meses después de suspenderlo, pero no mientras se recibe terapia inmunosupresora (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 93%).

Declaración 83. Recomendamos que los pacientes con EII que reciben inmunomoduladores o biológicos deben recibir la vacuna contra la influenza cada otoño y la vacuna antineumocócica con un refuerzo después de 5 años (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95.5%).

Se debe realizar un historial de vacunación tanto en el momento del diagnóstico como antes de iniciar la terapia inmunosupresora (ver [cuadro 4](#)). En el [recuadro 5](#) se dan consejos generales sobre vacunación.

Cuadro 5

Consideraciones generales sobre la vacunación

- Las vacunas vivas están contraindicadas si su paciente está en inmunosupresión o con desnutrición proteicoalérgica significativa: las vacunas vivas incluyen BCG, vacuna contra la influenza atenuada (oral), sarampión, paperas y rubéola (MMR), poliomielitis, rotavirus, tifoidea oral Ty21a, varicela zóster, amarilla fiebre. Las terapias inmunosupresoras incluyen: glucocorticoides (prednisolona ≥ 20 mg / día o equivalente durante 2 semanas o más), tiopurinas, metotrexato, terapia biológica y tofacitinib.
- La vacunación contra el herpes zóster (la recomendación de edad actual en el Reino Unido es a los 70 años o hasta los 79 años si no se administra a los 70 años) se puede administrar a las personas con inmunosupresión de bajo nivel (definida como ≤ 20 mg de prednisolona / día para > 14 días, solos o en combinación con inmunomoduladores orales no biológicos de dosis baja (metotrexato ≤ 25 mg / semana, azatioprina ≤ 3 mg / kg / día o mercaptopurina $\leq 1,5$ mg / kg / día) ⁷³⁵
- Los inmunomoduladores deben suspenderse durante 4 semanas después de la administración de la vacuna viva.
- Las vacunas vivas deben evitarse durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento con las terapias inmunosupresoras mencionadas anteriormente.
- Los bebés expuestos a productos biológicos en el útero no deben recibir vacunas vivas durante los 6 meses posteriores al nacimiento.
- Los pacientes con EII que reciben terapia inmunosupresora deben recibir la vacuna antineumocócica y la vacuna anual contra la influenza (antes de comenzar el tratamiento, si es posible) con un único refuerzo antineumocócico a los 5 años.

5.2.1.3.1 Vacunas muertas

Los pacientes con EII tienen un mayor riesgo de contraer influenza que las poblaciones sin EII (índice de tasa de incidencia 1,58; IC del 95%: 1,49 a 1,68) y es más probable que requieran hospitalización. ⁷²¹ Se recomienda la vacunación anual contra la influenza para todos los pacientes inmunodeprimidos, ^{1,700,722} aunque la eficacia de la vacuna puede verse reducida, particularmente en aquellos que reciben terapia anti-TNF. ⁷²³ Debe recordarse que la vacuna nasal contra la influenza contiene virus vivo y, por lo tanto, debe evitarse, prefiriéndose la inyección.

La evaluación de la serología de la hepatitis B y la vacunación en todos los pacientes seronegativos en el momento del diagnóstico se recomienda en las directrices de la ECCO, aunque se ha cuestionado el valor de esto en los países de baja prevalencia, y en el Reino Unido puede ser más apropiado ofrecer esto a los grupos de alto riesgo en la base del estilo de vida, la ocupación u otros factores. ⁷²⁴ La eficacia de la vacunación puede verse afectada en la EII activa ⁷²⁵ y en aquellos que toman fármacos inmunosupresores. ^{726,727} Después de la vacunación contra la hepatitis B, se debe medir la respuesta anti-HBs ya que pueden ser necesarias dosis más altas. Se ha demostrado que la vacunación acelerada de doble dosis en la EII mejora la respuesta, con la vacuna de doble dosis de Engerix-B a los 0, 1 y 2 meses. ⁷²⁸

La vacunación antineumocócica también se ve afectada por la inmunosupresión y, idealmente, debe administrarse al menos 2 semanas antes de comenzar con los inmunomoduladores. Tres vacunas antineumocócicas están autorizadas en el Reino Unido: vacuna antineumocócica polisacárida (PPV23, que contiene polisacárido de 23 tipos capsulares de neumococo) y dos variantes de vacuna antineumocócica conjugada (PCV13 y PCV10, que contiene polisacárido de 13 y 10 tipos capsulares de neumococo). ⁷²⁹La recomendación actual para adultos en inmunosupresión es una dosis única de PCV13 seguida de PPV23 al menos 2 meses después; sin embargo, recomendamos revisar el Libro Verde para obtener más detalles. Se recomienda la vacunación antineumocócica de refuerzo con PPV23 después de 5 años en pacientes asplénicos, con función esplénica reducida o enfermedad renal crónica. Parece razonable administrar refuerzos a los pacientes en terapia inmunomoduladora a largo plazo también, aunque hay poca evidencia en este grupo.

5.2.1.3.2 Vacunas vivas

Después de la vacunación viva, el Departamento de Salud del Reino Unido actualmente recomienda dejar 4 semanas para que se establezca la respuesta inmune antes de comenzar la terapia inmunosupresora o biológica. ⁷³⁰ Se debe evitar la vacunación con virus vivos durante la terapia biológica y por un mínimo de 3 meses después de suspenderla. ⁷³¹⁻⁷³³La base de evidencia para el período de 3 meses es pobre, y aunque los niveles sanguíneos del fármaco serán mínimos en este momento, no está claro si las alteraciones en las poblaciones de glóbulos blancos pueden tener efectos sutiles más persistentes sobre la inmunidad. El Centro para la Prevención y el Control de Enfermedades de EE. UU. Declara en sus pautas de la IDSA que se puede considerar la vacunación contra el zóster vivo para pacientes de 60 años o más mientras estén en tratamiento con inmunosupresión de bajo nivel (definida como dosis de prednisolona <20 mg, dosis semanal de metotrexato ≤0,4 mg / kg, azatioprina ≤3 mg / kg / día o mercaptopurina ≤1,5 mg / kg / día). ⁷³⁴En el Reino Unido, la edad recomendada para la vacuna contra el herpes zóster es a los 70 años o hasta los 79 años si no se administra a los 70, y el Libro Verde también advierte que la vacuna contra el herpes zóster puede administrarse a las personas con inmunosupresión de bajo nivel (definido como ≤ 20 mg de prednisolona / día durante > 14 días, ya sea solo o en combinación con inmunomoduladores orales no biológicos de dosis baja (metotrexato ≤25 mg / semana, azatioprina ≤3 mg / kg / día o mercaptopurina ≤1,5 mg / kg / día)). ⁷³⁵

El Departamento de Salud Libro Verde guía de vacunación Capítulo 6 Reino Unido ⁷³⁰ también sugiere que todas las vacunas vivas pueden ser considerados para aquellos con inmunosupresión de baja dosis como se definió anteriormente, incluyendo dosis baja de fármacos inmunosupresores en combinación con prednisolona hasta 20 mg. Existe evidencia de un pequeño estudio controlado de que el uso de la vacuna contra el zóster en pacientes con EII con inmunosupresión de bajo nivel no produce efectos adversos, aunque los títulos de anticuerpos fueron algo más bajos que los de los pacientes con EII vacunados que no toman medicamentos inmunosupresores. ⁷³⁶ La vacunación viva no debe administrarse a quienes toman productos biológicos, y solo debe realizarse para aquellos con inmunosupresión de bajo nivel después de una cuidadosa consideración de los riesgos y beneficios junto con el paciente.

El Libro Verde advierte que la vacunación con organismos vivos debe retrasarse hasta los 6 meses de edad en los niños expuestos en el útero a productos biológicos. ⁷³⁰

5.2.2 Manejo de medicamentos: tiopurinas

En el [recuadro 6](#) se muestra una lista de verificación de consideraciones al comenzar con tiopurinas, y [tabla 10](#) ofrece una guía sobre la interpretación de los metabolitos de tiopurina durante la optimización de la dosis. El tratamiento práctico de los efectos secundarios de la tiopurina se describe en el [cuadro 7](#).

Tabla 10

Uso e interpretación de metabolitos de tiopurina

TGN (pmol / 8 × 10 ⁸ glóbulos rojos)	MeMP (pmol / 8 × 10 ⁸ glóbulos rojos)	Interpretación	Cambio de tratamiento a considerar
Indetectable	Indetectable	Cumplimiento deficiente / variable	Educación del paciente Rara vez mala absorción
Bajo (<235)	Bajo / normal (<5700)	Dosificación subterapéutica	Aumente la dosis y luego repita los metabolitos
Bajo (<235)	Alto (> 5700 o MeMP: TGN > 11)	Hipermetilador de tiopurina (ocurre en hasta el 20% de los pacientes con TPMT normal)	Reducir la dosis a 25-33% + iniciar alopurinol 100 mg / día, luego repetir metabolitos
Terapéutico (235–450)	Normal (<5700)	Terapéutico (si responde) Resistente a tiopurina (si no responde)	Si responde, continúe con la dosis actual. Si no responde, cambie la categoría del medicamento.
Terapéutico (235–450)	Alto (> 5700)	Posible dosificación supratapéutica	Intente reducir la dosis y repita en 4 semanas. Si no responde y el TGN se encuentra en el extremo inferior del rango normal, considere una dosis baja de azatioprina con alopurinol como se indicó anteriormente.

TGN (pmol / 8 × 10 ⁸ glóbulos rojos)	MeMP (pmol / 8 × 10 ⁸ glóbulos rojos)	Interpretación	Cambio de tratamiento a considerar
Alto (> 450)	Alto (> 5700)	Dosificación supratérmica	Reducir la dosis y luego repetir los metabolitos

Adaptado de Goel *et al.* [1286](#)

MeMP, nucleótidos de metilmercaptapurina; RBC, glóbulos rojos; TGN, nucleótidos de 6-tioguanina; TPMT, tiopurina metiltransferasa.

Cuadro 6

Iniciación de tiopurinas

Antes de empezar:

- Todos los pacientes deben recibir información verbal y escrita sobre su medicación.
- Medición de línea base FBC, U&E y LFT
- Si está disponible, pruebe el genotipo NUDT15
- Detectar VHC, VHB, VIH, derivar si es positivo, considerar la vacunación contra el VHB si no ha sido previamente
- Compruebe la inmunidad al VZV y vacune si es baja
- Vacunar contra la influenza y la vacuna neumocócica
- Verifique el cribado cervical actualizado
- Verifique TPMT y comience con la dosis objetivo una vez que el resultado esté disponible. TPMT normal: 2 mg / kg de azatioprina o 1 mg / kg de mercaptopurina. Bajo: 1 mg / kg de azatioprina o 0,5 mg / kg de mercaptopurina. Muy bajo: evite la tiopurina

Supervisión:

- FBC, U&E y LFT al menos en las semanas 2, 4, 8 y 12, y luego al menos cada 3 meses

Recuadro 7

Manejo de los efectos secundarios de las tiopurinas

Pancreatitis:

- No vuelva a administrar AZA o MP, ni siquiera en dosis bajas. Alta probabilidad de recurrencia

Náuseas y vómitos:

- Intente cambiar de AZA a MP; o continuar con el medicamento con dosis divididas
- Si recurre, considere una dosis baja (25-33% de la dosis estándar) AZA o MP + alopurinol 100 mg

Síntomas similares a la gripe:

- Es poco probable que se resuelva al cambiar de AZA a MP; alguna evidencia para AZA / MP + alopurinol 100 mg
- Si la reacción de hipersensibilidad temprana es convincente, existe un alto riesgo de recurrencia, por lo que considere cambiar a una clase alternativa de medicamento.

LFT recientemente anormales:

- Detenga y controle los metabolitos de tiopurina
- Espere hasta que se resuelva la anomalía de LFT
- Si no se resuelve, investigue como de costumbre
- Una vez resuelto, vuelva a desafiar con dosis bajas de AZA / MP + alopurinol 100 mg. Esto es particularmente probable que funcione si los metabolitos originales mostraron hipermetilación (niveles altos de MeMP)

Mielotoxicidad:

- Compruebe los metabolitos de tiopurina y modifique la dosis de acuerdo con [tabla 10](#)
- Controle de cerca los recuentos de glóbulos blancos

- Si el total de glóbulos blancos es $<3,5 \times 10^9 / L$ o neutrófilos $<2 \times 10^9 / L$, suspenda la tiopurina hasta que los recuentos sean correctos por encima de este nivel.
- Si los neutrófilos $<1 \times 10^9 / L$, se debe advertir a los pacientes que se presenten para recibir antibióticos \pm GCSF si tienen fiebre.
- Si el TGN es alto, reinicie con una dosis más baja una vez que la anomalía se haya resuelto y controle la hematología y los metabolitos de tiopurina cuidadosamente
- Si la MeMP es alta, considere reiniciar la dosis baja de tiopurina con alopurinol 100 mg.
- Si TGN es bajo o normal, es probable que vuelva a ocurrir. Aconsejar suspender la tiopurina en esta circunstancia

AZA, azatioprina; MP, mercaptopurina; AZA / MP, azatioprina o mercaptopurina; GCSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; MeMP, nucleótidos de metilmercaptopurina; TGN, nucleótidos de 6-tioguanina.

5.2.2.1 Tiopurina metiltransferasa y NUDT15

Declaración 84. Recomendamos que todos los pacientes con EII considerados para terapia con tiopurina deben tener una evaluación del estado de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 100%).

20-30% de los pacientes con EII suspenden el tratamiento con tiopurina debido a los efectos secundarios. Si bien, en general, la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) no predice efectos adversos, el subconjunto de pacientes con baja actividad de TPMT tiene un mayor riesgo de interrumpir las tiopurinas debido a los efectos adversos. En un estudio prospectivo de terapia dirigida con TPMT versus terapia estándar, a los pacientes con variantes de TPMT les fue significativamente mejor si se les administraba de acuerdo con el estado de TPMT (2.6% de efectos adversos hematológicos en la terapia dirigida con TPMT versus 22.9% en el grupo no dirigido, RR 0.11, IC 95% 0.01 a 0,85).⁷³⁷ En una evaluación prospectiva de la actividad de TPMT en 207 pacientes con EII que comenzaron con azatioprina, los pacientes con deficiencia de TPMT heterocigota tenían muchas más probabilidades de retirarse debido a efectos adversos en comparación con aquellos con estado de TPMT de tipo salvaje (79% vs 35%, $p < 0,001$).⁷³⁸ Existe evidencia de que la medición de TPMT en todos los pacientes que inician la terapia con tiopurina es rentable.^{739 740}

Declaración 85. Recomendamos que se eviten las tiopurinas en pacientes con baja actividad de TPMT. La dosis de tiopurina debe reducirse al 50% en aquellos con actividad intermedia de tiopurina. La dosis diaria también debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal significativa (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 100%).

La dosis habitual de azatioprina es de 2 a 2,5 mg / kg al día y de mercaptopurina de 1 a 1,25 mg / kg al día para pacientes con actividad normal de TPMT ([recuadro 6](#)). Existe un riesgo muy alto de mielosupresión inducida por tiopurina en pacientes con ausencia de actividad de TPMT (deficiencia de TPMT homocigótica o heterocigótica compuesta). Si bien se ha propuesto una dosis muy baja (5% del objetivo habitual), generalmente se debe evitar una tiopurina en este grupo. En aquellos con deficiencia heterocigótica de TPMT, sin embargo, el 50% de la dosis estándar de tiopurina se asocia con una mejor tolerancia.⁷³⁷

La variación genética en *NUDT15* ahora también se ha descrito en asociación con mielosupresión. Esto se describió originalmente en Asia Oriental⁷⁴¹, pero ahora también se ha descrito en pacientes con EII de ascendencia europea.⁷⁴² Las guías recientes de CPIC recomiendan la prueba *NUDT15*, particularmente para pacientes asiáticos, considerando la reducción de la dosis o la evitación de tiopurina.⁷⁴²

5.2.2.2 Dosis inicial de tiopurinas

La azatioprina y la mercaptopurina deben iniciarse con la dosis completa. No hay evidencia de que comenzar con dosis bajas y luego aumentar gradualmente hasta el objetivo mejore la seguridad o la tolerancia, y el inicio con dosis bajas puede causar un retraso significativo en el logro de la dosis objetivo correcta.⁷⁴³

5.2.2.3 Excreción renal de tiopurinas

Los metabolitos de tiopurina se excretan por vía renal. Las tiopurinas deben usarse con precaución en la insuficiencia renal, administrando el 75% de la dosis habitual si el aclaramiento de creatinina es de 10 a 50 ml / min y el 50% de la dosis habitual si es <10 ml / min.⁷⁴⁴

5.2.2.4 Neoplasia cervical y tiopurinas

Declaración 86. Recomendamos que se aconseje a las mujeres con EII que comienzan la terapia con tiopurina que participen en un programa nacional de detección del cuello uterino (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

Varios estudios grandes han encontrado un mayor riesgo de displasia cervical entre las mujeres con EII en comparación con los controles.⁷⁴⁵ Este riesgo se limita principalmente a quienes reciben terapia inmunosupresora oral, incluidos los corticosteroides, y a quienes fuman.⁷⁴⁶⁻⁷⁴⁹ Un metanálisis arroja un modesto aumento general del riesgo, con una OR de 1,34 (IC del 95%: 1,23 a 1,46) para los pacientes con EII que reciben inmunosupresión.⁷⁵⁰ En consecuencia, se debe alentar a todas las mujeres a participar en los programas nacionales de detección del cáncer de cuello uterino; en el Reino Unido, esto es actualmente de 3 años entre los 25 y 49 años y de 5 años entre los 50 y 64 años.

5.2.2.5 Monitorización farmacológica de tiopurinas

Declaración 87. Los metabolitos de tiopurina (TGN y MeMP) pueden usarse para optimizar la dosificación del fármaco. Sugerimos que la monitorización de metabolitos puede usarse para aquellos con una respuesta inadecuada a la terapia o toxicidad, pero no debe sustituir a los análisis de sangre de monitorización de rutina (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 92,9%).

La medición de los metabolitos de tiopurina (nucleótidos de tioguanina (TGN) y metilmercaptipurina (MeMP)) ofrece un beneficio sobre la monitorización hematológica y bioquímica estándar al detectar la falta de adherencia al tratamiento, la dosificación inadecuada o una dosis innecesariamente alta de tiopurina, ⁷⁵¹⁻⁷⁵² como se muestra en [tabla 10](#). Además, la detección de un metabolismo sesgado hacia una metilación excesiva de tiopurina determina un grupo de pacientes en riesgo de mala respuesta y hepatotoxicidad.

Aunque un estudio ha sugerido la rentabilidad de la monitorización de metabolitos para mejorar la respuesta sostenida a las tiopurinas, ⁷⁵³ no está claro si la medición de rutina en todos los pacientes con tiopurinas es beneficiosa, debido a la amplia variación en los niveles (hasta cinco veces la variación intrapaciente en uno estudio ⁷⁵⁴). Aunque los niveles de TGN de 230-400 pmol / 8×10^8 eritrocitos se han asociado con una mejor respuesta y los niveles de MeMP > 5000 pmol / 8×10^8 eritrocitos con más toxicidad hepática, ⁷⁵⁵ umbrales apropiados no están claros y los estudios prospectivos pequeños no han mostrado datos clínicos. beneficio. ⁷⁵⁶⁻⁷⁵⁸ En pacientes en terapia combinada con infliximab y tiopurinas, un nivel objetivo más bajo de TGN de 125 pmol / 8×10^8 glóbulos rojos puede ser adecuado para alcanzar niveles terapéuticos de infliximab, ⁷⁵⁹ con un estudio adicional que sugiere un nivel objetivo de > 105 pmol / 8×10^8 glóbulos rojos. ⁷⁶⁰

5.2.2.6 Tiopurinas en dosis bajas con alopurinol

Declaración 88. Sugerimos que las tiopurinas en dosis bajas (25-33% de la dosis habitual) utilizadas en combinación con alopurinol 100 mg pueden considerarse en pacientes con hepatotoxicidad por tiopurina, náuseas o síntomas similares a los de la gripe, o aquellos que son hipermetiladores (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad (acuerdo: 81,4%).

Los individuos cuyas vías de metilación predominan (hipermetiladores) crean menos TGN y más metabolitos metilados (MeMP). Por lo tanto, tienen una menor eficacia de tiopurina y un mayor riesgo de efectos secundarios, particularmente hepatotoxicidad. ⁷⁶¹ Este patrón de metabolismo puede detectarse tan pronto como 4 semanas después de comenzar el fármaco (es decir, mucho antes de que se anticipe el efecto terapéutico) y eludirse cambiando a una dosis baja de tiopurina (25-33% de la dosis habitual) con alopurinol 100 mg de prescripción conjunta, evitando la toxicidad y aumentando la eficacia. El alopurinol logra esta optimización de las tiopurinas al reducir la metilación y aumentar los niveles del metabolito objetivo, TGN. ⁷⁶²⁻⁷⁶³ La relación aceptada de MeMP a TGN en la que se indica un cambio es MeMP: TGN ≥ 11 . ⁷⁶⁴ Un estudio aleatorizado que comparó tiopurina en dosis bajas con alopurinol con monoterapia con tiopurina mostró que una mayor proporción de pacientes pudieron evitar el tratamiento con esteroides o biológicos en el tratamiento combinado: 69,6% frente a 34,7%, RR 2,1 (IC del 95%: 1,07 a 4,11). ⁷⁶⁵ Las tasas de abstinencia debido a eventos adversos en la terapia de combinación fueron 30,4% versus 47,8% en aquellos que recibieron monoterapia (RR 1,47; IC del 95%: 0,76 a 2,85). Otras series no controladas muestran sistemáticamente que los efectos adversos experimentados con la monoterapia con frecuencia se pueden eludir con dosis bajas de tiopurina con alopurinol, ⁷⁶⁶⁻⁷⁶⁹ y las respuestas clínicas mejoran. ⁷⁶⁶⁻⁷⁷⁰⁻⁷⁷²

5.2.2.7 Toxicidad por tiopurina

Declaración 89. Recomendamos que los pacientes con EII que inicien el tratamiento con tiopurina o metotrexato se sometan a una medición inicial de FBC, U&E y LFT, con un control de estas muestras de sangre al menos en las semanas 2, 4, 8 y 12, y luego al menos 3 meses con control de efectos secundarios (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 100%).

Las pruebas de TPMT solo predecirán una proporción de la toxicidad hematológica temprana de las tiopurinas, ⁷³⁷⁻⁷⁷³ y ninguna prueba de pretratamiento actual descartará la toxicidad bioquímica futura de una tiopurina. Por lo tanto, se recomienda un control intensivo temprano de la toxicidad hematológica y bioquímica en todos los pacientes con análisis de sangre para el hemograma completo, bioquímica renal y hepática a las 2, 4, 8 y 12 semanas de tratamiento, ⁷⁷⁴ con un control sanguíneo continuo cada 12 semanas, ya que la toxicidad puede ocurrir en cualquier etapa durante la terapia. ⁷⁷⁴⁻⁷⁷⁵ Las muestras de sangre deben repetirse 2 semanas después de todos los aumentos de dosis. En un estudio de base de datos nacional español de casi 4000 pacientes, la incidencia acumulada de efectos secundarios de tiopurina fue del 26%. Se observaron náuseas en el 8%, hepatotoxicidad en el 4%, mielotoxicidad en el 4% y pancreatitis en el 4% (la pancreatitis se presenta con más frecuencia en la enfermedad de Crohn que en la CU, y es más probable si también se toma prednisolona). ⁷⁷⁶ Si bien se ha descubierto recientemente un predictor genético de la pancreatitis inducida por tiopurina (el haplotipo HLA-DQA1 * 02: 01-HLA-DRB1 * 07: 01), el cribado de rutina no se considera rentable en la actualidad. ⁷⁷⁷

En pacientes con efectos secundarios de la azatioprina, las posibles estrategias incluyen la dosificación dividida, un cambio a mercaptopurina ⁷⁷⁸ y el uso de dosis bajas de tiopurina / alopurinol (como se detalla en la Sección [5.2.2.6 de tiopurinas en dosis bajas con alopurinol](#)). El éxito de tales estrategias varía según el tipo de reacción adversa, y en el [recuadro 7](#) se proporcionan más detalles.

5.2.3 Uso de drogas: metotrexato

La toxicidad gastrointestinal y hepática del metotrexato se reduce mediante la administración de ácido fólico, ya sea 1 mg al día o 5 mg a la semana, tradicionalmente tomado 1 o 2 días después de la dosis de metotrexato. [779-780](#) El metotrexato tiene una seguridad comparable a la de las tiopurinas. [781-782](#) El riesgo de cirrosis es mucho menor de lo que se pensaba anteriormente y no es necesaria una biopsia hepática de rutina después de un uso prolongado. Las anomalías de la función hepática pueden ser transitorias; En un estudio de 87 pacientes con EII (con una dosis acumulada de metotrexato de 1813 mg) esto ocurrió en el 24% de los pacientes tratados, pero muchos se normalizaron sin suspender el metotrexato y solo el 5% tuvo que suspender el fármaco. [783](#) En este estudio se realizaron 17 biopsias hepáticas, ninguna de las cuales mostró fibrosis hepática avanzada o cirrosis. Otro estudio de 518 pacientes tratados con metotrexato para la enfermedad inflamatoria (24% con enfermedad de Crohn) evaluó la fibrosis hepática mediante elastografía transitoria. [784](#) El seis por ciento (31 pacientes) tenía resultados de FibroScan que sugerían fibrosis hepática grave (4% de los pacientes con enfermedad de Crohn). Solo 13 pasaron a una biopsia de hígado, y poco menos de la mitad tuvo fibrosis severa confirmada histológicamente. En análisis multivariable, IMC > 28 kg / m² y la ingesta de alcohol > 14 bebidas por semana fueron predictores independientes de valores de FibroScan > 7,9 kPa. Los pacientes con estos factores de riesgo adicionales deben ser evaluados mediante elastografía transitoria. En todos los pacientes, se debe suspender el metotrexato si las transaminasas superan el doble del límite superior de lo normal. La toxicidad pulmonar en forma de neumonitis intersticial aguda se presenta con disnea, tos seca y fiebre, y es rara. La mayoría de los casos son reversibles al retirar el metotrexato. [781](#) Todos los pacientes que comienzan con metotrexato deben tener una radiografía de tórax de referencia.

5.2.3.1 Metotrexato y embarazo

Declaración 90. Recomendamos que, debido a los efectos teratogénicos y embriotóxicos del metotrexato, antes de la concepción, las mujeres deben suspender el metotrexato durante 6 meses (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad). Si las pacientes quedan embarazadas con metotrexato, se debe suspender el medicamento y administrar dosis altas de ácido fólico (15 mg al día) durante al menos 6 semanas. Sugerimos que los hombres que toman metotrexato tal vez no necesiten suspender el tratamiento antes de la concepción (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 92,7%).

El metotrexato es teratogénico y no debe administrarse a mujeres en edad fértil sin una discusión detallada y un acuerdo sobre la importancia de la anticoncepción asegurada durante la terapia y durante 6 meses después de suspender el medicamento. Si existen dudas sobre la fiabilidad del cumplimiento de la anticoncepción eficaz, se debe utilizar una terapia alternativa. La información sobre 63 resultados de embarazos de mujeres expuestas a dosis bajas de metotrexato en el primer trimestre informó que el 30% se sometió a la interrupción del embarazo, y de las mujeres restantes, el 25% tuvo un aborto espontáneo y el 12% de las que nacieron a término tuvieron un bebé con anomalías congénitas. (incluido un niño con múltiples anomalías esqueléticas). [785](#)

No hay pruebas firmes que apoyen la recomendación de que los hombres deben interrumpir la precepción de metotrexato. Dos estudios de cohortes de hombres que recibieron el fármaco para la artritis reumatoide son tranquilizadores en cuanto al riesgo de parto prematuro y malformaciones fetales. En un estudio de hombres con terapia farmacológica inmunosupresora y biológica para enfermedades reumáticas (de los cuales 100 estaban tomando metotrexato), no hubo evidencia de un aumento en los resultados adversos del embarazo. [786](#) Un estudio adicional de 113 embarazos en los que la pareja masculina había tomado metotrexato en dosis bajas para los trastornos reumatológicos tampoco mostró un aumento del riesgo. [787](#) Un estudio de cohorte nacional danés no mostró resultados adversos al nacer en niños nacidos de 193 hombres que tomaban metotrexato. [788](#)

5.2.4 Manejo de fármacos: anti-TNF incluidos biosimilares

5.2.4.1 Elección del agente anti-TNF

Los datos sobre las diferencias en la eficacia entre los fármacos anti-TNF disponibles no están disponibles en ensayos comparativos directos. Los datos de ensayos existentes son difíciles de comparar indirectamente debido a las diferencias en el diseño del estudio y las poblaciones de pacientes. Sin embargo, varias revisiones sistemáticas y metaanálisis han informado diferencias de eficacia mínimas o inconsistentes en la enfermedad de Crohn, con posible superioridad de infliximab en comparación con otros agentes anti-TNF en la fase de inducción del tratamiento de la CU. [161-789-791](#) No se han informado diferencias significativas en el perfil de seguridad, [792](#) aunque el aumento de la inmunogenicidad de infliximab aumenta potencialmente la necesidad de prescripción conjunta de un inmunomodulador, con los efectos resultantes sobre la seguridad.

Un estudio retrospectivo que utilizó datos de Medicare de EE. UU. No mostró diferencias entre el tratamiento con adalimumab e infliximab para la enfermedad de Crohn en la proporción de pacientes que continuaron el tratamiento a los 6 meses, ni en las tasas de cirugía u hospitalización. [793](#) En un estudio retrospectivo de 3205 pacientes sin experiencia biológica con enfermedad de Crohn de una base de datos de reclamaciones administrativas nacionales de EE. UU., Los que recibieron infliximab tenían un riesgo pequeño pero significativamente menor de hospitalización, cirugía o necesidad de esteroides relacionada con la enfermedad de Crohn en comparación con los que comenzaron el adalimumab (HR ajustados de 0,8 (IC del 95%: 0,66 a 0,98), 0,76 (IC del 95%: 0,58 a 0,99) y 0,85 (IC del 95%: 0,75 a 0,96), respectivamente). El estudio utilizó puntajes de propensión para emparejar los casos, ya que había diferencias significativas al inicio del estudio entre los grupos. [794](#)

En un estudio de cohorte emparejado por puntuación de propensión basado en el registro nacional danés de EII, cuando se utilizó como primer anti-TNF en la enfermedad de Crohn, los pacientes tratados con adalimumab tuvieron una tasa más alta de hospitalizaciones por cualquier causa (HR 1,84; IC del 95%: 1,18 a 2,85), una tendencia hacia una mayor hospitalización

relacionada con la CU y una mayor tasa de infecciones graves que requieren hospitalización (HR 5,11; IC del 95%: 1,20 a 21,80) en relación con infliximab. El riesgo de cirugía abdominal no fue diferente entre los dos grupos de tratamiento. ⁷⁹⁵ En el ensayo SWITCH prospectivo y aleatorizado, el 47% de los pacientes con enfermedad de Crohn en remisión con una dosis estándar de infliximab que cambiaron a adalimumab 40 mg en semanas alternas requirieron un aumento gradual de la dosis o cambiaron de nuevo a infliximab para mantener la remisión. ⁷⁹⁶ La combinación de infliximab más azatioprina y adalimumab también pareció ser más eficaz que certolizumab para inducir la remisión en un metanálisis en red reciente (OR 3,1 (IC del 95%: 1,4 a 7,7) y 2,1 (IC del 95%: 1,0 a 4,6) respectivamente), aunque ambos parecían equivalentes en el mantenimiento de la remisión (y ambos eran superiores a la tiopurina sola). ⁴⁵⁶

En un estudio suizo, a los pacientes a los que se les ofreció la posibilidad de elegir entre tratamientos indicaron que la facilidad de uso era la consideración más importante con una mayoría a favor del adalimumab, pero también citaron el tiempo requerido para el tratamiento, el intervalo de tiempo entre dosis, la evidencia de eficacia y el miedo a las inyecciones como razones para expresar preferencia. ⁷⁹⁷ Un estudio coreano citó la presencia de un médico como la razón por la cual la mayoría favorecía el infliximab. ⁷⁹⁸ También se deben considerar los costos relativos y los problemas de acceso / disponibilidad de la unidad de infusión (ver [cuadro 2](#)).

5.2.4.2 Fármacos anti-TNF biosimilares

Declaración 91. Recomendamos que el infliximab biosimilar se pueda utilizar para los pacientes con EII que comienzan el tratamiento (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad). Recomendamos que los pacientes que ya reciben infliximab original puedan cambiar a infliximab biosimilar si tienen una respuesta estable o una remisión (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97,7%).

La introducción de medicamentos biosimilares ha introducido competencia en el mercado de medicamentos biológicos con importantes reducciones de costos. Los medicamentos biosimilares están aprobados para su uso en la UE por la Agencia Europea de Medicamentos sobre la base de una gran similitud de estructura, pureza y actividad biológica con el medicamento biológico original, con evidencia clínica de seguridad y eficacia comparables para al menos una indicación terapéutica. ⁷⁹⁹ A partir de todos los datos científicos (estudios de comparabilidad en áreas de calidad, no clínicas y clínicas), se puede hacer una extrapolación a otras indicaciones (donde se cree que el fármaco tiene un mecanismo de acción similar) para el biosimilar. La Agencia Europea de Medicamentos no regula la intercambiabilidad, el cambio o la sustitución, que es competencia de los organismos nacionales. Se recomienda que los biosimilares se prescriban por nombre de marca para garantizar una trazabilidad y una responsabilidad completas. Los pacientes deben estar completamente informados sobre el medicamento biológico que están usando, particularmente si hay un cambio en un biosimilar de la molécula originaria. La sustitución automática es inapropiada, ya que todos los cambios deben realizarse con el total acuerdo y supervisión del médico que prescribe. ⁸⁰⁰ Es probable que se requiera la extrapolación por indicación para el uso de biosimilares en la EII (hasta la fecha no se han realizado ensayos comparativos con fines reglamentarios en la EII) y los reguladores deben evaluarlos caso por caso. El cambio de un medicamento biológico original a un biosimilar también debe seguir siendo una decisión clínica que deben tomar el médico y el paciente de forma individual, respaldada por la evidencia científica y por las recomendaciones nacionales. ⁸⁰¹ Actualmente, se carece de evidencia científica para el cambio inverso (de vuelta de biosimilar al originador), cambio múltiple y cambio cruzado. ⁸⁰² Se desconoce el efecto sobre la seguridad, la eficacia y la inmunogenicidad y estas prácticas deben evitarse a menos que el médico tratante identifique una necesidad específica para un paciente individual.

El infliximab biosimilar ya se usa en la EII y hay evidencia disponible que respalda su seguridad y efectividad. Los investigadores de NOR-SWITCH estudiaron a 482 pacientes con enfermedad de Crohn, CU, espondiloartritis, artritis reumatoide, artritis psoriásica o psoriasis en placas que fueron aleatorizados para continuar con el infliximab original o cambiar a infliximab biosimilar CT-P13. ⁸⁰³ El cambio a infliximab biosimilar no fue inferior durante 52 semanas y el 26% experimentó un empeoramiento de la enfermedad con la continuación del infliximab originador frente al 30% de los que cambiaron a CT-P13. Una posible limitación de este estudio fue un margen de no inferioridad seleccionado del 15%. NOR-SWITCH no tenía el poder estadístico suficiente para examinar la no inferioridad en grupos de enfermedades individuales, aunque el IC estuvo cerca de la inferioridad para CT-P13 en la enfermedad de Crohn. Excluyendo a los pacientes que tenían anticuerpos anti-fármaco detectables (ADA) al inicio del estudio, la incidencia de ADA fue del 7% para el iniciador de infliximab y del 8% para CT-P13, sin diferencias significativas en la inmunogenicidad. Dos estudios observacionales de un solo centro sobre el cambio de Remicade a CT-P13 en la enfermedad de Crohn y la CU también han mostrado buenos resultados a corto plazo. ^{804 805} Los estudios de cohortes de cambio a infliximab biosimilar para la psoriasis, la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide han confirmado una eficacia y tolerabilidad comparables tras el cambio. ⁸⁰⁶⁻⁸⁰⁹

Las versiones biosimilares de adalimumab estuvieron disponibles en el Reino Unido a fines de 2018. Se han realizado ensayos comparativos de eficacia clínica y seguridad contra el adalimumab originador en la artritis reumatoide y la psoriasis. Los principios discutidos anteriormente deben usarse en la toma de decisiones sobre el uso de todos los fármacos biosimilares adalimumab en la EII. La vigilancia posterior a la comercialización y los datos de resultados recopilados en los registros nacionales son esenciales para buscar pruebas de seguridad, incluida la inmunogenicidad, con medicamentos biosimilares.

5.2.4.3 Evaluación después de la terapia de inducción anti-TNF

Recomendación de buena práctica 15. Todos los pacientes con EII deben ser revisados entre 2 y 4 semanas después de completar las dosis de carga de la terapia anti-TNF para evaluar la respuesta y optimizar la dosis de mantenimiento según la

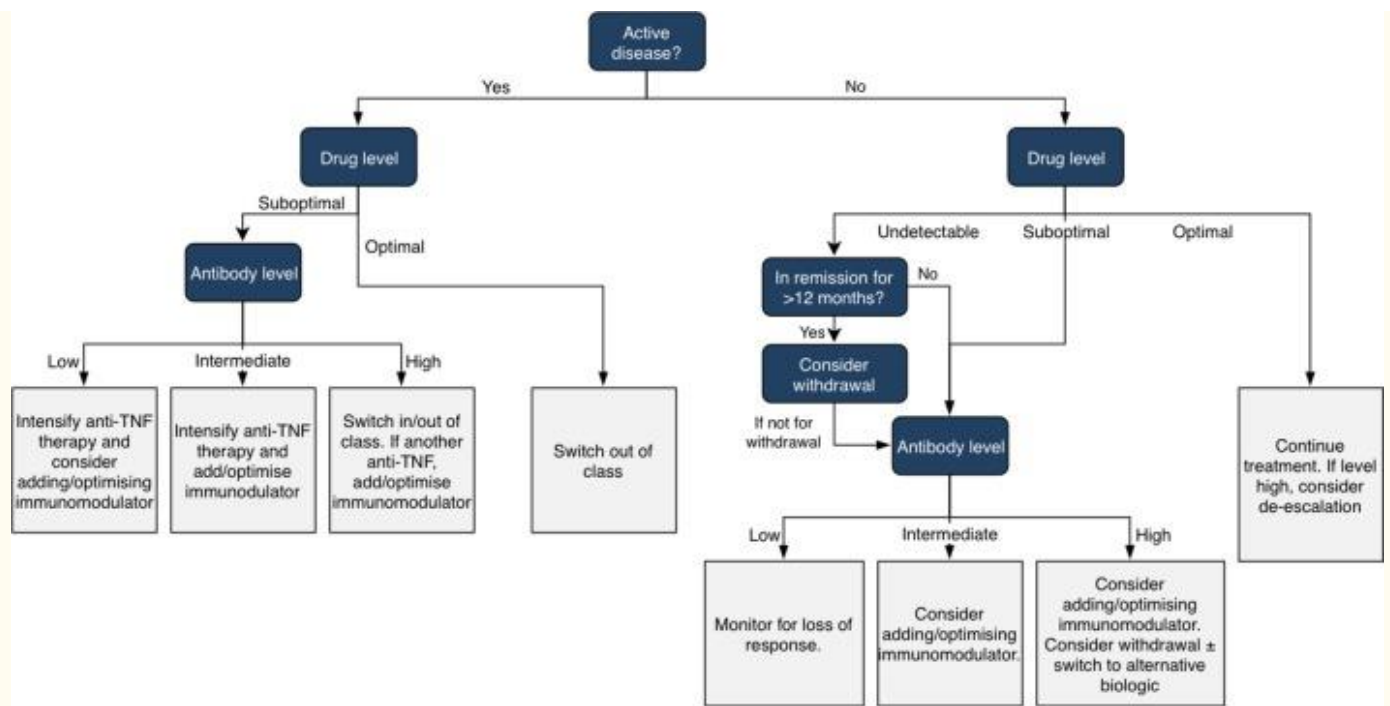
respuesta clínica y medidas como las concentraciones séricas de fármacos y anticuerpos antifármacos, inflamación sanguínea marcadores, biomarcadores fecales o endoscopia (Acuerdo: 82,5%).

La respuesta clínica a los agentes anti-TNF se observa en las primeras etapas de la enfermedad de Crohn y la CU. Las personas que no responden a la terapia de inducción parecen tener poco beneficio del tratamiento sostenido, como se muestra en los estudios ACCENT y CHARM. ⁴⁷⁶⁻⁴⁸⁶ Debe realizarse una evaluación clínica de 2 a 4 semanas después de que se hayan administrado las dosis de carga. Para aquellos que han respondido, se recomienda la optimización de la dosis. Si la respuesta no está clara, entonces la medición de biomarcadores, la proteína C reactiva sérica y la calprotectina fecal, o la comparación de las puntuaciones de actividad de la enfermedad o PROM con los valores iniciales, pueden ser útiles. Para aquellos con una falta total de respuesta, se debe suspender el tratamiento y considerar alternativas (eligiendo una clase diferente de terapia). Se necesitan más datos sobre el uso de la monitorización del nivel de fármaco durante la inducción para guiar la terapia. Gran parte de los datos sobre los niveles de fármaco después de la inducción se encuentran en un momento posterior, como 14 semanas después de comenzar con infliximab en el estudio TAILORIX (ver más abajo). ⁸¹⁰ Los datos de observación en la CU muestran que los niveles más altos del fármaco infliximab en las semanas 2 y 6 durante la terapia de inducción están asociados con la cicatrización temprana de la mucosa, pero no hay estudios prospectivos que utilicen los niveles del fármaco en estos puntos tempranos para guiar el ajuste de la dosis. ⁸¹¹

5.2.4.4 Niveles de fármaco de infliximab y adalimumab

Se ha demostrado que las concentraciones mínimas durante y después de la terapia de inducción se correlacionan con la respuesta a la terapia tanto para infliximab como para adalimumab. ⁸¹² En un análisis de los datos de infliximab de los estudios ACT 1 y ACT 2 UC, los niveles séricos en la semana 8 se correlacionaron con la respuesta clínica, la remisión y la curación de la mucosa. ²⁵⁰ Esto se confirma en muchos estudios, que también muestran que los niveles séricos indetectables a menudo se asocian con anticuerpos antidrogas y peores resultados clínicos. ⁸¹³⁻⁸¹⁵ El ensayo aleatorizado TAILORIX evaluó el uso de los niveles de fármaco en 122 pacientes con enfermedad de Crohn luminal que empezaron a recibir infliximab con un inmunomodulador y no mostró beneficios para la intensificación del tratamiento a partir de la semana 14 según la evaluación clínica regular combinada con los niveles de fármaco y la medición de biomarcadores en comparación con la evaluación clínica solamente. ⁸¹⁰ El estudio TAXIT reclutó a pacientes con EII en terapia de mantenimiento estable con infliximab para evaluar los niveles mínimos de infliximab para guiar la dosificación. ⁸¹⁶ En la fase inicial, todos tuvieron su dosis optimizada con un nivel objetivo de 3-7 µg / mL. A los pacientes con niveles mínimos bajos se les aumentó la dosis. Para los pacientes con enfermedad de Crohn hubo un aumento correspondiente en la remisión clínica. A los pacientes con niveles mínimos altos se les redujo la dosis. En general, esta estrategia de optimización demostró ser rentable. Luego, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a la dosificación durante el año siguiente según las características clínicas solo o según los niveles mínimos. No hubo diferencia en la remisión entre los dos grupos, pero hubo una tasa más baja de brote en los asignados al azar a la dosificación basada en el nivel mínimo.

Como se discutió en la [Sección 4.9.3.1](#): Infliximab para la enfermedad fistulizante perianal, los pacientes con fístula perianal pueden requerir niveles más altos. ⁵⁸⁶ Los niveles de fármaco varían según el ensayo utilizado, y aún no se ha logrado un consenso sobre los rangos terapéuticos óptimos. Un diagrama de flujo para el uso de la monitorización de fármacos terapéuticos anti-TNF se presenta en [Figura 4](#).



Notes:

- 'Optimal' drug levels for infliximab and adalimumab are not defined, depend on the assay used, and clinical context
- After dose optimisation, the regular use of therapeutic drug monitoring in patients in remission is not currently recommended and further evidence of cost-effectiveness is awaited

Figura 4. Monitorización de fármacos terapéuticos anti-TNF.

5.2.4.5 No respuesta primaria a la terapia anti-TNF

Declaración 92. Sugerimos que las opciones de tratamiento para el fracaso de la terapia anti-TNF inicial (aumentar la dosis, acortar el intervalo de dosificación, cambiar a un anti-TNF alternativo o cambiar a una clase de fármaco diferente) pueden ser informadas por el contexto clínico y por la medición del suero. concentraciones de anticuerpos antidrogas y fármacos (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Concordancia: 97,7%).

El fracaso del tratamiento con la terapia anti-TNF debe dividirse en falta de respuesta primaria (falta de respuesta a la terapia de inducción) y pérdida secundaria de respuesta. Para los pacientes con falta de respuesta primaria a un anti-TNF, la probabilidad de que respondan a un segundo es pequeña, pero depende del contexto clínico. Es más probable que el cambio a un medicamento que actúe a través de un mecanismo diferente tenga éxito. La medición de los niveles de fármacos y anticuerpos puede tener un papel, con evidencia reciente que sugiere que los niveles de fármaco en los no respondedores primarios a menudo son más bajos que en los respondedores, ⁸¹⁷ y la formación de anticuerpos puede ser un factor significativo a las pocas semanas del inicio del tratamiento.

5.2.4.6 Pérdida secundaria de respuesta a la terapia anti-TNF

Declaración 93. Sugerimos que a los pacientes con pérdida secundaria de respuesta a la terapia anti-TNF se les puedan medir las concentraciones séricas de fármacos y anticuerpos antidrogas para informar los cambios apropiados en el tratamiento (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97,6%) .

La pérdida secundaria de respuesta a la terapia anti-TNF puede ocurrir como consecuencia de anticuerpos neutralizantes inmunomediados al fármaco (aunque es probable que existan otros mecanismos, incluidos anticuerpos no neutralizantes que eliminan el fármaco o mecanismos no inmunitarios). Las mediciones de los niveles de fármacos y anticuerpos son útiles para orientar los próximos pasos. ⁸¹⁸Un análisis retrospectivo de 247 pacientes con EII con 330 eventos de pérdida de respuesta (188 con infliximab y 142 con adalimumab) mostró que, después de la pérdida de respuesta, las mediciones de concentración mínima y los anticuerpos anti-fármaco podrían informar el resultado probable de las intervenciones. Los pacientes con concentraciones adecuadas del fármaco (adalimumab > 4,5 µg / ml o infliximab > 3,8 µg / ml) o anticuerpos antifármacos positivos (adalimumab > equivalente a 4 µg / ml o infliximab > equivalente a 9 µg / ml) obtuvieron mejores resultados al cambiar a un anti-TNF alternativo o una clase alternativa de fármaco, mientras que los pacientes con baja concentración de fármaco y anticuerpos negativos mejoraron con el aumento de la dosis. ⁸¹⁹Un modelo analítico de decisiones en pacientes con Crohn que perdían la capacidad de respuesta al infliximab mostró que era probable que una estrategia de prueba fuera rentable en comparación con los cambios empíricos en el tratamiento. ⁸²⁰ En un estudio prospectivo de pacientes con EII con pérdida secundaria de respuesta al infliximab, todos los cuales tuvieron un aumento de dosis, la curación de la mucosa ocurrió en la mitad de los pacientes y se asoció con un aumento en los niveles mínimos. ⁸²¹En pacientes que pierden la respuesta al infliximab y se manifiestan con una recurrencia de los síntomas de Crohn al final de la dosis, se deben controlar los niveles del fármaco y los niveles de anticuerpos

antifármacos y se debe considerar el inicio de una terapia inmunomoduladora concomitante cuando aún no se esté utilizando. Aumentar los niveles del fármaco de infliximab acortando el intervalo de infusión a 6 semanas puede ser tan eficaz como acortarlo a 4 semanas o administrar una dosis de 10 mg / kg. ⁸²² Una vez que se ha recuperado la remisión durante un período de 3 a 4 meses, es posible reducir la dosis o extender los intervalos nuevamente sin perder la respuesta. En un estudio retrospectivo adicional en 168 pacientes con enfermedad de Crohn que perdieron respuesta, 112 pacientes fueron tratados con 10 mg / kg cada 8 semanas y 56 con 5 mg / kg en intervalos de 4 semanas. Se logró una respuesta sostenida en el 50% de los que recibieron una dosis doble y el 39% de los que recibieron acortamiento del intervalo, OR 1,5 (IC del 95%: 0,8 a 2,9). ⁸²³ Doblar la dosis es generalmente más conveniente y rentable que acortar los intervalos.

Una proporción significativa de pacientes tiene niveles de fármaco detectables y un título bajo de anticuerpos anti-fármaco. El manejo en esta situación no está claro ya que los anticuerpos pueden ser transitorios ⁸²⁴ y, como se muestra en un análisis post-hoc del ensayo TAXIT, ⁸²⁵ la escalada de la dosis de infliximab puede facilitar un nivel mínimo adecuado del fármaco y puede resultar en una respuesta clínica a pesar de la presencia de anti-anticuerpos medicamentosos. Iniciar al paciente con terapia inmunomoduladora (si aún no lo está) puede abolir la respuesta de anticuerpos y restaurar la eficacia, particularmente si se combina con un aumento en la dosis de anti-TNF. ⁸²⁶

La presencia de niveles bajos de fármaco en presencia de anticuerpos con títulos altos (y quizás incluso anticuerpos con títulos bajos en el contexto de adalimumab) obliga a cambiar, idealmente dentro de la clase, a una terapia anti-TNF alternativa, particularmente si el paciente ha demostrado previamente que responder a anti-TNF durante un período prolongado. Es de destacar que los individuos que forman anticuerpos para una terapia biológica pueden ser más propensos a formarlos en una segunda. ⁸²⁷ En este contexto, tener un umbral bajo para combinar el segundo biológico con la terapia inmunomoduladora es lógico para reducir el riesgo de una futura pérdida de respuesta mediada por anticuerpos.

Muchos de los estudios publicados sobre el cambio del infliximab original al biosimilar han medido las concentraciones de anticuerpos antifármacos y fármacos antes del cambio. ^{803 828} Esto puede identificar a los pacientes con niveles bajos de fármaco y / o anticuerpos, que probablemente no deberían cambiar, con una acción más apropiada, ya sea para retirar la terapia (si se encuentra en remisión profunda) o cambiar a una clase de fármaco diferente.

5.2.4.7 Revisión anual de pacientes en terapia biológica

Recomendación de buenas prácticas 16. Los pacientes con EII que reciben inmunomoduladores o biológicos deben someterse a una revisión anual del tratamiento, incluida la consideración de la respuesta y la continuación, optimización o cese del tratamiento (Acuerdo: 97,7%).

Las evaluaciones de tecnología del Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE) para terapias biológicas en la EII (infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab y ustekinumab) recomiendan una revisión anual. ^{137 829-832} Aunque hay poca evidencia que respalde esto, es sensato evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento a largo plazo con farmacoterapia tanto inmunosupresora como biológica. Los pacientes pueden estar recibiendo su tratamiento en instalaciones de infusión o en casa, y es necesaria una revisión clínica formal para garantizar que las circunstancias cambiantes, los efectos adversos del tratamiento, la remisión clínica a largo plazo u otros factores no hagan más apropiado retirar el tratamiento o sustituirlo. ⁸¹⁶ terapia alternativa.

5.2.5 Manejo de fármacos: vedolizumab y ustekinumab

Declaración 94. Sugerimos que el cribado previo al tratamiento y la monitorización sanguínea del tratamiento con vedolizumab y ustekinumab deben seguir en la actualidad las recomendaciones para los fármacos anti-TNF debido a la insuficiencia de datos de seguridad a largo plazo en este momento para recomendar un algoritmo alternativo (GRADE: recomendación débil, muy evidencia de baja calidad (acuerdo: 95,3%).

Vedolizumab y ustekinumab están contraindicados en pacientes con tuberculosis activa, sepsis o infecciones oportunistas, incluidas infecciones intestinales como *Clostridium difficile*. Se debe realizar un cribado previo al tratamiento como en el caso del tratamiento anti-TNF. La tuberculosis latente debe tratarse antes de comenzar con cualquiera de los medicamentos. Los pacientes deben estar al día con las vacunas antes de comenzar el tratamiento, siempre que sea posible. Las vacunas no vivas se pueden administrar durante cualquier tratamiento farmacológico, pero no las vacunas vivas. Ambos medicamentos deben suspenderse si se desarrolla una infección grave.

5.2.5.1 Vedolizumab

La vigilancia estrecha de la evidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con vedolizumab no ha mostrado motivo de preocupación. Sin embargo, se debe vigilar a los pacientes y advertirles que informen de cualquier síntoma neurológico que se desarrolle debido a la rara aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con otros antagonistas de los receptores de la integrina junto con fármacos inmunosupresores sistémicos.

Los datos integrados de seguridad a largo plazo (mayo de 2009 a junio de 2013) mostraron que se produjeron infecciones graves por *C. difficile*, sepsis o tuberculosis en el 0,6% de los pacientes y no hubo casos de LMP. ^{165 833} Otros estudios no muestran un aumento en el riesgo de infección. ⁸³⁴⁻⁸³⁶ Un metanálisis de 49 estudios de biológicos con datos de seguridad en la EII mostró que existe un aumento en el riesgo de infecciones oportunistas que no es diferente entre los agentes anti-TNF y anti-integrina. Los datos de seguridad a largo plazo de vedolizumab durante 9 años son tranquilizadores. ¹⁶³ El mismo estudio mostró un número muy pequeño de neoplasias. ⁸³⁷ Sin embargo, una ventaja de la inmunosupresión intestinal específica de vedolizumab es que no

altera la respuesta inmunitaria a los antígenos administrados por vía parenteral, aunque sí afecta la respuesta a las vacunas administradas por vía oral. [838](#) Aún existe incertidumbre sobre el mecanismo de acción de vedolizumab, con datos recientes que muestran que la modulación de la inmunidad innata contribuye a su eficacia terapéutica. [839](#) El subanálisis y los datos de los estudios GEMINI han demostrado que la frecuencia de reacción relacionada con la perfusión (RRP) con vedolizumab es de alrededor del 5%. [840](#)

5.2.5.2 Ustekinumab

Ustekinumab, mediante la inhibición de IL-12 e IL-23, inhibe moléculas clave en la inmunidad celular. Aunque no hay datos comparativos con la terapia anti-TNF, la seguridad parece ser muy buena. Los datos de los estudios dermatológicos (en los que el fármaco ha sido aprobado por NICE para el tratamiento de la psoriasis desde 2009) también son tranquilizadores. Los análisis de los datos del registro de psoriasis muestran que las terapias anti-TNF se asocian con un mayor riesgo de infección grave (1,9-2,9 / 100 pacientes-año) en comparación con ustekinumab (0,93 / 100 pacientes-año), [841](#) aunque a una dosis menor de ustekinumab que el utilizado en la enfermedad de Crohn. Una revisión de seguridad adicional en el tratamiento de la artritis psoriásica concluyó que los eventos más comunes fueron infecciones del tracto respiratorio, nasofaringitis, dolor de cabeza y reacciones en el lugar de la inyección. [842](#) En 167 pacientes con enfermedad de Crohn que fracasaron en la terapia anti-TNF, tratados con ustekinumab, se produjo un perfil de efectos secundarios muy similar, sin malignidad, tuberculosis o muertes atribuidas al fármaco. Se observó que el 11,4% desarrolló artralgia, [512](#) pero no se observó que la artralgia fuera más común con el tratamiento activo que con placebo en el ensayo de mantenimiento IM-UNITI. Los eventos adversos asociados con las infusiones en los ensayos UNITI e IM-UNITI ocurrieron en el 3,4% de los pacientes. [506](#)

5.2.5.3 Manifestaciones extraintestinales (EIM) de la EII y el tratamiento con vedolizumab

Ha habido interés en el impacto de vedolizumab en pacientes con manifestaciones extraintestinales (EIM). La cohorte OBSERVBD GETAID siguió a 294 pacientes tratados con vedolizumab (173 enfermedad de Crohn, 121 CU) de los cuales 49 (16,7%) tenían EIM al inicio del estudio (47 artropatía, cuatro piel y dos articulaciones y piel). En la semana 54, el 44,7% tuvo una remisión completa de su artropatía y el 75% de sus EIM de piel. En el análisis multivariable, la remisión de la artropatía se asoció con la remisión clínica de su enfermedad luminal y con la aparición reciente de artropatía. Sin embargo, durante el seguimiento el 13,8% desarrolló artropatía de novo y el 4,8% inflamación cutánea paradójica. [843](#)

5.2.6 Cáncer y tratamiento con biológicos

Los biológicos en el tratamiento de la EII no están completamente contraindicados en pacientes con neoplasias malignas previas y las decisiones deben individualizarse. Es apropiado un retraso de al menos 2 años después de la erradicación exitosa del cáncer, y esto debe extenderse a 5 años para aquellos cánceres con un alto riesgo de diseminación metastásica tardía (incluidos los de mama, melanoma maligno y carcinoma de células renales). [844](#) Los datos de la New York Crohn's and Colitis Organization de 333 pacientes con EII con antecedentes de cáncer seguidos durante 5 años no mostraron diferencias en la tasa de supervivencia libre de cáncer entre los pacientes tratados con terapia anti-TNF, inmunomoduladores, anti-cáncer. Terapia de combinación de TNF / tiopurina o sin inmunosupresión. [845](#) La evidencia relacionada con la malignidad en relación con la EII y su tratamiento se revisa en la guía reciente de ECCO. [846](#)

5.2.7 Retirada de la inmunosupresión para pacientes en remisión sostenida

5.2.7.1 Detención de las tiopurinas

Declaración 95. Sugerimos que los pacientes con EII en remisión prolongada con tiopurinas y que hayan cicatrizado en las mucosas pueden suspender el fármaco después de discutir los riesgos y beneficios y teniendo en cuenta las preferencias del paciente. La reintroducción si ocurre una recaída suele ser exitosa (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 95,3%).

Una revisión sistemática reciente resumió los datos publicados sobre la abstinencia de tiopurina en pacientes en remisión clínica. [192](#) Las tasas de recaída fueron más altas entre los pacientes asignados al azar a la abstinencia, y a los 12 meses oscilaron entre el 16,5% y el 53% en la enfermedad de Crohn y entre el 11% y el 77% en la CU. Menos estudios informaron tasas a más largo plazo: a los 5 años que van del 63% al 85% en la enfermedad de Crohn y del 43% al 65% en la CU. Dos estudios informaron sobre la tasa de éxito en la reintroducción de tiopurinas en la enfermedad de Crohn, con tasas de 74% [194](#) y 96%, [847](#) y sólo un estudio informó este resultado en la CU con reintroducción exitosa en el 92% de los casos. [194](#) El riesgo de recaída debe sopesarse frente a los riesgos emergentes de la terapia con tiopurina a más largo plazo, incluidas las infecciones y el cáncer. En particular, el aumento del riesgo absoluto de linfoma aumenta notablemente con la edad. [848](#)

5.2.7.2 Interrupción de la terapia anti-TNF

Declaración 96. Sugerimos que la terapia anti-TNF puede retirarse en pacientes con remisión prolongada sin corticosteroides y curación de la mucosa. El retratamiento en caso de recaída suele ser exitoso, pero no hay evidencia suficiente sobre qué factores clínicos predicen la recaída después de la abstinencia y las decisiones deben individualizarse (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 93,2%).

De los estudios que evaluaron los resultados de la interrupción del tratamiento después de al menos 12 meses de tratamiento anti-TNF, la tasa de recaída estimada al año fue del 39% para la enfermedad de Crohn y del 35% para la CU / IBD-U. [849](#) Las tasas de recaída estimadas a los 2 años fueron del 54% para la enfermedad de Crohn y del 42% para la CU / EII-U. Entre los pacientes

que recayeron y volvieron a tratar con anti-TNF, las posibilidades estimadas de éxito fueron del 88% para la enfermedad de Crohn y del 76% para UC / IBD-U. Se han propuesto varios modelos para predecir la posibilidad de recaída. ¹⁹² Los factores clínicos asociados con la recaída, sin embargo, varían entre los estudios. ⁸⁵⁰ La edad más joven, el tabaquismo, la duración más prolongada de la enfermedad, la enfermedad de Crohn perianal fistulizante, la anemia, el aumento de la PCR y el aumento de la calprotectina fecal están relacionados con un mayor riesgo de recaída. La curación de la mucosa (y en algunos estudios los niveles bajos de fármaco en suero) se asocia con un menor riesgo de recaída. Los pacientes que recibieron dosis escalonadas de anti-TNF o para la indicación de recurrencia posoperatoria en la enfermedad de Crohn tuvieron un riesgo > 75% de recaída al retirar el fármaco. Las anomalías persistentes en la ERM en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión endoscópica también aumentan la probabilidad de recaída. ⁸⁵¹ Las decisiones con respecto a la abstinencia deben tomarse en el contexto del paciente individual, su historial de enfermedad y las consecuencias de la recaída. ⁸⁵² Los perfiles de pacientes que favorecen la retirada del tratamiento incluyen: pacientes mayores sin complicaciones previas, cirugía y sin evidencia de inflamación activa, aquellos con comorbilidades que aumentan su riesgo de infección, aquellos con niveles mínimos de fármaco indetectables y otras razones prácticas que mitigan la continuación de inyecciones o infusiones. ⁸⁵³ No existe un período mínimo seguro de remisión sin corticosteroides, pero al menos uno o dos años parece razonable. Se ha introducido el concepto de uso cíclico de biológicos (detener cuando se establece una remisión profunda y reiniciar en caso de recaída preclínica), pero aún no hay evidencia de que sea seguro o rentable. ⁸⁵³ Todos los datos publicados hasta el momento provienen de estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos como el estudio STORI. ⁸⁵⁴ Se esperan datos sobre los resultados después del retiro de biológicos más nuevos.

5.2.7.3 Seguimiento tras la retirada de la terapia inmunosupresora y biológica

Declaración 97. Sugerimos que se observe a los pacientes en los que se retira la terapia anti-TNF para detectar evidencia de recaída. La monitorización de la calprotectina fecal puede ser útil en este contexto, ya que los niveles pueden aumentar antes de que ocurra una recaída clínica (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 97,9%).

Al igual que con la suspensión de las tiopurinas, la calprotectina fecal aumenta antes de la recaída clínica. ^{855 856} Un estudio de calprotectina fecal en serie, proteína C reactiva, hemograma completo y electroforesis de proteínas a intervalos de 3 meses después de suspender la azatioprina mostró que la calprotectina era el único predictor de recaída clínica tanto en la enfermedad de Crohn como en la CU. ⁸⁵⁷ La medición en serie de calprotectina fecal ofrece una oportunidad potencial para intensificar la terapia antes del desarrollo de los síntomas, aunque faltan pruebas prospectivas para validar el aumento de la terapia en este contexto. No debe medirse de forma rutinaria en todos los pacientes, sino dirigirse a aquellos en los que existe una ansiedad significativa o preocupaciones relacionadas con la interrupción del tratamiento anti-TNF.

5.2.8 Manejo de fármacos: corticosteroides

5.2.8.1 Uso excesivo de corticosteroides

Declaración 98. Recomendamos que la terapia prolongada con corticosteroides es perjudicial y debe minimizarse mediante la intervención de un especialista y la participación del equipo multidisciplinario para explorar otras opciones de tratamiento (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97.8%).

Los corticosteroides son agentes eficaces para inducir la remisión clínica, pero no tienen ningún papel en la prevención de la recaída. ^{99 858} La dependencia de esteroides se define generalmente como una incapacidad para dejar de tomar menos de 10 mg de prednisolona o 3 mg de budesonida dentro de los 3 meses posteriores al inicio, o brote de la enfermedad dentro de los 3 meses posteriores a la interrupción de los esteroides; La enfermedad refractaria a los esteroides es una enfermedad activa a pesar de tomar hasta 1 mg / kg / día de prednisolona durante 4 semanas. Se considera que el exceso de esteroides son dos o más ciclos de esteroides durante un año. Una auditoría reciente encontró que el 14,9% de los pacientes con EII tenían dependencia o exceso de esteroides en el Reino Unido, más comúnmente en la CU que en la enfermedad de Crohn. ⁴⁴⁸ El uso prolongado de esteroides (a menudo definido como terapia continua durante más de 3 meses) está asociado con numerosos efectos secundarios que incluyen un mayor riesgo de infección, osteoporosis, supresión del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, diabetes, aumento de peso y enfermedad cardiovascular. Existe evidencia de un aumento de la mortalidad en pacientes con EII que toman esteroides a largo plazo, con un estudio en pacientes de Medicare y Medicaid de EE. UU. Que muestra que el uso prolongado de esteroides (más de 3000 mg de prednisolona equivalente en 1 año) conlleva una mayor mortalidad (significativa para la enfermedad de Crohn, no significativo para la CU) en comparación con los pacientes que comienzan la terapia anti-TNF, ⁸⁵⁹ con datos del registro TREAT que también muestran que el uso de prednisolona fue un factor de riesgo independiente de mortalidad. ⁵¹⁶ En una auditoría, el uso excesivo de esteroides fue evitable en casi la mitad de los pacientes, ⁴⁴⁸ era más probable que se evitara si los pacientes asistían a una clínica dedicada a la EII y si había un equipo local multidisciplinario para la EII. El uso de esteroides en el año anterior es una desutilidad importante incluida en el conjunto de datos de ICHOM, ³⁴⁶ y documentar la evaluación de las terapias alternativas y la discusión con el paciente es importante para todos los pacientes que toman esteroides a largo plazo.

5.2.8.2 Enfermedad ósea relacionada con corticosteroides

Recomendación de buenas prácticas 17. Los factores de riesgo para la osteoporosis en la EII incluyen el uso prolongado de corticosteroides, pero también se deben detectar y corregir los factores de riesgo generales, como desnutrición, inflamación, tabaquismo y falta de ejercicio con pesas (acuerdo: 100%).

Aproximadamente el 35-40% de los pacientes con EI sufren de osteopenia y el 15% de osteoporosis, y tanto los pacientes con enfermedad de Crohn como con CU tienen un mayor riesgo. ⁸⁶⁰⁻⁸⁶² Los factores de riesgo incluyen inflamación incontrolada, malabsorción (particularmente en la enfermedad de Crohn), pérdida de peso, uso prolongado o en dosis altas de esteroides orales o falta de actividad física. ⁸⁶³⁻⁸⁶⁶

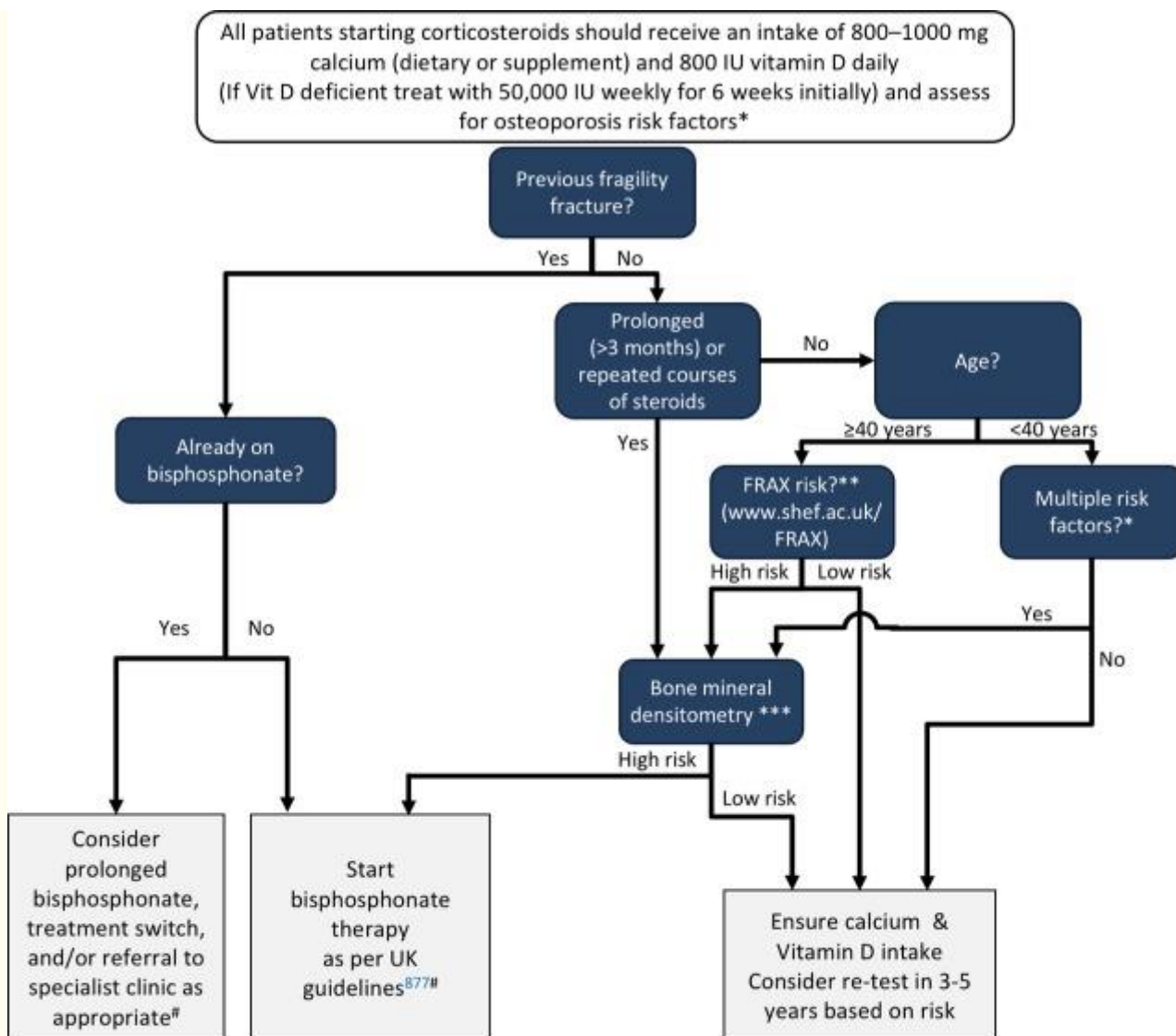
5.2.8.3 Suplementos de calcio y vitamina D

Declaración 99. Recomendamos que todos los pacientes que reciben un ciclo de corticosteroides para un brote de la enfermedad reciban una ingesta de 800 a 1000 mg / día de calcio y 800 UI / día de vitamina D (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad). Esto se puede lograr mediante la administración de suplementos de calcio y vitamina D por vía oral mientras se toman corticosteroides, o vitamina D solo si la ingesta de calcio en la dieta es adecuada. También se deben proporcionar consejos para modificar el estilo de vida, incluido el ejercicio físico regular y dejar de fumar (Acuerdo: 90,9%).

Para los pacientes que deben recibir corticosteroides, deben abordarse otros factores que tienen un impacto negativo en la densidad mineral ósea. Esto incluye consejos para dejar de fumar, reducir la ingesta excesiva de alcohol y participar en ejercicios regulares de desarrollo muscular y con pesas, como entrenamiento con pesas o correr. ⁸⁶⁰ La deficiencia de vitamina D es común y ocurre en más de la mitad de los pacientes con CU y enfermedad de Crohn en el Reino Unido y el norte de Europa. ^{867 868} En las personas mayores, existe evidencia de una revisión sistemática de que la suplementación con vitamina D con una dosis diaria de 700 a 800 UI reduce el riesgo de fracturas de cadera y no vertebrales. ⁸⁶⁹ Un estudio de pacientes con enfermedad de Crohn mostró que el tratamiento de su enfermedad activa y la suplementación de vitamina D con 800 UI y 500-1000 mg de calcio al día, resultó en un pequeño aumento en la densidad ósea durante los próximos 4 años. ⁸⁷⁰ Los esteroides reducen la absorción de calcio del intestino y aumentan las pérdidas urinarias, lo que lleva a un hiperparatiroidismo secundario que da como resultado la reabsorción ósea. Una revisión Cochrane de cinco ensayos confirmó que la suplementación con calcio y vitamina D para todos los pacientes tratados con esteroides previno la pérdida ósea de la columna lumbar y el antebrazo. ⁸⁷¹ La suplementación con calcio puede aumentar el riesgo cardiovascular (especialmente si no se acompaña de suplementación con vitamina D). Un estudio de cohorte sueco a largo plazo mostró que una ingesta total de calcio (dietético y suplementos) superior a 1400 mg diarios se asoció con un aumento de la mortalidad por todas las causas (HR 1,4; IC del 95%: 1,17 a 1,67). ⁸⁷² Los suplementos de calcio no deben administrarse sin vitamina D y, por lo tanto, el tratamiento con calcio y vitamina D no debe continuar a largo plazo a menos que la ingesta de calcio en la dieta sea inferior a 800 mg al día. Se puede utilizar una calculadora de calcio en línea para estimar la ingesta de calcio en la dieta (<http://www.cgem.ed.ac.uk/research/rheumatological/calcium-calculator/>). La vitamina D debe medirse y complementarse si es deficiente, con una dosis de carga alta seguida de mantenimiento.

Declaración 100. Recomendamos que se evalúe el riesgo de osteoporosis de los pacientes que comienzan a tomar corticosteroides. Aquellos con alto riesgo deben iniciar la terapia con bisfosfonatos al inicio de la terapia con corticosteroides (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de alta calidad), después de asegurar una ingesta adecuada de calcio y suplementar con vitamina D (Acuerdo: 90,7%).

La reducción de la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas empeoran con el uso de corticosteroides orales, y la mayor pérdida ósea ocurre en los primeros 6 meses de tratamiento. ^{873 874} Antes de comenzar con los esteroides orales, se debe evaluar el riesgo de fractura de los pacientes como se muestra en [Figura 5](#). Para pacientes mayores de 40 años, la herramienta de evaluación del riesgo de fracturas (FRAX) se puede utilizar para evaluar la probabilidad de 10 años de una fractura osteoporótica importante (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>). Los pacientes con una puntuación FRAX alta (puntuación $\geq 20\%$ de fractura mayor y $\geq 3\%$ de fractura de cadera), los menores de 40 años con factores de riesgo o los que reciben ciclos prolongados (más de 3 meses) o repetidos de corticosteroides orales deben tener su densidad mineral ósea evaluado por densitometría ósea. ⁸⁶¹ ⁸⁷⁵ Tenga en cuenta que FRAX no discrimina el uso de corticosteroides en el pasado frente al actual, ni estratifica el riesgo de acuerdo con dosis superiores a 7,5 mg, y el riesgo debe ajustarse en consecuencia. ^{876 877} A los pacientes que reciben esteroides a largo plazo se les debe repetir la densitometría ósea al cabo de un año y, si están estables, repetirse a intervalos de dos a tres años, pero si disminuyen, repetirse anualmente. Las mujeres y hombres de 70 años o más, con fractura por fragilidad anterior, que toman dosis altas de esteroides (7,5 mg o más de equivalente de prednisolona), o que tienen un riesgo alto según la puntuación FRAX, deben ser considerados para la terapia de protección ósea al inicio del esteroide. ⁸⁷⁸ Se debe usar alendronato o risedronato, a menos que estén contraindicados o no se toleren, en cuyo caso se debe administrar zoledronato o teriparatida por vía intravenosa. Para las mujeres en edad fértil que requieren terapia de protección ósea, si están tomando un método anticonceptivo eficaz (o no son sexualmente activas), los bifosfonatos orales son la terapia de primera línea seguida de teriparatida si no se pueden usar bifosfonatos orales. ⁸⁷⁸ Denosumab y bifosfonatos intravenosos en dosis altas no deben usarse en esta situación debido a la falta de datos sobre el riesgo de daño fetal en caso de que ocurra un embarazo no planificado. Hay una falta de datos de seguridad sobre el uso de denosumab con terapia inmunosupresora y sobre todas las terapias para la osteoporosis durante el embarazo, excepto calcio y vitamina D ⁸⁷⁸.



* Assess and modify risk factors wherever possible: Prolonged or high dose steroids, Uncontrolled inflammation, Weight loss and malabsorption, Lack of physical activity esp. weight-bearing, alcohol excess, smoking

** FRAX assumes an average dose of 2.5-7.5 mg/day prednisolone or equivalent, thus may underestimate fracture risk in those taking higher doses, or overestimate risk in those taking lower doses. Average adjustments over all ages in postmenopausal women and men ≥50 years are shown below⁸⁷⁷

	Prednisolone equivalent (mg/day)	Average adjustment: hip fracture probability	Average adjustment: major osteoporotic fracture probability
Low	<2.5	% risk x 0.65	% risk x 0.8
Medium	2.5–7.5	None	None
High	≥7.5	% risk x 1.2	% risk x 1.15

*** Arrange bone mineral densitometry as soon as possible. As fracture risk increases within 3 months of starting corticosteroids, if testing cannot be undertaken within 1 month, treatment to prevent osteoporosis should be commenced in high risk patients. Patients on long-term steroids should have a repeat bone densitometry at 1 year, and if stable, repeated at two to three-year intervals, but if declining, repeated annually. High-risk threshold for intervention is T score -1.5, (or a FRAX 10 year ≥20% risk for major osteoporotic fracture).

Intravenous zoledronic acid given annually may be used first line where there is evidence of malabsorption or increased risk of gastrointestinal side effect from oral bisphosphonate use. Zoledronic acid should also be considered where patients have developed a fracture despite oral bisphosphonate. For patients intolerant of bisphosphonates or where contraindicated, denosumab or teriparatide are alternative agents

Figura 5. Prevención y tratamiento de la osteoporosis en la EII.

La terapia con bisfosfonatos o denosumab se asocia con los efectos adversos raros de osteonecrosis de la mandíbula o fracturas femorales atípicas. La guía actual del Reino Unido para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis recomienda un examen dental con odontología preventiva en aquellos con enfermedades dentales u otros factores de riesgo (p. Ej., Uso de corticosteroides o tabaquismo).⁸⁷⁷ Estas pautas también alientan a los pacientes a mantener una buena higiene bucal y chequeos regulares con informes de nuevos síntomas bucales (por ejemplo, movilidad dental, dolor o hinchazón) durante la

terapia. ⁸⁷⁷Se recomienda la revisión del tratamiento para considerar la interrupción del bisfosfonato después de 5 años (después de 3 años para el zolendronato) a menos que los pacientes tengan más de 70 años, tengan una fractura de cadera / vertebral previa, sufran una fractura durante el tratamiento o continúen $\geq 7,5$ mg de prednisolona, en cuyo caso el tratamiento puede continuar. ⁸⁷⁷ Si se suspende el tratamiento, se debe evaluar el riesgo de fractura después de una nueva fractura, o si no se debe evaluar una nueva fractura después de 18 meses a 3 años. ⁸⁷⁷

5.2.8.4 Supresión suprarrenal relacionada con corticosteroides

Recomendación de buenas prácticas 18. Los pacientes que reciben ciclos prolongados de corticosteroides tienen riesgo de supresión suprarrenal y deben tener un ciclo gradual si dejan de tomarlos. Se les debe advertir sobre un posible síndrome de abstinencia de esteroides, incluidos síntomas inespecíficos como debilidad, náuseas y artralgia (Acuerdo: 97,8%).

El síndrome de abstinencia de corticosteroides puede presentarse con debilidad, fatiga, pérdida de apetito, pérdida de peso, náuseas y vómitos, diarrea y dolor abdominal, por lo que puede simular la enfermedad subyacente. Es poco reconocida, y ocurre en aproximadamente la mitad de los pacientes evaluados inmediatamente después de la suspensión de prednisolona en dosis media o alta utilizada durante períodos prolongados. ⁸⁷⁹ Los síntomas pueden ser leves, con descompensación solo cuando se expone a situaciones estresantes, o pueden ser graves. Las pruebas de estimulación (como la prueba de ACTH o la prueba de sinactén corto) son anormales en 46 a 100% inmediatamente después de la interrupción, pero siguen siendo anormales en 26 a 49% después de una semana y en algunos pacientes siguen siendo anormales 6 a 22 meses después. ⁸⁸⁰ Ni la dosis previa de prednisolona ni la duración son buenos predictores del problema, que ocurrirá con los esteroides administrados por vía rectal y oral, y puede ocurrir después de tan solo 4 semanas de tratamiento. La reducción gradual de los esteroides no previene completamente su aparición. No existe una prueba óptima para confirmar la supresión suprarrenal en esta situación. La dosis y la duración de los esteroides deben minimizarse siempre que sea posible, con una disminución gradual y alerta cuando se presenten síntomas sugestivos. No se requiere una disminución gradual de la budesonida ya que hay poca o ninguna supresión del eje HPA.

5.2.8.5 Otras complicaciones metabólicas de los corticosteroides

Recomendación de buena práctica 19. A los pacientes que reciben corticosteroides de forma prolongada se les debe vigilar la presión arterial, el control glucémico y el potasio sérico. Deben recibir las mismas vacunas que los que reciben terapia inmunomoduladora (Acuerdo: 82,6%).

Antes de comenzar la terapia con corticosteroides orales durante 3 meses o más o repetir los esteroides orales dentro de los 6 meses de un ciclo anterior, registre la altura, el peso, la presión arterial, el recuento sanguíneo completo, la glucosa plasmática en ayunas o HbA1c y los lípidos. La presión arterial y el IMC deben medirse en cada visita a la clínica. Para los pacientes con dislipidemia o un riesgo cardiovascular elevado al inicio, repita un perfil de lípidos 1 mes después del inicio y luego cada 3 a 6 meses. Controle la glucosa en ayunas o la HbA1c cada 3 meses. Se requiere un examen anual por parte de un oftalmólogo para pacientes con síntomas de cataratas, antecedentes personales o familiares de glaucoma de ángulo abierto, diabetes mellitus, miopía alta o enfermedad del tejido conectivo (particularmente artritis reumatoide). Los trastornos del estado de ánimo, como la depresión o los trastornos del sueño, deben cuestionarse en cada visita a la clínica. ⁸⁷⁵ La necrosis avascular de la cabeza femoral es una complicación grave del uso prolongado de esteroides, y si se desarrolla dolor en la cadera, se debe considerar y si se sospecha una resonancia magnética urgente se recomienda junto con el cese de los esteroides. Los pacientes que reciben esteroides a largo plazo deben vacunarse como los que reciben terapia inmunosupresora (consulte la [Sección 5.2.1.3](#): Consideraciones sobre enfermedades comunes, terapia inmunosupresora, vacunación).

5.2.8.6 Prevención de la infección por *Pneumocystis jirovecii*

Declaración 101. Sugerimos que a los pacientes adultos con EII que reciben triple inmunosupresión y que usan más de 20 mg de prednisolona se les puede ofrecer antibióticos profilácticos para *Pneumocystis jirovecii* (cotrimoxazol oral 960 mg tres veces por semana o 480 mg al día) (GRADE: recomendación débil, muy baja -Prueba de calidad. Acuerdo: 85,7%).

Se ha demostrado que la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol reduce la incidencia en un 91% en un metaanálisis de estudios en receptores de trasplantes y neoplasias hematológicas malignas. ⁸⁸¹ En el estudio ENEIDA del registro español de 571 pacientes tratados con terapia de rescate, dos desarrollaron neumonía por *P. jirovecii* (PJP) y uno falleció. Ambos habían recibido doble inmunosupresión (corticosteroides y azatioprina) y no habían recibido profilaxis, que se les dio a todos que recibieron triple inmunosupresión. El riesgo se relaciona tanto con el uso de corticosteroides como con otros fármacos inmunosupresores. ²³⁴ Un estudio de EE. UU. Mostró una baja incidencia de PJP en pacientes con EII a pesar del bajo uso de profilaxis. Se identificaron tres casos entre 937 pacientes con un seguimiento de 6066 pacientes-año con amplios intervalos de confianza en torno al riesgo relacionado con cada clase de inmunosupresor. ⁸⁸² El riesgo general es bajo. La profilaxis de la PJP tal vez debería restringirse a aquellos en terapia triple que toman ≥ 20 mg de prednisolona, particularmente aquellos con otros factores de riesgo (edad, fragilidad, comorbilidad). No está claro cuál es el régimen de dosis óptimo, pero en adultos se utilizan ampliamente cotrimoxazol 960 mg tres veces por semana o 480 mg al día. El síndrome de Stevens-Johnson es una complicación rara pero devastadora del cotrimoxazol y debe comentarse con los pacientes cuando se les ofrece tratamiento con cotrimoxazol.

5.3 Dieta y EII

Recomendación de buenas prácticas 20. Se debe alentar a los pacientes con EII a que consuman una dieta variada que satisfaga sus necesidades de energía, macro y micronutrientes. Todos los que están en riesgo de desnutrición deben ser revisados por un

dietista o un equipo de nutrición, y cuando no se puedan cumplir los requisitos nutricionales, está indicada la suplementación con nutrición enteral o parenteral (Acuerdo: 100%).

Los patrones dietéticos y el consumo de alimentos varían enormemente en todo el mundo y la dieta es muy diferente en los países con una alta prevalencia de EII en comparación con los países con una baja prevalencia. Según la evidencia epidemiológica, cuando las personas migran de un país con una prevalencia baja de EII a un país con una prevalencia alta, tienen un mayor riesgo de desarrollar EII, lo que incrimina cambios ambientales. Los componentes dietéticos que se han asociado con un aumento en el riesgo o recaída de la EII incluyen cereales, fibra dietética, azúcar, grasas, frutas, verduras y proteínas.⁸⁸³⁻⁸⁸⁷ Sin embargo, no se culpa constantemente a ningún componente dietético. Por lo tanto, hasta que la evidencia científica sólida respalde una dieta definida, se debe recomendar a los pacientes con EII que consuman una dieta variada para satisfacer sus necesidades de energía y nutrientes, incluida la fibra dietética. La dieta ([recuadro 8](#)) debe basarse en las pautas locales de alimentación saludable e incluir una amplia variedad de frutas y verduras, cereales, granos, nueces y semillas, alimentos ricos en proteínas con una moderación / reducción de alto contenido de grasa, particularmente grasa animal, alto contenido de grasa, azúcar y carnes procesadas (curadas, saladas o ahumadas). Los pacientes con estenosis de la enfermedad de Crohn pueden necesitar alterar su ingesta de fibra dietética y alimentos fibrosos para el manejo sintomático de las estenosis y pueden necesitar suplementación con nutrición enteral o parenteral para lograr sus requerimientos energéticos y nutricionales.^{424 436} El tratamiento de la insuficiencia intestinal o del intestino corto debido a la enfermedad de Crohn se trata bien en otros lugares.⁸⁸⁸

5.3.1 Evaluación y seguimiento nutricional

Recomendación de buenas prácticas 21. Los pacientes con EII deben someterse a una evaluación de su estado nutricional general y un cribado para detectar evidencia de pérdida de peso reciente y / o evaluación del riesgo de desnutrición en cada cita clínica y en los ingresos hospitalarios (Acuerdo: 95,7%).

La desnutrición es común en la EII y comprende desnutrición y sobrenutrición. Hasta el 85% de los pacientes con EII tienen desnutrición.⁸⁸⁹ La pérdida de peso no intencionada y el IMC bajo son comunes en pacientes con EII recién diagnosticada y durante la recaída de la enfermedad. Las causas son multifactoriales e incluyen ingesta nutricional subóptima, alteraciones en los requerimientos de energía / nutrientes y metabolismo, malabsorción, pérdidas gastrointestinales excesivas y medicación. La sobrenutrición ocurre en 15 a 40% de los pacientes con IBD y puede deberse en parte a un mejor manejo de la IBD y la epidemia de obesidad.^{890 891} Por lo tanto, la evaluación nutricional en pacientes con EII es crucial para identificar y manejar adecuadamente a los pacientes con o en riesgo de desnutrición.

Hay datos limitados sobre la frecuencia de la evaluación nutricional de rutina en la EII, aunque los pacientes hospitalizados parecen ser evaluados con mucha más frecuencia⁸⁹² que los pacientes ambulatorios.^{436 893}

Las evaluaciones nutricionales estándar deben evaluar el IMC, la pérdida de peso no intencional reciente y la naturaleza de la enfermedad. Sin embargo, los déficits en la composición corporal, la fuerza muscular y los micronutrientes séricos son comunes en la EII y el IMC por sí solo no puede detectarlos. A menudo se informa un aumento de la masa grasa y una disminución de la masa libre de grasa y el aumento de la grasa intraabdominal (grasa visceral) está relacionado con un mayor riesgo cardiovascular, mayores complicaciones quirúrgicas y hospitalización.⁸⁹⁰ Una evaluación más detallada del estado nutricional también debe incluir mediciones de la composición corporal (circunferencia de la cintura (un sustituto de la adiposidad visceral⁸⁹⁴), grosor del pliegue cutáneo del tríceps, circunferencia del músculo medio del brazo), fuerza muscular (agarre de la mano) y estado de micronutrientes (ingesta dietética) y mediciones de suero.⁸⁹⁵

5.3.2 Análisis de sangre para deficiencias nutricionales específicas

Declaración 102. Recomendamos que los pacientes con EII desnutridos o en riesgo de desnutrición se sometan a análisis de sangre de detección pertinentes para evaluar las deficiencias de macronutrientes y micronutrientes. Esto puede incluir la medición de las reservas de hierro, vitamina B12, ácido fólico, vitaminas A, C, D y E, potasio, calcio, magnesio, fosfato, zinc y selenio (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 93,6%) .

La medición del estado de macronutrientes y micronutrientes en la EII es importante para el monitoreo continuo en pacientes que tienen o están en riesgo de desnutrición; sin embargo, la interpretación de los resultados puede ser un desafío. Algunos micronutrientes están influenciados por la actividad de la enfermedad, por lo que los niveles séricos deben considerar la proteína C reactiva (PCR) al interpretar estos micronutrientes. Se puede realizar una interpretación clínica confiable solo si la PCR es <20 mg / L (zinc plasmático), <10 mg / L (selenio plasmático, vitamina A y vitamina D) o <5 mg / L (vitamina B6 y vitamina C).⁸⁹⁶ Se ha informado que la deficiencia de magnesio ocurre en 13-88% de los pacientes con EII,⁸⁹⁷ pero el magnesio sérico no es una medida precisa del estado del magnesio porque menos del 1% de las reservas de magnesio se encuentran en la sangre. El resto está en huesos, tejidos blandos y músculos.⁸⁹⁸ Es probable que la deficiencia de magnesio en la EII sea causada por un aumento de las pérdidas gastrointestinales. Los síntomas de la deficiencia de magnesio incluyen calambres abdominales, problemas de cicatrización, fatiga y dolor de huesos. La suplementación con magnesio se puede administrar por vía oral o intravenosa, aunque la suplementación oral puede empeorar la diarrea. Hasta un tercio de los pacientes con EII no cumplen con la ingesta dietética recomendada de calcio y la suplementación con calcio debe considerarse junto con la suplementación con vitamina D (ver [Sección 5.2.8.3](#): Consideraciones de enfermedades comunes, suplementos de calcio y vitamina D). Los niveles plasmáticos de potasio deben controlarse y complementarse según sea necesario. Existen pautas ECCO existentes para el

monitoreo y manejo de la deficiencia de hierro, vitamina B12 y folato. ⁸⁹⁹ En el [recuadro 9](#) se muestran consejos generales sobre la sustitución del hierro .

Cuadro 9

Anemia por deficiencia de hierro en la EII

- Un tercio de los pacientes con EII activa tienen anemia ferropénica
- La anemia causa fatiga, afecta la calidad de vida y retrasa la recuperación
- Como la inflamación sistémica inhibe la absorción de hierro, las tabletas de hierro no deben usarse en pacientes con enfermedad activa y, en pacientes con enfermedad inactiva, no deben tomarse más de 100 mg de hierro elemental al día ⁸⁹⁹
- Los niveles de ferritina de hasta 100 µg / L en presencia de inflamación aún pueden reflejar una deficiencia de hierro. ⁸⁹⁹ Por tanto, la medición de la saturación de transferrina puede ser útil
- Considere otras causas de anemia (p. Ej., Deficiencia de folato, deficiencia de B12 o depresión de la médula ósea) en pacientes con EII
- El hierro intravenoso debe utilizarse de primera línea en pacientes intolerantes al hierro oral que tienen EII activa y anemia de moderada a grave (Hb <100 g / L), o aquellos que necesitan eritropoyetina ⁸⁹⁹
- La absorción de hierro se puede mejorar con una dosis oral diaria alternativa o una vez al día ¹²⁸⁸

5.3.3 Vitamina D

Declaración 103. Sugerimos que se midan los niveles de vitamina D y se corrija la deficiencia en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 86,7%).

En una cohorte multicultural de EII del Reino Unido, la prevalencia de deficiencia de vitamina D (<50 nmol / L) fue del 66% en la enfermedad de Crohn y del 69% en la CU, y la deficiencia grave de vitamina D fue del 27% en la enfermedad de Crohn y del 36% en la CU. ⁸⁶⁷ Los niveles medios de vitamina D fueron más bajos en los grupos étnicos negros y asiáticos en comparación con los sujetos blancos, y la cirugía relacionada con la EII se asoció con la deficiencia de vitamina D en el grupo con enfermedad de Crohn (OR 2,9). Un estudio noruego reciente informó que la prevalencia de la deficiencia de vitamina D (concentraciones de 25-OH-D <50 nmol / L) era del 53% en la enfermedad de Crohn y del 44% en la CU. ⁸⁶⁸ Los niveles de vitamina D en pacientes con EII son más bajos que en la población general. ⁹⁰⁰⁹⁰¹ La latitud no influyó en la asociación entre la EII y la vitamina ^{D.901}

En los pacientes con enfermedad de Crohn, las concentraciones de vitamina D se asociaron inversamente con la actividad de la enfermedad medida por el índice de Harvey Bradshaw, y en la CU la deficiencia de vitamina D se asoció con una calprotectina elevada > 100 mg / kg. La deficiencia de vitamina D se asocia con una baja densidad mineral ósea. ⁹⁰² La vitamina D es importante en algunas enfermedades inmunomediadas, aunque su función en la inflamación de la EII no está completamente aclarada. ⁹⁰³ Estudios retrospectivos han mostrado una asociación entre niveles más altos de vitamina D y tasas de remisión, ⁹⁰⁴ y durabilidad de la respuesta a la terapia anti-TNF. ^{905 906} No está claro si esta asociación se debe a la confusión por el aumento de la actividad de la enfermedad asociada con una menor cantidad de vitamina D (aunque se controla en estos estudios).

Existen datos limitados sobre el impacto de la suplementación con vitamina D en el curso clínico de la enfermedad en la EII. Un pequeño ensayo controlado, aleatorizado, doble ciego de 108 pacientes con enfermedad de Crohn tratados con 1200 UI diarias de vitamina D3 oral o placebo durante 1 año simplemente no logró alcanzar significación con un 13% en el grupo de intervención versus un 29% en el grupo de placebo que experimentó una situación clínica. recaída (p = 0,06). ⁹⁰⁷ Pequeños estudios no controlados muestran que la vitamina D en dosis altas mejora los índices clínicos en la enfermedad de Crohn. ^{908 909} El estado de vitamina D debe medirse de forma rutinaria en la EII y la deficiencia debe corregirse mediante suplementos orales, con evidencia de que esto reduce el riesgo de enfermedad ósea; pero todavía no se conoce bien el impacto de la vitamina D sobre la inflamación en la EII y su impacto en el curso de la enfermedad, y el nivel óptimo de vitamina D como objetivo del tratamiento.

5.3.4 Tratamiento dietético de los síntomas funcionales en la EII

Declaración 104. Sugerimos que se puede usar una dieta baja en FODMAP para tratar los síntomas funcionales del intestino en pacientes con EII (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 84,4%).

Al menos un tercio de los pacientes con EII inactiva tienen síntomas intestinales funcionales coexistentes (p. Ej., Dolor abdominal, distensión abdominal, aumento de la flatulencia, diarrea y / o estreñimiento) y estos síntomas pueden confundirse con EII activa. ⁹¹⁰ Los marcadores objetivos de la actividad de la enfermedad (marcadores histológicos e inflamatorios (p. Ej., Calprotectina fecal, PCR)) junto con la evaluación de los síntomas clínicos ayudan a distinguir entre los síntomas intestinales funcionales y la EII activa. La identificación de los síntomas intestinales funcionales en la EII inactiva es importante para evitar estrategias de tratamiento innecesarias y potencialmente dañinas. Por el contrario, la enfermedad activa debe excluirse antes de establecer que los síntomas son de naturaleza funcional. Desde una perspectiva dietética, la identificación de los desencadenantes dietéticos es útil, pero a menudo es difícil debido a la complejidad de la dieta y al retraso en la generación de síntomas después de la ingestión de alimentos. Muchos pacientes con EII modifican su dieta en un esfuerzo por controlar sus

síntomas, ya sea durante períodos de enfermedad activa o durante la remisión. ⁹¹¹De hecho, estas restricciones dietéticas autoinducidas pueden ser perjudiciales para el estado nutricional de los pacientes, por lo que puede ser necesaria la supervisión de un dietista. Una dieta baja en oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles (FODMAP) se ha convertido en una estrategia de manejo exitosa y reconocida para los trastornos intestinales funcionales como el SII. En la EII, el 56% de los pacientes que previamente habían recibido consejos dietéticos bajos en FODMAP informaron una mejoría general de los síntomas. ⁹¹² Además, en un estudio de repetición de la dieta, los FODMAP (específicamente los fructanos) aumentaron los síntomas intestinales funcionales en pacientes con EII inactiva. ⁹¹³ En un estudio prospectivo de una dieta baja en FODMAP en 88 pacientes con EII, el 78% de los pacientes informaron un alivio satisfactorio de sus síntomas intestinales funcionales en el seguimiento en comparación con solo el 16% al inicio. ⁹¹⁴ Los mecanismos por los cuales se desarrollan los síntomas funcionales relacionados con los alimentos en la EII y qué intervenciones dietéticas son efectivas y seguras para el tratamiento de los síntomas funcionales en la EII inactiva, siguen sin estar claros.

5.4 Optimización preoperatoria

Declaración 105. Recomendamos que los pacientes con EII deben tener una evaluación y optimización de su condición física antes de la cirugía electiva. Esto debe incluir imágenes apropiadas para determinar la extensión de la enfermedad y las complicaciones; drenaje radiológico de abscesos y tratamiento de la sepsis; corrección de anemia; tratamiento de la desnutrición y movilización física (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,3%).

A pesar de las mejoras en la terapia médica, la tasa de cirugía en la enfermedad de Crohn después de 5 a 10 años varía de aproximadamente el 20% al 30%. ^{536 915} Las complicaciones postoperatorias también son más comunes en pacientes sometidos a cirugía de EII que operaciones por otras afecciones debido a la inflamación activa, el entorno de emergencia, las complicaciones y el tratamiento farmacológico. ⁹¹⁶

5.4.1 Estado nutricional preoperatorio

Declaración 106. Recomendamos que antes de la cirugía se evalúe el estado nutricional de todos los pacientes con EII y que, si están en riesgo de desnutrición, reciban apoyo nutricional (suplementos nutricionales orales o nutrición enteral o parenteral si es necesario) (GRADE: recomendación fuerte, muy baja calidad prueba. Acuerdo: 97,3%).

Declaración 107. Sugerimos que los pacientes con enfermedad de Crohn penetrante o estenosis, o aquellos que están desnutridos, pueden beneficiarse de la nutrición enteral exclusiva o parcial durante al menos 6 semanas antes de la operación (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97.2%).

La desnutrición y las deficiencias de nutrientes son comunes en la EII. ^{917 918} La desnutrición grave (IMC <18,5 kg / m² y pérdida de peso reciente > 10% del peso corporal) se asocia con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias, en particular sepsis intraabdominal ⁹¹⁹ y aumento de la mortalidad. ⁹²⁰ El estado nutricional preoperatorio deficiente se ha identificado como un factor de riesgo independiente de complicaciones sépticas intraabdominales posoperatorias (OR 6,23; IC del 95%: 1,75 a 22,52) en el análisis multivariado. ⁹²¹ Por lo tanto, se debe evaluar el riesgo de desnutrición de todos los pacientes con EII sometidos a cirugía. Lo ideal sería posponer la cirugía electiva hasta que se trate la desnutrición. Sin embargo, en una situación de emergencia esto puede no ser factible y debe tenerse en cuenta en la naturaleza de la operación realizada para minimizar el riesgo de complicaciones.

5.4.1.1 Evidencia de apoyo nutricional preoperatorio

Hay pocos estudios prospectivos de nutrición preoperatoria y ningún ensayo prospectivo aleatorizado con un grupo de control no nutricional. Un metaanálisis de soporte nutricional prequirúrgico en pacientes de cirugía gastrointestinal encontró que la provisión de 500 a 1000 kcal de un suplemento nutricional oral que mejora el sistema inmunológico más la comida habitual redujo significativamente las complicaciones posquirúrgicas. ⁹²² Una revisión sistemática más reciente de la nutrición preoperatoria en la enfermedad de Crohn incluyó 14 estudios originales, pero solo cinco estudios prospectivos, incluido un ensayo aleatorizado. ⁹²³ Cinco estudios mostraron una reducción significativa de las complicaciones y los episodios infecciosos en pacientes que recibieron terapia nutricional preoperatoria. Se informó una heterogeneidad significativa entre los estudios en cuanto al suplemento nutricional utilizado y el momento de la nutrición. Existe evidencia suficiente para proponer retrasar la cirugía cuando sea posible para permitir un enfoque multimodal de manejo que incluya nutrición, destete de esteroides y manejo de cualquier absceso.

La Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) recomienda el apoyo nutricional preoperatorio durante 7 a 10 días en pacientes que se someten a una cirugía gastrointestinal mayor y están levemente desnutridos. ⁹²⁴ Se recomienda una duración más prolongada para los pacientes con desnutrición grave, incluso si retrasa la cirugía. ⁹²⁴ Si no se toleran los suplementos nutricionales orales, se debe considerar la nutrición enteral y la nutrición parenteral solo se debe utilizar cuando los objetivos nutricionales no se puedan administrar por vía enteral. ^{436 924}

5.4.2 Albúmina sérica preoperatoria

La hipoalbuminemia (albúmina <30 g / L), como reflejo de inflamación significativa o secundaria a malabsorción, se asocia frecuentemente con desnutrición severa, aunque no es en sí misma un marcador del estado nutricional. ⁹¹⁹ Este nivel de hipoalbuminemia se asocia con un mayor riesgo de sepsis intraabdominal posoperatoria. ⁹²⁵ La evidencia que apoya el uso de albúmina intravenosa es débil ^{919 925} y la corrección de la hipoalbuminemia depende del tratamiento de la sepsis subyacente y el control de la inflamación. Es muy poco probable que el apoyo nutricional por sí solo restablezca los niveles bajos de albúmina a

la normalidad mientras persista la sepsis y la inflamación incontrolada, pero la alimentación es una medida de apoyo importante. [926 927](#)

5.4.3 Anemia preoperatoria

La anemia preoperatoria (Hb <130 g / L en hombres y <120 g / L en mujeres) aumenta el riesgo de sepsis intraabdominal posoperatoria, cuya corrección se asocia con una mejoría de los resultados, incluido el riesgo de obstrucción intestinal y hemorragia, fuga anastomótica, perforación postoperatoria, edema pulmonar y complicaciones sépticas como neumonía e infección de la herida. [925 928](#) Se ha demostrado que la transfusión perioperatoria de glóbulos rojos en pacientes sometidos a resección ileocecal se asocia con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias, como fuga anastomótica, íleo, absceso intraabdominal, dehiscencia de la herida y episodios trombóticos. [929](#) La anemia debe reconocerse y tratarse temprano, preferiblemente con hierro por vía oral o intravenosa y otros hematínicos según sea necesario, y evitando la transfusión de sangre cuando sea posible.

5.4.4 Corticosteroides preoperatorios

Declaración 108. Recomendamos que antes de la cirugía electiva por enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, se suspendan los corticosteroides o se minimice la dosis siempre que sea posible para reducir el riesgo de complicaciones posoperatorias (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 94,6%).

Los pacientes que se someten a una cirugía de EII mientras reciben corticosteroides tienen un mayor riesgo de complicaciones infecciosas posoperatorias y fugas anastomóticas. [930-932](#) Existe alguna evidencia de que los riesgos son mayores para quienes toman dosis altas de esteroides (40 mg de prednisolona o más). [932 933](#) Una comparación de dosis de prednisolona mayores de 20 mg versus 20 mg o menos no mostró una diferencia significativa en el riesgo de infecciones. [931](#) El uso de más de ≥ 15 mg de corticosteroides orales en pacientes con CU en los 30 días posteriores a la cirugía de IPAA, o más de ≥ 20 mg en el contexto de una proctocolectomía, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones. [934 935](#) A los pacientes con EII que se someten a cirugía electiva se les debe suspender el tratamiento con corticosteroides, si es posible, o llevarlos a una dosis tan baja que pueda manejarse sin deterioro.

Declaración 109. Recomendamos que los pacientes con EII que hayan recibido corticosteroides orales durante más de 4 semanas antes de la cirugía reciban una dosis intravenosa equivalente de hidrocortisona, mientras que ninguna por vía oral en el período perioperatorio (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo : 100%).

Los pacientes que reciben corticosteroides en el momento de la cirugía de EII deben recibir hidrocortisona intravenosa en dosis equivalentes hasta que puedan reanudar la prednisolona oral. [930](#) Prednisolona 5 mg es equivalente a hidrocortisona 20 mg o metilprednisolona 4 mg. No tiene valor aumentar la dosis de esteroides para cubrir el estrés en el período perioperatorio, como se muestra en un ensayo aleatorizado en cirugía de EII [936](#) y series de casos. [937](#) Los anestesiólogos generalmente administrarán una sola dosis de esteroides antes de la inducción (como dexametasona 4 mg por vía intravenosa o intramuscular) para aquellos que toman más de 5 mg de prednisolona. [938](#) Los pacientes que están en reemplazo fisiológico de corticosteroides debido a trastornos del eje hipotalámico pituitario (como hidrocortisona oral 20 mg mañana, 10 mg noche) deben recibir dosis suplementarias en el período perioperatorio. [939](#) Para los pacientes que han tenido una resección completa de la enfermedad activa, es importante evitar la prolongación inapropiada de los esteroides después de la cirugía, y hay ventajas en los protocolos estandarizados de reducción gradual de esteroides en el período posoperatorio, dependiendo de la dosis y la duración de los esteroides antes de la operación ([tabla 11](#)).

Cuadro 11

Disminución progresiva de prednisolona posoperatoria

Dosis preoperatoria de prednisolona	Dosis inicial después de la cirugía	Régimen de reducción
5-20 mg al día	Misma dosis que antes de la cirugía	Reducir en 5 mg cada 3 días y detener
> 20 mg al día durante <3 semanas	Misma dosis que antes de la cirugía	Reducir en 5 mg cada 3 días y detener
> 20 mg al día durante > 3 semanas en cualquier momento durante los últimos 6 meses	Misma dosis que antes de la cirugía	Reducir en 10 mg semanales hasta 20 mg, luego reducir en 5 mg semanales hasta 5 mg, luego después de 2 semanas administrar 2.5 mg durante 2 semanas y luego suspender

[Adaptado de Lightner et al . 938](#)

5.4.5 Tiopurinas preoperatorias

Con una excepción, [940](#) la literatura sobre el uso de terapia inmunosupresora (tiopurinas y metotrexato) antes de la cirugía no describe una asociación con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias. [932 933 941](#)

5.4.6 Terapia anti-TNF preoperatoria

El riesgo de complicaciones quirúrgicas para los pacientes de Crohn que toman terapia anti-TNF durante el período perioperatorio se ha evaluado en muchos estudios observacionales pequeños. La mayoría de las revisiones sistemáticas y metanálisis concluyen que existe un pequeño aumento en el riesgo de complicaciones infecciosas, [257 932 942–945](#), aunque una revisión sistemática no encontró diferencias. [946](#) Este riesgo es menor que el del uso de corticosteroides, [947](#) y la terapia anti-TNF por sí sola no justifica la formación de un estoma de derivación. El riesgo operatorio debe basarse en otros factores de riesgo, incluida la presencia de fístulas, abscesos, niveles bajos de albúmina, anemia y uso de corticosteroides además de la terapia anti-TNF. [930](#) Existe evidencia en la enfermedad de Crohn de que el riesgo está relacionado con los niveles de fármacos anti-TNF. [948](#) Si es clínicamente apropiado, el cese debe ser de 6 a 8 semanas antes de la cirugía para infliximab y 4 semanas para adalimumab, pero faltan pruebas que lo respalden. Si es necesario, el tratamiento debe reiniciarse poco después de que el paciente esté lo suficientemente bien como para ser dado de alta del hospital. Para la CU, en comparación con la enfermedad de Crohn, hay menos datos para evaluar el riesgo de la terapia anti-TNF y los estudios tienen limitaciones metodológicas, pero dos metanálisis concluyen que el riesgo posoperatorio no aumenta en general. [944 949](#) Por lo tanto, la terapia anti-TNF para pacientes de Crohn debe suspenderse siempre que sea posible antes de la cirugía electiva. Si no es apropiado detenerse, el momento de las inyecciones debe organizarse para que haya un espacio lo más largo posible antes de la operación. Detener la terapia anti-TNF antes de la cirugía de CU es menos crítico.

Declaración 110. Recomendamos que los pacientes con colitis ulcerosa no se consideren para la cirugía de la bolsa mientras estén tomando corticosteroides (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 94,1%).

En pacientes sometidos a proctocolectomía, los corticosteroides se asocian con un mayor riesgo de deterioro de la cicatrización de heridas y la necesidad de una nueva operación. [935](#) No hay evidencia de un mayor riesgo de complicaciones para los pacientes que toman inmunomoduladores (mercaptopurina, ciclosporina) que se someten a cirugía de bolsa ileoanal [950](#) o cirugía de EII en general. [941](#) Un procedimiento IPAA de dos etapas conlleva más riesgo que un procedimiento de tres etapas si los pacientes están en terapia anti-TNF. [951](#) La cirugía de la bolsa es compleja con riesgos inherentes, y es prudente realizar una retirada controlada de corticosteroides y anti-TNF como parte de un enfoque por etapas para la formación de la bolsa, que siempre debe realizarse en un entorno electivo.

5.4.7 Resumen de recomendaciones para la optimización operativa

En la cirugía electiva, los pacientes con EII deben evaluar y optimizar su condición física antes de la cirugía. Esto debería incluir la evaluación de las comorbilidades; imágenes o endoscopia para documentar la extensión de la enfermedad; drenaje de abscesos y tratamiento de la sepsis; evaluación y corrección de deficiencias nutricionales; y suspender los corticosteroides y los biológicos cuando sea posible. Todos los pacientes con EII sometidos a cirugía deben seguir un protocolo de recuperación mejorada (ERAS). [436924](#) En el [recuadro 10](#) se muestra una lista de verificación .

Recuadro 10

Lista de verificación operativa de la EII

Antes de la admisión:

- Notificar a los médicos de la fecha de admisión planificada si es una cirugía electiva o notificar la admisión de emergencia
- Optimice la nutrición en las semanas previas a la cirugía electiva
- Educación y apoyo para dejar de fumar, incluido el médico general y los servicios de apoyo de la comunidad.
- Consejería de enfermería de estoma (cuando sea relevante) y apoyo psicológico apropiado, incluido el apoyo de pares
- Acordar e implementar un plan con respecto a la terapia médica: minimización del uso de esteroides; optimización de la dosis de inmunomoduladores y biológicos antes y después de la cirugía

Posoperatorio durante la estancia hospitalaria:

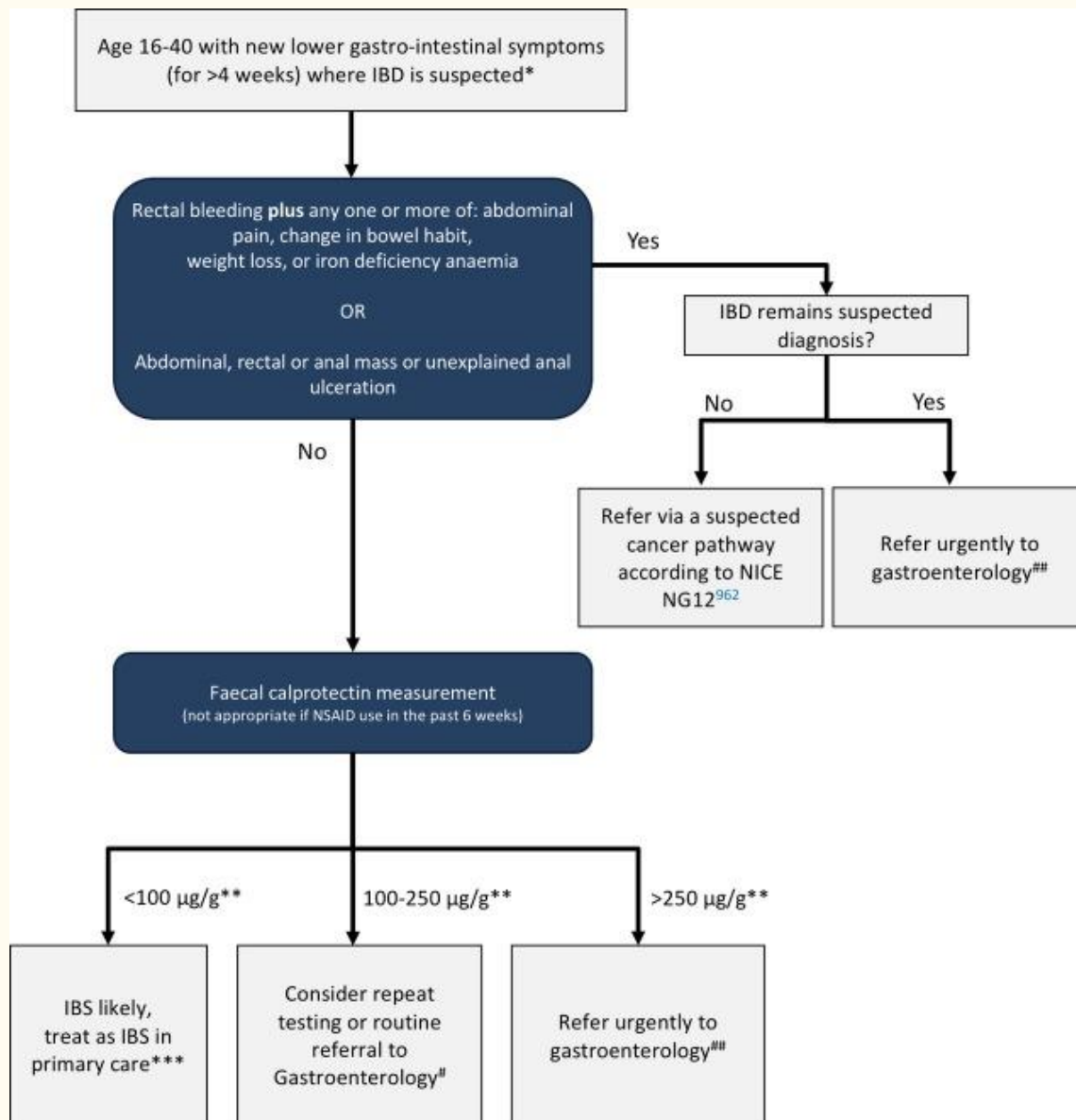
- Evaluación dietética y plan nutricional
- Prednisolona de cola según [tabla 11](#).
- Considere la profilaxis médica

5.5 Calprotectina fecal

5.5.1 Calprotectina fecal en el diagnóstico diferencial de EII frente a SII

Declaración 111. Recomendamos que, para los pacientes de 16 a 40 años que se presentan en atención primaria con diarrea crónica y síntomas que pueden ser compatibles con EII o SII, la calprotectina fecal es una herramienta de detección útil con un alto valor predictivo negativo. Si está significativamente elevado, los pacientes deben excluir una causa infecciosa y ser remitidos para una mayor investigación (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 97,9%).

La calprotectina fecal es un marcador sensible y específico de la inflamación intestinal y es un método no invasivo útil para investigar pacientes con síntomas gastrointestinales crónicos en grupos de bajo riesgo de malignidad, cuando se ha excluido la infección y la enfermedad celíaca como causa y se sospecha que los síntomas ser debido a IBD o IBS (figura 6). Un nivel normal tiene un valor predictivo negativo muy alto para la EII. ⁹⁵²⁻⁹⁵⁴ Por el contrario, el valor predictivo positivo de los niveles por encima del nivel de referencia del ensayo (normal definido como $<50 \mu\text{g} / \text{g}$ de heces) es bajo, y se recomienda que se utilice un umbral más alto para desencadenar la colonoscopia, lo que mejora el valor predictivo positivo. valor con una pequeña reducción en el valor predictivo negativo. ^{955 956} Debido a la variedad de ensayos de calprotectina en uso comercial, el punto de corte exacto que impulsa la colonoscopia debe determinarse localmente, pero generalmente está entre 100 y $250 \mu\text{g} / \text{g}$ de heces y debe monitorearse para asegurar la especificidad y sensibilidad adecuadas. Utilizada de esta forma, la calprotectina fecal puede utilizarse como medida rentable ⁹⁵⁷ para prevenir una colonoscopia innecesaria en aquellos donde la EII es extremadamente improbable. ⁹⁵⁸



* All patients should have full blood count, urea & electrolytes, CRP, coeliac screen, +/- stool culture in primary care. Patients should be admitted for urgent inpatient assessment if systemically unwell or suspected acute severe colitis

** Exact threshold should be based on local assay and audit data

*** Consider other differential diagnoses if symptoms not improving/persistent including bile acid malabsorption, microscopic colitis or symptoms being due concurrent medications. If IBD still suspected, symptoms deteriorate or there remains diagnostic uncertainty then consider referral to secondary care

Calprotectin should be interpreted in the light of the pre-test probability of IBD. If there is a particularly strong suspicion of IBD (clinical features or family history), onwards referral to gastroenterology for this intermediate range group is advised.

Where the clinical history and symptoms are more suggestive of IBS, a repeat faecal calprotectin test will be reassuring if in the normal range. Consider differential diagnoses as above

Referral either to urgent gastroenterology clinic or direct colonoscopy according to local resources/waiting times

Abbreviations: CRP – C-reactive protein; IBD – inflammatory bowel disease; IBS – irritable bowel syndrome

Figura 6. Uso de calprotectina fecal en atención primaria.

La calprotectina fecal generalmente se eleva en pacientes con diarrea sanguinolenta y los pacientes con esta característica de presentación necesitarán una sigmoidoscopia flexible independientemente del resultado de calprotectina. En la diarrea aguda debida a una infección, también es probable que la calprotectina se eleve y no discriminará entre la EII y la gastroenteritis, por lo que el cultivo de heces y / o la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia son las investigaciones diagnósticas adecuadas. Si bien hay pruebas limitadas para respaldar la repetición de las pruebas de rutina, una evaluación de la vía de atención de la calprotectina fecal de York encontró que, en 243 pacientes con una calprotectina fecal $\geq 100 \mu\text{g} / \text{g}$ después de una mediana de 18 (IQR 14-29) días, la repetición de la prueba identificaron una reducción en el 53% de los pacientes, ya sea a $< 100 \mu\text{g} / \text{g}$, si inicialmente $> 250 \mu\text{g} / \text{g}$, en el rango de 100 a $250 \mu\text{g} / \text{g}$. ⁹⁵⁹

La calprotectina fecal no es lo suficientemente sensible para excluir el adenoma colorrectal avanzado o el carcinoma colorrectal, ^{960 961} y, por lo tanto, en pacientes con sangrado rectal y dolor abdominal, cambio en el hábito intestinal, pérdida de peso o anemia por deficiencia de hierro, la derivación a la vía del cáncer debe ser fuertemente considerado ⁹⁶² y la calprotectina no es apropiada. En atención primaria, los síntomas de cambio en el hábito intestinal con sangrado rectal y hematología anormal en pacientes menores de 50 años son un fuerte predictor de EII o cáncer colorrectal, pero generalmente no discriminan entre los dos. ⁹⁶³ La EII es significativamente más común en los grupos de edad más jóvenes, por lo que la derivación generalmente será a médicos gastroenterólogos. Sin embargo, si existen razones para sospechar una malignidad, los pacientes deben ser derivados por una vía de sospecha de cáncer, aunque ambos necesitan una colonoscopia rápida (*figura 6*). ⁹⁶²

5.5.1.1 Calprotectina fecal en la evaluación de la actividad de la enfermedad en EII conocida

Declaración 112. Sugerimos que, en los pacientes con EII donde no está claro si los síntomas se deben a una inflamación en curso u otras causas no inflamatorias (como malabsorción de ácidos biliares, trastorno funcional del intestino o intestino corto), la medición de calprotectina fecal puede usarse para proporcionar evidencia de inflamación de la mucosa (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 97,8%).

La calprotectina fecal es un marcador sustituto útil de la actividad inflamatoria en la EII. ⁹⁶⁴ Se correlaciona bien con la inflamación endoscópica en UC ⁹⁶⁵ y en la enfermedad de Crohn. ⁹⁶⁶ Si no está claro si los nuevos síntomas representan una recaída u otras causas, particularmente en la enfermedad de Crohn, entonces la calprotectina es útil para confirmar la inflamación activa y puede ser una alternativa no invasiva a la sigmoidoscopia flexible o la colonoscopia y las imágenes transversales. Si la enfermedad recidivante es clínicamente obvia, la medición no es necesaria.

Un metaanálisis reciente que incluyó datos de 2822 pacientes con EII y 298 controles encontró que un límite de calprotectina de $50 \mu\text{g} / \text{g}$ tenía la mejor sensibilidad (90,6%) para detectar la enfermedad endoscópicamente activa, con un mejor desempeño de la especificidad (78,2%) en los niveles $> 100 \mu\text{g} / \text{g}$. ⁹⁶⁷ Un metaanálisis separado ha demostrado que un umbral de $250 \mu\text{g} / \text{g}$ proporciona una mejor especificidad del 82% que los umbrales de $100 \mu\text{g} / \text{g}$ y $50 \mu\text{g} / \text{g}$ (especificidad del 66% y 60%, respectivamente) para diferenciar la EII activa de remisión. ⁹⁶⁸ Sin embargo, una calprotectina fecal de $250 \mu\text{g} / \text{g}$ tuvo una sensibilidad relativamente menor del 80% en comparación con una sensibilidad del 84% y el 92% con valores de corte de $100 \mu\text{g} / \text{g}$ y $50 \mu\text{g} / \text{g}$, respectivamente.

5.5.1.2 Uso de calprotectina fecal para informar cambios en la terapia

Declaración 113. Sugerimos que la calprotectina fecal es un biomarcador validado para la actividad de la enfermedad endoscópica e histológica. Por lo tanto, puede ser un parámetro no invasivo útil para informar las decisiones sobre el aumento o la disminución del tratamiento (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 100%).

Existe una evidencia creciente de los beneficios de la curación de la mucosa para reducir la tasa de recaídas en el futuro. ^{50 52 969 970} Los metaanálisis han demostrado que la calprotectina fecal puede discriminar entre EII activa e inactiva, aunque la precisión es mayor para la CU que para la enfermedad de Crohn. ^{968 971} Los estudios en pacientes con CU en remisión clínica muestran que la calprotectina se correlaciona con la inflamación endoscópica, ⁹⁷² y para aquellos con remisión tanto clínica como endoscópica, se correlaciona con la inflamación histológica. ⁹⁷³ Un estudio adicional mostró que los niveles de calprotectina eran un mejor predictor de recaída durante el próximo año que la presencia de inflamación histológica. ⁹⁷⁴

La información sobre la inflamación de las mucosas proporcionada por los niveles de calprotectina fecal es un medio práctico para apuntar a los aumentos en la dosis del fármaco, y los estudios ahora están comenzando a investigar el valor que esto tiene para mejorar los resultados a largo plazo. En la CU, los pacientes con enfermedad clínicamente inactiva pero calprotectina elevada pueden tener niveles reducidos a los asociados con un menor riesgo de recaída mediante aumentos en la dosis. ⁶⁷ En la enfermedad de Crohn, el estudio CALM aleatorizado, abierto, ha demostrado que los niveles de calprotectina por debajo de $250 \mu\text{g} / \text{g}$ en heces, CDAI < 150 , PCR $< 5 \text{ mg} / \text{L}$ y sin prednisolona pueden utilizarse como objetivo, con un aumento de la dosis de adalimumab y azatioprina a intervalos hasta que se alcancen estos niveles. ³⁶⁰ Al año, el grupo de 'tratamiento al objetivo' alcanzó el criterio de valoración principal de una puntuación CDEIS colonoscópica < 4 sin úlceras profundas en el 45,9%, y solo el 30,3% del grupo de control lo logró ($p = 0,010$). La calprotectina también puede ser útil para predecir la probabilidad de recaídas futuras a fin de decidir quién puede retirar las terapias. En el estudio STORI, los pacientes que interrumpieron el anti-TNF con curación de la mucosa y una calprotectina $\geq 300 \mu\text{g} / \text{g}$ tuvieron una tasa de recaída del 30%, pero aquellos con curación de la mucosa y una calprotectina más baja tuvieron una tasa de recaída de entre el 10% y el 20%. ^{854 975} La medición en serie a lo largo del tiempo puede proporcionar una predicción más precisa de la probabilidad de recaída. ⁹⁷⁶

5.5.2 Recolección de muestras de calprotectina fecal

Sigue habiendo problemas prácticos en torno al uso de calprotectina fecal. Estos incluyen variabilidad entre diferentes ensayos, variabilidad en los niveles en diferentes muestras de heces de un paciente durante 1 día, falta de estabilidad para las muestras mantenidas a temperatura ambiente por más de unos pocos días y variación en los niveles de calprotectina relacionada con el intervalo entre las heces que se pasan. . [977-978](#) Por lo tanto, se recomienda que las primeras heces evacuadas por la mañana se utilicen de forma rutinaria para la toma de muestras y que se almacenen durante no más de 3 días a temperatura ambiente antes del análisis.

5.6 Endoscopia digestiva baja en pacientes con EII

5.6.1 Sigmoidoscopia flexible y colonoscopia en colitis aguda

En las décadas de 1970 y 1980 se recomendó evitar la colonoscopia en la colitis grave debido al riesgo de megacolon tóxico o perforación, [979-981](#) o limitarse a una sigmoidoscopia flexible sin preparación intestinal. [982](#) El equipo y la técnica de la colonoscopia han cambiado radicalmente desde entonces, y los datos más recientes sugieren que se puede realizar de forma segura y proporcionan información útil en la colitis aguda grave. [983](#) La evaluación endoscópica con una sigmoidoscopia no preparada limitada y las biopsias con insuflación mínima de aire pueden ser realizadas de forma segura por un endoscopista experimentado. [224](#) En un estudio de colonoscopia en la EII, las complicaciones no fueron más probables en la colitis grave que en la enfermedad menos activa, ni la tolerancia del procedimiento se relacionó con la actividad de la enfermedad. [984](#) No se recomienda la retroflexión en el recto en presencia de colitis activa debido al riesgo de perforación. En la colitis aguda grave, el área inflamada del recto y el colon generalmente está libre de heces, por lo que es razonable evitar la preparación intestinal.

5.6.2 Preparación intestinal para colonoscopia

Es deseable una preparación de alta calidad para permitir una visualización óptima de la mucosa colónica y para facilitar la cromoendoscopia. Hay estudios limitados que examinan la eficacia de la limpieza intestinal en la EII. Un estudio observacional prospectivo en 429 pacientes con EII mostró una calidad de limpieza intestinal más pobre en comparación con los pacientes que acudieron para la investigación del dolor abdominal. [985](#) En un estudio de 100 pacientes con EII con controles emparejados por edad y sexo, la actividad de la enfermedad no se asoció con una preparación intestinal de peor calidad según la Escala de preparación intestinal de Boston. [986](#) Sin embargo, la evaluación del cuestionario durante la preparación intestinal demostró que un índice de sensibilidad visceral más alto, ansiedad y un índice de Harvey Bradshaw más alto se asociaron con un aumento del dolor abdominal y las náuseas, lo que a su vez condujo a una mayor ansiedad inmediatamente antes de la colonoscopia. [986](#) pacientes con EII también experimentan una gran vergüenza y carga por el proceso de limpieza intestinal, y es más probable que encuentren dolorosa la colonoscopia. [987](#) Los pacientes pueden experimentar un aumento de los síntomas abdominales que sugieren un brote en el mes siguiente a la colonoscopia, [983](#) pero no se ha informado una correlación definida con la preparación intestinal. Dado que la ulceración aftosa se ha asociado con el uso de fosfato de sodio, [988](#) Los agentes de limpieza intestinal a base de PEG se utilizan comúnmente en la EII. Los regímenes de bajo volumen se toleran mejor y la limpieza intestinal no es inferior a los regímenes de PEG de alto volumen. [989](#)

5.7 Adherencia al tratamiento farmacológico

Declaración 114. Recomendamos que a los pacientes con EII se les pregunte de forma rutinaria sobre la adherencia a la medicación porque la falta de adherencia es común y da como resultado peores resultados. Los factores de riesgo incluyen edad temprana, malestar psicológico, creencias del paciente y discordancia entre el paciente y el profesional de la salud GRADE: recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 100%).

No existe una definición estándar de oro de la no adherencia al tratamiento, pero la autoevaluación del paciente es simple y razonablemente precisa. [990](#) La falta de adherencia es común y ocurre en al menos un tercio de los pacientes con EII, [991](#) con mayor frecuencia para aquellos que toman medicamentos 5-ASA. [992](#) Aunque se informan tasas más bajas con el uso de fármacos inmunosupresores, [993-994](#) incluso los pacientes que reciben infliximab tienen tasas de incumplimiento del 17% y para adalimumab esto podría llegar al 29%. [995](#)

El impacto de la no adherencia es significativo, con un aumento de las tasas de recaída [996](#) y, en general, peores resultados clínicos. [997](#)

Los estudios han identificado numerosos factores asociados con la falta de adherencia a los medicamentos para la EII. Aunque existe cierta heterogeneidad entre los estudios, los factores que se asocian de manera más consistente con la falta de adherencia incluyen la angustia psicológica, las creencias del paciente (particularmente sobre la eficacia del fármaco o la necesidad de tomarlo) y la discordancia entre el profesional de la salud y el paciente. [991-995-998-999](#) Las barreras prácticas para la adherencia (p. Ej., Costo, regímenes de tratamiento complejos, inconvenientes, estilo de vida ajatreado, olvido) constituyen un problema importante para la adherencia, aunque la percepción del paciente afecta en gran medida lo que se percibe como una barrera. [998](#)

5.7.1 Estrategias para mejorar la adherencia

Declaración 115. Recomendamos que a los pacientes con EII en riesgo de incumplimiento se les ofrezca una variedad de medios para mejorar el cumplimiento, como la simplificación del régimen, recordatorios y apoyo y educación adicionales (GRADE: recomendación sólida, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 97,8%).

Hay pocos estudios de intervención que evalúen métodos para mejorar la no adherencia en la EII. Un estudio evaluó [1000](#) sesiones de educación con una mejora no significativa en la adherencia. Los ensayos que utilizan la intervención multicomponente [1001 1002](#) tienen más éxito en mejorar la adherencia, con técnicas que combinan sesiones educativas con ayudas prácticas. Estos incluyen la simplificación del régimen, gráficos de recordatorios de medicamentos, organizadores de pastilleros electrónicos semanales o diarios con alarmas o alarmas de teléfonos móviles. Las intervenciones basadas en la web [1003](#) también son valiosas, incluida la educación sobre enfermedades y cómo manejar los brotes, el monitoreo mediante un sistema de semáforos y el acceso al asesoramiento de un profesional de la salud por correo electrónico o por teléfono. [1004](#) Aunque los factores psicológicos tienen una influencia significativa en la adherencia, [1005](#) no existen estudios de intervención hasta la fecha.

5.8 Fumar

A todos los pacientes con EII se les debe preguntar sobre el tabaquismo. A quienes fuman se les debe advertir del daño generalizado a la salud y se les debe advertir que dejen de hacerlo. Se les debe ofrecer derivación a un servicio para dejar de fumar, donde se les debe ofrecer terapia conductual (por ejemplo, terapia cognitivo conductual) en combinación con farmacoterapia (reemplazo de nicotina, bupropión o vareniclina). [1006](#) No se debe administrar bupropión y vareniclina a menores de 18 años y se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los riesgos y beneficios de la terapia de reemplazo de nicotina. Sin apoyo, existe una probabilidad de menos del 10% de abstinencia a largo plazo en los fumadores que intentan dejar de fumar, pero estas intervenciones aumentan sustancialmente las tasas de éxito. [1007 1008](#)

5.8.1 Tabaquismo y enfermedad de Crohn

Declaración 116. Recomendamos que se anime a los fumadores con enfermedad de Crohn a que dejen de fumar, ya que los fumadores tienen un mayor riesgo de exacerbación de la enfermedad, una mayor incidencia de cirugía y un mayor riesgo de enfermedad recurrente posoperatoria (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 100%).

El tabaquismo es más común en pacientes diagnosticados con enfermedad de Crohn. [1009](#) El aumento del tabaquismo es más pronunciado en los diagnosticados a una edad más avanzada, con un estudio de EE. UU. Que muestra una prevalencia del tabaquismo del 47% en los diagnosticados mayores de 40 años en comparación con el 27% en la población de base. [1010](#) El tabaquismo continuo da como resultado un peor curso de la enfermedad en comparación con aquellos que dejaron de fumar o nunca fumaron, [1009 1011](#) un mayor riesgo de cirugía y peores resultados después de la cirugía. Un metanálisis mostró un aumento de 2,5 veces en el riesgo de repetir la cirugía y un riesgo dos veces mayor de recurrencia clínica. [637](#) Es de destacar que el tabaquismo hace que las complicaciones quirúrgicas sean más frecuentes después de la cirugía colorrectal por cualquier indicación. [1012 1013](#) El tabaquismo pasivo [1014](#) y el tabaquismo leve (menos de 10 por día) son tan malos como el tabaquismo intenso. [1015](#) Los efectos adversos del tabaquismo son más pronunciados en mujeres que en hombres con enfermedad de Crohn. [1016](#)

Por lo tanto, los esfuerzos para ayudar a los pacientes con enfermedad de Crohn a dejar de fumar son importantes, con evidencia de que establecer un servicio para dejar de fumar es rentable y los costos se pagan mediante la reducción de los costos de manejo de la enfermedad. [1017](#) A pesar de esto, hay poca conciencia entre los pacientes de los beneficios de dejar de fumar [1018 1019](#) y las medidas para ayudar a los pacientes a dejar de fumar están infrutilizadas. [1020](#) Los beneficios de dejar de fumar se acumulan en cualquier etapa del curso de la enfermedad de Crohn. [1021](#) Cuando se emplean medidas activas, se puede ayudar a detener a un número significativo. El estudio TABACROHN mostró que el 31% de 408 pacientes abandonaron inicialmente, y el 23% seguía en abstinencia después de 18 meses de seguimiento. [1022](#)

5.8.2 Tabaquismo y CU

Declaración 117. Se debe alentar a los pacientes con colitis ulcerosa que continúan fumando cigarrillos a que dejen de hacerlo. Existe un mayor riesgo de exacerbación después de la interrupción, y los pacientes deben ser conscientes de ello. Sugerimos que se les informe que puede ser necesario un aumento de medicación para controlar su enfermedad (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

La CU es más común en los no fumadores y es más probable que surja en aquellos que han dejado de fumar recientemente. [1011 1023](#) El período de mayor riesgo de aparición de la enfermedad es en los primeros 2 a 5 años después de la interrupción. [1024](#) Exfumadores presentes más tarde en la vida que los nunca fumadores. [1025 1026](#) pacientes con CU que fuman tienen tasas reducidas de colectomía, menos colangitis esclerosante primaria y menos ileítis por retrolavado que los que nunca han fumado. [1014](#) El mismo estudio mostró que un mayor consumo de cigarrillos se asoció con una enfermedad menos extensa y una menor necesidad de terapia. Los pacientes con CU que dejan de fumar tienen un curso de la enfermedad significativamente peor que aquellos que continúan, con más uso de corticosteroides y azatioprina y mayores tasas de hospitalización. [1014 1027](#) Curiosamente, un gran estudio mostró que fumar no reduce el riesgo de pouchitis después de la anastomosis bolsa ileal-anal para CU, ni fumar en el momento de la operación ni más tarde. [1028](#) exfumadores con CU refractaria que volvieron a fumar (media de 8,6 cigarrillos al día) tuvieron posteriormente tasas elevadas de remisión sin corticosteroides. [1029](#) A pesar de los beneficios del tabaquismo en la CU, se debe hacer todo lo posible para alentar a los pacientes a dejar de fumar. Para los pacientes que planean dejar de hacerlo, se debe discutir un plan para mitigar el riesgo de empeoramiento de la enfermedad mediante un aumento en su tratamiento. Los ensayos de terapia con nicotina transdérmica en la década de 1990 mostraron, en el mejor de los casos, un beneficio modesto en la CU activa, [1030 1031](#) pero los ensayos de mantenimiento fueron negativos, [1032](#) y se demostró que los ensayos pequeños de la terapia con enemas se asociaron con la incapacidad para retener el enema en un 30% y los efectos secundarios de náuseas, mareos y temblores. [1033](#) No hay ensayos sobre el uso de goma de mascar de nicotina

en la CU, pero los informes de casos muestran efectividad en exfumadores con CU refractaria. [1034](#) [1035](#) Los cigarrillos electrónicos se utilizan ahora ampliamente como sustitutos de los cigarrillos y, mediante un pequeño vaporizador, proporcionan una experiencia similar a fumar, con nicotina y sensaciones gustativas y de garganta similares al humo del tabaco. Hay muy poca evidencia del efecto de los cigarrillos electrónicos en la CU, aunque un informe de caso sorprendentemente no muestra ningún beneficio a pesar de cantidades comparables de nicotina. [1036](#) El uso de goma de mascar de nicotina para controlar la CU solo debe recomendarse en la enfermedad refractaria y como una alternativa a la reanudación del tabaquismo, con una discusión completa de su naturaleza adictiva.

5.9 Psicología y estrés

Declaración 118. Sugerimos que en los pacientes con EII, se puedan ofrecer terapias psicológicas, incluida la terapia cognitivo-conductual, la hipnoterapia y la meditación consciente, a los pacientes interesados, en particular a aquellos con síntomas psicológicos, como terapia complementaria para mejorar el control de los síntomas y la calidad de vida (GRADE: Recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 91,1%).

Un estudio que utilizó la Red de Mejoramiento de la Salud del Reino Unido (THIN) mostró que los pacientes con depresión tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad de Crohn (HR ajustado 2,11; IC del 95%: 1,65 a 2,70) y CU (HR ajustado 2,23; IC del 95%: 1,92 a 2,60). [1037](#) En este estudio, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y antidepressivos tricíclicos (TCA) fueron protectores contra la enfermedad de Crohn, mientras que los inhibidores de la recaptación de mirtazapina, serotonina y noradrenalina, ISRS, moduladores de serotonina y TCA fueron protectores para la CU.

5.9.1 Tratamiento de la ansiedad y la depresión en la EII

La ansiedad y la depresión son comunes en la EII y se asocian con peores resultados, incluida la necesidad de hospitalización. [1038-1040](#) Una alta proporción de pacientes con IBD tiene síntomas coexistentes de IBS. [1041](#) [1042](#) El estrés puede promover un brote de EII. [1043](#) Los estudios de alta calidad sobre la intervención farmacológica para la ansiedad o la depresión son limitados y esta es un área de necesidad de investigación. Los informes de intervención psicológica (psicoterapia, educación del paciente y técnicas de relajación) han demostrado una reducción en la utilización de la atención médica con psicoterapia. [1044](#) y las técnicas de relajación pueden reducir los niveles de ansiedad, dolor y estrés al tiempo que mejoran la calidad de vida y el estado de ánimo. [1045](#) Sin embargo, una revisión sistemática Cochrane de 2011 reveló altos niveles de sesgo dentro de los estudios y ningún beneficio en la calidad de vida relacionada con la salud, el estado emocional o la remisión de la enfermedad en adultos, con un beneficio limitado en los adolescentes. [1046](#) Se han publicado resultados contradictorios a partir de estudios de un número reducido de pacientes con respecto al impacto de la terapia cognitivo-conductual en los síntomas psicológicos de la EII. [1047-1050](#) La evidencia limitada sobre el beneficio terapéutico de la atención plena sugieren que puede ser un complemento útil de la terapia farmacológica para mejorar los síntomas psicológicos en la EII, mejorar la calidad de vida y facilitar el afrontamiento de los síntomas durante un brote de enfermedad. [1051-1053](#) La hipnoterapia dirigida al intestino tiene una base de evidencia establecida en la SII, y aunque puede ser útil en el control sintomático de la EII y retrasar los brotes en la CU, se necesitan más investigaciones en esta área. [1054](#) [1055](#)

5.10 Dolor y fatiga en la EII

Recomendación de buenas prácticas 22. Los pacientes con EII y dolor deben ser investigados por enfermedad estenosis, abscesos o inflamación incontrolada. En ausencia de una causa obvia de dolor, se deben considerar otros factores como adherencias, hipersensibilidad visceral, trastorno funcional intestinal o dismotilidad, depresión y / o ansiedad, trastornos del sueño, estrés y factores psicosociales (Acuerdo: 95,7%).

El dolor es un síntoma común en la EII y puede estar presente en pacientes con y sin evidencia de actividad clínica de la enfermedad. [1056](#) [1057](#) El dolor en la EII afecta negativamente la calidad de vida. [1058-1060](#) Es más común en mujeres y en quienes experimentan estrés, ansiedad y depresión. [1061](#) [1062](#) En la enfermedad de Crohn, el dolor es más común en fumadores y en quienes reciben esteroides y antidepressivos [1063](#) y narcóticos. [1064](#) Cuando se han excluido la inflamación, la enfermedad estenosis, los abscesos, la inflamación incontrolada o las causas adheridas de dolor, deben considerarse otros factores. Además de los factores psicosociales, las causas del dolor pueden incluir el síndrome del intestino irritable coexistente, [910](#) [1065](#) [1066](#) hipersensibilidad visceral (que puede estar mediada por inflamación microscópica, incluida la presencia de mastocitos), [1067](#) [1068](#) fibromialgia [1069](#) y sobrecrecimiento bacteriano. [632](#)

5.10.1 Terapia psicológica para el dolor inexplicable en la EII

Declaración 119. Sugerimos que las intervenciones psicológicas pueden ser útiles para los pacientes con EII con dolor donde no se puede encontrar una causa física, y pueden discutirse y ofrecerse como terapia complementaria (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 93,5%).

Las intervenciones psicológicas, especialmente la terapia cognitivo-conductual, pueden tener un impacto positivo en la depresión y mejorar la calidad de vida en la EII. [1070](#) Debido a la superposición entre los diagnósticos de IBD y IBS con hipersensibilidad visceral, las intervenciones psicológicas para el dolor en estas condiciones también pueden ser eficaces en pacientes con IBD. El entrenamiento de relajación puede mejorar el dolor crónico en la CU. [1045](#) [1071](#)

5.10.2 Uso de medicamentos opioides en la EII

Recomendación de buenas prácticas 23. El uso prolongado de opioides se asocia con malos resultados en la EII y debe desalentarse. Se debe considerar la investigación de las causas del dolor, el uso de medicamentos alternativos no opioides y el apoyo psicológico (Acuerdo: 100%).

Los medicamentos opioides tienen propiedades analgésicas y anti-motilidad. Es más probable que se receten a pacientes con EII que a controles emparejados. ¹⁰⁷² Los factores de riesgo de uso incluyen sexo femenino, múltiples cirugías, severidad del dolor, mayor actividad clínica de la enfermedad, antecedentes de depresión o ansiedad y polifarmacia, particularmente con fármacos neuropsiquiátricos. ^{1073 1074} Los pacientes con mala calidad de vida sostenida tienen un mayor riesgo de uso posterior de opioides y un menor tiempo hasta la primera prescripción de opioides. ¹⁰⁷⁵ El uso de narcóticos se correlaciona con el uso de corticosteroides en la EII. ¹⁰⁷⁶ Un estudio canadiense de prevalencia puntual mostró que la prescripción de opioides fue más alta en el primer mes después del diagnóstico de EII, donde el 11% de los pacientes recibieron esta clase de fármaco. ¹⁰⁷⁷ La prescripción fue más común en mujeres y en la enfermedad de Crohn en relación con la CU. Los pacientes con EII tenían más probabilidades de convertirse en consumidores intensivos de opioides (definida como una dosis superior a 50 mg de morfina o equivalente por día durante al menos 30 días consecutivos) que los controles de la misma edad. El uso de narcóticos tanto en la enfermedad de Crohn como en la CU se asocia con una mayor prevalencia de síntomas depresivos, ¹⁰⁷⁸ un mayor riesgo de infección grave en la EII ⁵¹⁶ y una mayor mortalidad. ^{516 1077} Los estudios históricos muestran una asociación de la prescripción de opioides con el desarrollo de megacolon tóxico en la colitis fulminante. ^{1079 1080}

5.10.3 Fatiga en la EII

Recomendación de buenas prácticas 24. Se debe preguntar a los pacientes con EII sobre los síntomas de fatiga, ya que es común y, a menudo, no se informa. La fatiga no necesariamente se correlaciona con la actividad de la enfermedad y puede resultar en una calidad de vida significativamente peor (Acuerdo: 89,1%).

La fatiga es un síntoma cada vez más reconocido que afecta a los pacientes con EII y muchos otros trastornos inflamatorios crónicos. La investigación sobre la fatiga relacionada con la EII ha aumentado en los últimos años. ¹⁰⁸¹ pacientes con EII describen un espectro de síntomas que incluyen cansancio, letargo y falta de energía que no desaparecen con el descanso. ¹⁰⁸² Debido a la falta de comprensión con respecto a la etiología y complejidad de la experiencia individual de la fatiga, muchos profesionales de la salud identifican el síntoma como de importancia, pero describen dificultad para comprender o conceptualizar la fatiga, por lo que luchan para evaluar la gravedad de la fatiga y describen la frustración por no poder para mejorar adecuadamente el síntoma de los pacientes. ¹⁰⁸² Aproximadamente el 50% de los pacientes con EII reportan fatiga en el momento del diagnóstico, ¹⁰⁸³ y en estudios de cohortes la prevalencia de fatiga está entre el 40% y el 72% de los pacientes con EII. ¹⁰⁸⁴⁻¹⁰⁸⁸ La fatiga se asocia con una mala calidad de vida relacionada con la salud, ¹⁰⁸⁹ y los factores relacionados incluyen la mala calidad del sueño y las enfermedades mentales. ¹⁰⁸⁴ La discapacidad y la depresión asociadas con la fatiga son igualmente prevalentes entre la CU y la enfermedad de Crohn. ¹⁰⁸⁹ Los pacientes describen un impacto negativo en el bienestar social y emocional y un efecto limitante en la capacidad de obtener empleo. ¹⁰⁹⁰ Los estudios identifican una enfermedad activa o antecedentes de resección quirúrgica en la enfermedad de Crohn como un predictor de fatiga. ^{1089 1091} Sin embargo, la fatiga sigue siendo muy común en pacientes con enfermedad inactiva con una prevalencia de alrededor del 30-50%. ^{1084 1086-1088 1091-1093}

5.10.3.1 Investigaciones y tratamiento en pacientes con EII con fatiga

Recomendación de buenas prácticas 25. Los pacientes con EII que experimentan fatiga deben ser investigados para detectar la actividad de la enfermedad subclínica y otros factores potencialmente modificables considerados, como el patrón de sueño, los efectos secundarios de los medicamentos, la anemia, la deficiencia de hierro, la alteración de los electrolitos, la disfunción tiroidea, la deficiencia de vitamina D y B12 y síntomas psicológicos (Acuerdo: 93,5%).

Un estudio de cuestionario de 631 pacientes en Europa, América del Norte y Asia Pacífico mostró que el 53% de los pacientes con EII con anemia informaron fatiga diaria. ¹⁰⁹⁴ La anemia en la EII puede ser multifactorial, incluida la ingesta oral deficiente, la malabsorción, la pérdida crónica de sangre o la inflamación crónica. La vitamina B12 y la terapia con hierro son tratamientos de fácil administración que pueden corregir la anemia en pacientes con EII. Un estudio de población canadiense encontró que la deficiencia de hierro en ausencia de anemia no contribuía a la fatiga. ¹⁰⁹⁵ Sin embargo, un estudio europeo reciente identificó la deficiencia de hierro como un factor de riesgo de fatiga (OR 2,5; IC del 95%: 1,2 a 5,1). ¹⁰⁹⁶ La fatiga muscular se ha asociado con niveles bajos de vitamina D y magnesio en suero. ¹⁰⁹⁷ También se deben considerar otros factores contribuyentes, incluidos el dolor, los trastornos del sueño, el abuso de alcohol y el estrés emocional. Se deben revisar los medicamentos para detectar aquellos que puedan contribuir a la fatiga. Se ha demostrado que los corticosteroides son determinantes de la fatiga, ¹⁰⁸⁵ aunque esto puede ser un reflejo de la gravedad de la enfermedad en contraposición a un efecto secundario de la medicación. Evitar los esteroides y el cese de la terapia inmunomoduladora en la enfermedad de Crohn fueron predictores de una mejor fatiga física y cognitiva, respectivamente, en un estudio longitudinal. ¹⁰⁸⁴ Los datos recientes han demostrado frecuencias circulantes más altas de células T de memoria en pacientes fatigados con EII. ¹⁰⁹⁸ La estimulación de sangre completa demostró una mayor producción de las citocinas Th1 TNF-alfa e IFN-gamma. Se ha demostrado que la terapia anti-TNF con infliximab o adalimumab reduce los síntomas de fatiga. ¹⁰⁹⁹⁻¹¹⁰¹

5.10.3.2 Terapia no farmacológica para la fatiga en la EII

Declaración 120. Sugerimos que los pacientes con EII con fatiga incapacitante en los que no se encuentre una deficiencia metabólica corregible o enfermedad activa, o en los que la fatiga persista a pesar de abordar estos factores, puedan dirigirse a

terapias no farmacológicas. Los pacientes pueden estar interesados en psicoterapia de apoyo, manejo del estrés o ejercicio graduado (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 89,1%).

Un ensayo controlado aleatorio de la terapia centrada en soluciones para la fatiga en la EII inactiva durante 3 meses mostró una reducción de la fatiga hasta 3 meses después de completar la terapia. ¹¹⁰² Sin embargo, el efecto se perdió 6 meses después de la terapia. Otro ensayo controlado aleatorio de 45 pacientes con enfermedad de Crohn comparó el manejo del estrés dirigido por profesionales versus el autocuidado autodirigido versus la terapia convencional. Después de ocho sesiones, se observó una tendencia no significativa a la reducción del cansancio. ¹¹⁰³ Un estudio longitudinal ha demostrado un efecto positivo del ejercicio regular sobre la fatiga física en la EII. ¹⁰⁸⁴

5.11 Artropatía asociada a EII

Declaración 121. Recomendamos que el pilar del alivio de los síntomas de la artropatía asociada a la EII que está relacionada con la actividad de la EII debe ser mediante el control de la inflamación intestinal, fisioterapia y analgesia simple (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 100%).

Declaración 122. Recomendamos que para la artropatía relacionada con la EII que no esté relacionada con la actividad de la EII, se debe ofrecer la derivación a reumatología, fisioterapia y analgesia simple (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 93,6%).

Declaración 123. Sugerimos que el uso a corto plazo de AINE es seguro si la EII está en remisión, pero el uso a largo plazo o el uso en una enfermedad activa conlleva un mayor riesgo de empeoramiento de los síntomas de la EII. No hay evidencia de alta calidad de que los inhibidores de la COX-2 sean más seguros que los agentes no selectivos (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 81,4%).

5.11.1 Tratamiento de la artropatía tipo 1

La historia natural y las características clínicas de las artropatías relacionadas con la EII se describen en las guías de la ECCO de 2016 sobre manifestaciones extraintestinales de la EII. ¹¹⁰⁴ En pacientes con artropatía periférica tipo uno (dolor articular con hinchazón o derrame, a menudo asimétrico, que afecta a menos de cinco articulaciones, principalmente articulaciones de las extremidades inferiores que soportan peso) ¹¹⁰⁵, la inflamación suele asociarse con brotes de EII y responde bien al tratamiento de la enfermedad subyacente. Es posible que se requiera una inyección local de corticosteroides si los síntomas no se resuelven rápidamente. Una pequeña proporción continuará teniendo problemas más persistentes, que pueden requerir terapia con sulfasalazina, metotrexato o anti-TNF.

5.11.2 Tratamiento de la artropatía tipo dos

La artropatía de tipo dos (más de cinco articulaciones, distribución simétrica y principalmente miembros superiores) suele ser independiente de la inflamación intestinal y los síntomas son más persistentes. La derivación a un reumatólogo es útil para considerar la terapia inmunomoduladora o biológica, y es importante discriminar entre las otras causas de dolor articular que pueden incluir artralgia inespecífica, osteonecrosis, síndrome similar al lupus en relación con la terapia anti-TNF y artralgia por abstinencia de corticosteroides. La artralgia relacionada con la azatioprina suele aparecer al principio del tratamiento y se resuelve rápidamente al suspender el fármaco. La espondiloartropatía axial tiene un curso mucho más incapacitante a largo plazo y el diagnóstico precoz es vital, pero puede retrasarse mucho. ¹¹⁰⁶ Lumbalgia en jóvenes (menores de 45 años), durante más de 3 meses que mejora con el ejercicio y no se alivia con el reposo, dolor que empeora en la última parte de la noche y rigidez matutina que dura más de 30 min. desencadenar una investigación con resonancia magnética (imágenes sagitales de las regiones cervicotorácica y toracolumbar con imágenes T1 y STIR, y articulaciones sacroilíacas coronales / oblicuas con T1 y STIR) y derivación a un reumatólogo, ya que la radiología simple de la columna y las articulaciones sacroilíacas pasará por alto la mayoría de las enfermedades tempranas. El HLA-B27 es positivo con menos frecuencia en la artropatía axial asociada a la EII. La evaluación especializada y la fisioterapia pueden prevenir la discapacidad a largo plazo, ¹¹⁰⁷ y el tratamiento inicial es con AINE, siendo a menudo necesaria la progresión temprana al tratamiento con agentes anti-TNF, ya que la sulfasalazina y el metotrexato no son eficaces. ^{1108 1109} La analgesia simple es preferible a los AINE, pero los AINE son más eficaces.

5.11.3 Seguridad del uso de AINE en la EII

Los datos sobre los NSAID no selectivos son contradictorios. Un estudio a largo plazo en más de 600 pacientes con EII mostró que los AINE en dosis bajas eran seguros, pero las dosis estándar provocaron un aumento en las puntuaciones de actividad de la enfermedad (particularmente en la colitis de Crohn), pero no una recaída. ¹¹¹⁰ El uso a corto plazo es seguro, especialmente si se utilizan dosis bajas cuando la EII está bien controlada, con un riesgo de recaída de aproximadamente el 20%. ^{1111 1112} Un metanálisis de siete estudios de inhibidores selectivos de la COX-2 en la EII mostró un riesgo de exacerbación del 14% (IC del 95%: 6,7 a 24,4) sin diferencias con el placebo (riesgo relativo 0,86; IC del 95%: 0,39 a 1,88), ¹¹¹³ de acuerdo con un análisis Cochrane. ¹¹¹⁴ El riesgo de exacerbación podría ser mayor cuando se administra a pacientes con EII activa, ya que la COX-2 es importante en los mecanismos de reparación intestinal.

5.12 Otra terapia para la EII

5.12.1 Probióticos, prebióticos y simbióticos en la EII

Una revisión sistemática evaluó 21 estudios en CU. ¹¹¹⁵ Nueve fueron ensayos de terapia de inducción (siete con probióticos y uno con prebióticos y simbióticos). La mayoría evaluó la adición del tratamiento en investigación junto con la terapia estándar

(principalmente 5-ASA), y la terapia estándar solo se utilizó en el grupo de control. La calidad de los estudios fue variable, muchos eran ensayos pequeños, pero en general la mayoría mostró beneficios, con significación estadística en 16 de los estudios. Los estudios más grandes utilizaron una mezcla que contenía ocho organismos probióticos y, en general, hay evidencia de beneficio para este tratamiento en la CU como una adición a la terapia estándar, sin evidencia suficiente para recomendar otros agentes.¹¹¹⁶ Los ensayos restantes evaluaron la terapia de mantenimiento, algunos con inducción de la remisión seguida de terapia de mantenimiento. Hubo un beneficio modesto en varios estudios, y algunos mostraron equivalencia con la terapia con 5-ASA. En estos estudios se utilizaron diversos agentes. Una vez más, una revisión Cochrane en 2011 concluyó que no hay pruebas suficientes de alta calidad para mostrar beneficios en el mantenimiento de la remisión.¹¹¹⁷ Un estudio que comparó un prebiótico, un probiótico y un simbiótico en la CU utilizando la calidad de vida como punto final concluyó que la terapia simbiótica fue más efectiva que los otros tratamientos.¹¹¹⁸ En conclusión, la terapia probiótica puede tener beneficios modestos en la CU, pero no debe usarse de forma rutinaria. A diferencia de la CU, no hay evidencia de ningún beneficio en la literatura actual para estos tratamientos en la enfermedad de Crohn.¹¹¹⁵

5.12.2 Trasplante microbiano fecal

Declaración 124. Sugerimos que el trasplante de microbiota fecal (FMT) muestra alguna evidencia de beneficio en la colitis ulcerosa y debe usarse en el contexto de ensayos clínicos hasta que más evidencia de alta calidad aclare el potencial de beneficio y el protocolo de administración óptimo (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada. Acuerdo: 93,3%).

Hasta la fecha, se han realizado cuatro ensayos aleatorios controlados con placebo de trasplante de microbiota fecal (FMT) para el tratamiento de la CU, y tres de ellos cumplieron su criterio de valoración principal y mostraron una mejora significativa en la remisión en comparación con el placebo.¹¹¹⁹⁻¹¹²² Un estudio abierto mostró que el beneficio es más evidente en la CU que en la enfermedad de Crohn.¹¹²³ Los ensayos publicados varían mucho en la vía y frecuencia de administración de FMT,¹¹²⁴ con evidencia de que la diversidad microbiana mejorada puede persistir durante 4-8 semanas,¹¹¹⁹⁻¹¹²⁵ pero no persiste después de 1 año,¹¹¹⁹ y hay una creciente evidencia de que la administración colónica en lugar de nasoduodenal puede ser más segura y eficaz.¹¹²⁶ A pesar de estos datos alentadores, FMT sigue siendo un tratamiento en investigación para su uso solo en ensayos clínicos en EII.¹¹²⁷

5.12.3 Terapia complementaria y alternativa para la EII

Las medicinas complementarias y alternativas (MCA) incluyen diversas estrategias médicas y sanitarias que se consideran fuera del tratamiento convencional. Tales intervenciones incluyen tratamientos a base de hierbas, pre / probióticos, acupuntura y, a menudo, forman parte de la medicina tradicional china. Existe evidencia de que el 30-50% de los pacientes con EII usan CAM y esto tiende a ser más alto en mujeres que en hombres.¹¹²⁸⁻¹¹²⁹ Si bien no hay evidencia para recomendar el uso rutinario de CAM, ciertos agentes han mostrado señales tempranas prometedoras en estudios piloto. Dos candidatos prometedores son la curcumina, que es el ingrediente activo de la cúrcuma (*Curcuma longa*)¹¹³⁰⁻¹¹³² y los aceites de pescado, donde hay buena evidencia de efectos antiinflamatorios, pero el ensayo más grande y riguroso (en la enfermedad de Crohn) no mostró ningún beneficio.¹¹³³ No se pueden hacer recomendaciones debido a la falta de evidencia suficiente de alta calidad con respecto a la eficacia y la dosis y se necesitan estudios más grandes. La terapia con helmintos sigue siendo interesante a pesar del resultado negativo de un ensayo controlado aleatorio en CU.¹¹³⁴ Los resultados de un ensayo similar en la enfermedad de Crohn aún no se han informado. La evidencia anecdótica apoya el uso de la acupuntura, aunque no hay ensayos controlados y, en este caso, el cegamiento es un problema obvio. El ejercicio moderado no ha mostrado ningún daño en la EII y ha mostrado un beneficio positivo en términos de salud ósea.¹¹³⁵

Se necesitan más datos para mover las CAM prometedoras a la categoría de tratamiento convencional.¹¹³⁶ A pesar de la ausencia de evidencia sólida que apoye el uso de CAM en la EII, hay evidencia de que muchos pacientes usan CAM.¹¹²⁸ Es una buena práctica preguntar sobre el uso de MCA, ya que los pacientes a menudo son reacios a mencionar esto, dadas las connotaciones sociales y legales negativas asociadas con el cannabis, por ejemplo,¹¹³⁷ o pueden no darse cuenta de que vale la pena mencionarlas (p. Ej., Acupuntura, suplementos de hierbas, ejercicio). Se debe enfatizar que deben continuar los tratamientos convencionales de valor comprobado incluso si optan por usar CAM además.

5.12.3.1 Extractos de cannabis

Existe un interés creciente en el uso de cannabidiol (CBD) en medicina. Esto no tiene los efectos psicotrópicos del componente delta⁹-tetrahidrocannabinol (THC) en el cannabis. El CBD puede tener efectos beneficiosos en el intestino, incluida la reducción de las náuseas, la reducción de la secreción de ácido gástrico, los efectos antiinflamatorios y la reducción de la motilidad intestinal. Se ha informado que el consumo de cannabis mejora los síntomas de la EII,¹¹³⁸ y muchos pacientes afirman que tiene efectos beneficiosos.¹¹³⁹ Un pequeño ensayo aleatorio doble ciego en 60 pacientes comparó un extracto botánico oral rico en CBD con un placebo en la CU activa leve a moderada. A las 10 semanas, el criterio de valoración principal de la remisión se logró en el 28% con CBD frente al 26% con placebo (no significativo). El tratamiento provocó efectos secundarios de mareos y somnolencia (probablemente debido al contenido residual de THC del extracto botánico). Hubo alguna evidencia de mejoría de los síntomas en el análisis por protocolo.¹¹⁴⁰ Un pequeño estudio aleatorizado doble ciego anterior en 21 pacientes con enfermedad de Crohn comparó fumar dos cigarrillos de marihuana (que contienen 115 mg de THC) con un extracto de flor de cannabis sin THC durante 8 semanas. El criterio de valoración principal de la remisión clínica se alcanzó en el 45% con tratamiento activo en comparación con el 10% con placebo, pero la diferencia no fue significativa.¹¹⁴¹ Se necesitan más estudios con el poder estadístico adecuado, con cegamiento riguroso y medidas objetivas de inflamación y síntomas.

5.13 Quimioprevención y vigilancia del cáncer colorrectal

La EII es un factor de riesgo ampliamente aceptado para el desarrollo de cáncer colorrectal (CCR). El CCR representa una de cada seis muertes en la UC, [1142](#) con una mediana de edad menor que la del CCR esporádico. [1143](#) Existe una gran cantidad de datos de grandes estudios poblacionales nacionales e internacionales que demuestran un mayor riesgo de CCR con CU y CCR o neoplasia del intestino delgado con la enfermedad de Crohn. [1144-1146](#) Un estudio de casos y controles de 68 casos y 136 controles mostró que la gravedad de la inflamación, tanto endoscópica como histológica, determina el riesgo de neoplasia colorrectal en la CU. [1147](#) Esto ha sido apoyado por un estudio de cohorte que demuestra que la inflamación histológica predispone a la neoplasia avanzada. [1148](#) Los estudios de casos y controles han demostrado que la presencia de pólipos posinflamatorios, como marcador de inflamación grave previa, aumenta el riesgo de CCR en la CU. [28 1149 1150](#) Sin embargo, un estudio de cohorte multicéntrico retrospectivo recientemente publicado que incluyó a 462 pacientes con pólipos posinflamatorios confirmó su asociación con una mayor gravedad y extensión de la inflamación del colon y el riesgo de colectomía, pero no observó una asociación con la neoplasia colorrectal. [1151](#) Finalmente, la edad de inicio al diagnóstico y la influencia, por tanto, de la duración de la enfermedad en los individuos (estratificada por sistemas de clasificación fenotípica) deben considerarse como factores importantes para la vigilancia, dada la asociación entre la duración de la enfermedad y el desarrollo del cáncer. . [1144 1152](#)

5.13.1 Ileocolonoscopía de vigilancia

Declaración 125. Recomendamos que a los pacientes con EII con enfermedad del colon se les ofrezca una ileocolonoscopía 8 años después del inicio de los síntomas para detectar neoplasias, determinar la extensión de la enfermedad y decidir la frecuencia de la vigilancia continua (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo : 89,1%).

La larga duración de la enfermedad aumenta el riesgo de desarrollar CCR asociado a la EII, y el riesgo comienza a aumentar aproximadamente 10 años después del diagnóstico, momento en el que el metanálisis sugiere que la incidencia es de 2 a 3%. [1143 1153](#) Estudios posteriores han demostrado que la incidencia acumulada es del 1% a los 10 años, del 3% a los 20 años y del 7% a los 30 años. [1154](#) Este cambio a lo largo del tiempo puede reflejar la mayor implementación de estrategias de vigilancia, la introducción de fármacos que controlan la inflamación de manera más eficaz o el enfoque cambiante de la terapia de mantenimiento o colectomía. [1155](#) La guía actual de endoscopia en el Reino Unido, Europa y EE. UU. Sugiere que el inicio de la endoscopia de vigilancia para la displasia en la EII debe comenzar entre 6 y 10 años después del diagnóstico. [1156-1158](#) Una revisión Cochrane [1159](#) evaluó tres estudios de casos y controles de CU [1160-1162](#) y concluyó que había evidencia de que la vigilancia resultaba en una etapa de detección más temprana y un mejor pronóstico, con evidencia indirecta de rentabilidad. Un estudio de 149 cánceres asociados con EII (59 enfermedad de Crohn, 90 CU) mostró que aquellos con vigilancia previa tenían una mayor supervivencia a 5 años y un estadio tumoral más temprano en el momento de la detección. [1163](#) Una revisión del programa de St Mark's mostró que la vigilancia puede reducir el riesgo de incidencia de cáncer colorrectal avanzado e intermedio. [1164](#) Aquellos con enfermedad extensa tienen el mayor riesgo de cáncer colorrectal, mientras que los pacientes con colitis del lado izquierdo tienen un riesgo intermedio y aquellos con proctitis solo no tienen mayor riesgo. [1165](#) Por tanto, la extensión debe determinar el intervalo de vigilancia apropiado. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP) deben someterse a una colonoscopia de vigilancia anual desde el diagnóstico. [1166](#) Para todos los demás pacientes, la vigilancia debe comenzar 8 años después del diagnóstico, o después del inicio de los síntomas si hubo un retraso significativo antes del diagnóstico. La técnica de vigilancia, incluido el uso de cromoendoscopia, se establece en las guías de consenso de SCENIC, [1167](#) y el intervalo de vigilancia después de la vigilancia inicial debe determinarse según el grado de inflamación, extensión, presencia de pólipos o estenosis posinflamatorias, displasia, CEP o antecedentes familiares de cáncer colorrectal menores de 50 años. [1155 1156](#) Los pacientes con proctitis y sin evidencia de progresión proximal no requieren una colonoscopia de vigilancia continua. En el [recuadro 11](#) se presenta un resumen adaptado de las guías de 2010 BSG y 2015 SCENIC .

Recuadro 11

Vigilancia de colonoscopia en pacientes con EII para detectar y manejar displasia / neoplasia

Inicio de la vigilancia de la colonoscopia:

- 8 años después del inicio de los síntomas de la EII
- Desde el diagnóstico si colangitis esclerosante primaria

Próximo intervalo de vigilancia (resumen de la guía de actualización de BSG 2010) *: [1156](#)

- Menor riesgo: la próxima vigilancia en 5 años si colitis extensa con *no* endoscópica activo o inflamación histológica o colitis izquierda o colitis de Crohn afecta a <50% de cáncer de colon
- Riesgo intermedio: la próxima vigilancia en 3 años si colitis extensa con *ligeramente* endoscópica activo o inflamación histológica o -post inflamatoria pólipos (a menudo denominado 'pseudopólipos') o antecedentes familiares de cáncer colorrectal en pariente de primer grado de edad ≥ 50 años
- Mayor riesgo: próxima vigilancia en 1 año si colitis extensa con inflamación endoscópica o histológica *moderada / gravemente* activa o si estenosis o displasia en los últimos 5 años o colangitis esclerosante primaria (incluido trasplante de hígado postortopédico) o antecedentes familiares de cáncer colorrectal en primer grado pariente <50 años

Al determinar el próximo intervalo de vigilancia, considere la preferencia del paciente, la presencia de múltiples pólipos posinflamatorios, la edad y la comorbilidad, la precisión y la integridad del examen. En caso de colectomía e ileostomía previas a colectomía y anastomosis ileorrectal: el recto retenido debe someterse a un examen de vigilancia. El recto retenido después de la cirugía es más difícil de inspeccionar, por lo que normalmente se debe considerar la proctectomía con o sin reconstrucción de la bolsa.

Métodos de detección *:

- La vigilancia debe realizarse siempre que sea posible durante la remisión de la enfermedad, aunque puede que no sea posible en algunos pacientes, y la enfermedad crónica activa es un factor de riesgo de displasia.

Declaraciones publicadas como parte del consenso internacional de SCENIC 2015 : [1167](#)

- Al realizar la vigilancia con colonoscopia de luz blanca, se recomienda una alta definición en lugar de una definición estándar (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)
- Al realizar la vigilancia con colonoscopia de definición estándar, se recomienda la cromoendoscopia en lugar de la colonoscopia de luz blanca (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)
- Al realizar la vigilancia con colonoscopia de alta definición, se sugiere la cromoendoscopia en lugar de la colonoscopia de luz blanca (recomendación condicional, evidencia de baja calidad)
- Cuando se realiza la vigilancia con colonoscopia de definición estándar, no se sugiere la obtención de imágenes de banda estrecha en lugar de la colonoscopia de luz blanca (recomendación condicional, evidencia de baja calidad).
- Cuando se realiza una vigilancia con colonoscopia de alta definición, no se sugiere la obtención de imágenes de banda estrecha en lugar de la colonoscopia de luz blanca (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).
- Cuando se realiza la vigilancia con colonoscopia de alta definición mejorada por imágenes, no se sugiere la obtención de imágenes de banda estrecha en lugar de la cromoendoscopia (recomendación condicional, evidencia de calidad moderada).

Se recomiendan las biopsias dirigidas colonoscópicamente sobre las biopsias colónicas aleatorias. [1289](#) Si se toman biopsias al azar, se deben tomar de 2 a 4 biopsias cada 10 cm. [1156](#)

Manejo de la displasia *:

Declaraciones publicadas como parte del consenso internacional de SCENIC 2015 : [1167](#)

- Después de la extirpación completa de las lesiones displásicas polipoides resecables endoscópicamente, se recomienda la colonoscopia de vigilancia en lugar de la colectomía (recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad).
- Después de la extirpación completa de las lesiones displásicas no polipoides resecables endoscópicamente, se sugiere una colonoscopia de vigilancia en lugar de una colectomía (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).
- Para los pacientes con displasia endoscópicamente invisible (confirmada por un patólogo gastrointestinal), se sugiere la derivación a un endoscopista con experiencia en la vigilancia de la EII mediante cromoendoscopia con colonoscopia de alta definición (recomendación condicional, evidencia de muy baja calidad).

Si las lesiones displásicas no se pueden resear por completo debido a su extensión o multiplicidad, se debe coordinar la derivación a MDT para discutir sobre el manejo definitivo, incluidas las opciones quirúrgicas.

* No se ha llevado a cabo una revisión sistemática extensa ni una votación por consenso como parte del proceso actual de desarrollo de la guía con respecto a los intervalos de vigilancia posteriores después de la colonoscopia de vigilancia inicial, o los métodos para detectar la displasia. En su lugar, se ha adaptado / reproducido un resumen de la guía 2010 BSG [1156](#) y 2015 SCENIC [1167](#).

5.13.2 Quimioprevención del cáncer relacionado con la EII con mesalazina

Declaración 126. Recomendamos que a los pacientes con colitis ulcerosa o EII-U con enfermedad del lado izquierdo o más extensa que tomen mesalazina en dosis de al menos 2 g al día para reducir el riesgo de cáncer colorrectal (GRADE: recomendación fuerte, moderada pruebas de calidad (acuerdo: 95,5%).

Aunque hay una falta de datos prospectivos aleatorizados con respecto a la quimioprevención del CCR en la EII, varios estudios han demostrado un efecto protector del 5-ASA sobre el riesgo de CCR asociado a la EII. Una revisión sistemática sugiere que el fármaco tiene múltiples efectos biológicos que protegen contra las neoplasias. [1168](#) Estos incluyen la estabilización de la regulación del ciclo celular, la eliminación de especies reactivas de oxígeno o nitrógeno, la inhibición de las rutas de TNF α , NF- κ B y TGF β , la interferencia con la señalización de Wnt / beta-catenina y la actividad antimicrobiana. Una revisión sistemática y un metanálisis de ocho estudios contenían 867 casos de neoplasia colorrectal y 143 de displasia no cancerosa. La prescripción de 5-

ASA se asocia con una OR de 0,6 (IC del 95%: 0,4 a 0,9, $p = 0,04$) para el desarrollo de CCR, ¹¹⁶⁹ aunque la ventaja solo se observó en estudios de centros de referencia, no en estudios basados en la población.

En 2017 se publicaron dos metanálisis más recientes, que confirman que el 5-ASA reduce el riesgo de CCR en la CU. ^{1170 1171} La sulfasalazina no fue protectora. Se observó un efecto protector dependiente de la dosis con 5-ASA con una dosis mínima de 1,2 g ¹¹⁶⁹ o 2 g. ¹¹⁷¹ No está claro si el efecto protector del 5-ASA simplemente representa una curación de la mucosa más eficaz que un efecto farmacológico específico. En pacientes que también están tomando terapia con medicamentos inmunosupresores, no hay datos que demuestren que el 5-ASA tenga beneficios adicionales, mientras que un estudio retrospectivo reciente demostró que suspender el 5-ASA en pacientes en terapia anti-TNF no se asoció con un peor curso de la enfermedad. ¹¹⁷²

5.13.3 Quimioprevención del cáncer relacionado con la EII con tiopurinas

Declaración 127. Sugerimos que las tiopurinas pueden reducir el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa y EII-U, pero en la actualidad no existe evidencia de una función quimiopreventiva del metotrexato, los inhibidores de la calcineurina, los agentes anti-TNF y anti-integrina y no pueden actualmente se recomienda únicamente para la quimioprevención contra el cáncer colorrectal (GRADE: recomendación débil, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 93%).

La inflamación puede promover en parte la tumorigénesis, ¹¹⁷³ por lo que comprender el impacto de la terapia modificadora del sistema inmunológico en el desarrollo del cáncer es un área importante de necesidad clínica insatisfecha. Actualmente no hay datos prospectivos aleatorizados que cuestionen el efecto de los agentes inmunomoduladores (incluidas las tiopurinas, el metotrexato, los inhibidores de la calcineurina, los agentes anti-TNF y anti-integrina) sobre el riesgo de CCR asociado a EII, y la evidencia se basa en estudios de cohortes. ^{1165 1174 1175} Un metaanálisis reciente de 2017 de 24 estudios que incluyeron 76999 pacientes concluyó que había evidencia de un papel protector de las tiopurinas en la prevención de displasia de alto grado y CCR en la CU, pero no en la enfermedad de Crohn. ¹¹⁷⁶ El beneficio potencial en la reducción del riesgo de cáncer colorrectal debe sopesarse con el aumento muy pequeño del riesgo de linfoma, particularmente en pacientes mayores.

No existen datos prospectivos aleatorizados sobre el efecto del ácido fólico o los antioxidantes (vitamina A, C, E, selenio y betacaroteno) sobre el riesgo de CCR en la EII. El folato de glóbulos rojos se reduce en pacientes con EII que desarrollan CCR en comparación con aquellos que no lo hacen. ¹¹⁷⁷ Dos estudios de casos y controles han mostrado una reducción dosis dependiente no significativa en el CCR con la suplementación con ácido fólico. ^{1178 1179}

5.14 Terapia con anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib durante el embarazo

5.14.1 Exposición fetal e infantil a fármacos anti-TNF

Declaración 128. Las pacientes con EII que reciben terapia anti-TNF deben recibir asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento durante el embarazo. Sugerimos que, para pacientes con enfermedad activa o un alto riesgo de recaída, puede ser aconsejable continuar con el fármaco durante todo el tiempo, mientras que para aquellos con enfermedad inactiva que deseen interrumpir el tratamiento, puede ser razonable interrumpirlo al comienzo del tercer trimestre. (GRADO: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,7%).

La transferencia activa de IgG de la circulación materna a la fetal se produce en la superficie de la capa placentaria de sincitiotrofoblasto mediante la unión selectiva de la porción Fc gamma del anticuerpo IgG materno a la circulación fetal. ¹¹⁸⁰ El transporte activo de IgG comienza aproximadamente en la semana 13 de gestación progresando continuamente hasta el parto con un transporte preferencial de IgG1 seguido de IgG4, IgG3 y luego IgG2. ^{1180 1181} Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales IgG1, mientras que certolizumab es un fragmento Fab de IgG1 (sin la porción Fc de IgG1), por lo que hay una transferencia significativamente menor a través de la placenta. Los niveles de infliximab fueron detectables hasta por 7 meses y los niveles de adalimumab permanecieron detectables hasta por 11 semanas desde el nacimiento. ¹¹⁸¹ El uso de infliximab y adalimumab durante el embarazo se ha asociado con niveles del fármaco en la sangre del cordón umbilical y fetal hasta cuatro veces más altos que en la sangre materna. ¹¹⁸¹⁻¹¹⁸³ Un estudio reciente mostró que las concentraciones medias de fármaco en la sangre del cordón umbilical eran mayores que las concentraciones medias de fármaco en la madre en el momento del nacimiento para infliximab y adalimumab, con un tiempo mucho más largo para la eliminación del fármaco en los bebés con un tiempo medio para la eliminación del fármaco de 7,3 meses para infliximab (IC del 95%: 6,2 a 8,3) y 4 meses (IC del 95%: 2,9 a 5,0), respectivamente ($p < 0,0001$). ¹¹⁸⁴ En algunos lactantes, las drogas permanecieron detectables hasta los 12 meses de edad.

La interrupción de la terapia anti-TNF en el segundo trimestre limitará la exposición al fármaco durante el momento de mayor transmisión de inmunoglobulinas de la madre al feto. Aunque el momento de la última administración de anti-TNF parece correlacionarse con los niveles de sangre del cordón y suero materno, esto no es así de manera lineal con la variabilidad debido a las diferencias en la dosis e intervalo maternos, la farmacocinética individual y la inmadurez del sistema reticuloendotelial del recién nacido. Hay más variabilidad para los niveles de infliximab que para adalimumab en la sangre materna durante el embarazo. ¹¹⁸⁵ Esto puede sugerir un papel para la monitorización de fármacos terapéuticos mientras se usa infliximab durante el embarazo.

Si bien se pueden detectar niveles bajos de infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab y ustekinumab en la leche materna de las madres que reciben estos productos biológicos, los bebés amamantados de madres que reciben biológicos, inmunosupresores o terapia combinada tienen riesgos similares de infección y un logro de hitos similar a los 12 meses o no. - Lactantes amamantados o no expuestos a estos medicamentos. ¹¹⁸⁶

5.14.2 Cese de la terapia anti-TNF en el segundo trimestre en la EII inactiva

La EII activa antes de la concepción se asocia con resultados deficientes del embarazo, que incluyen parto prematuro, bajo peso al nacer y mayor número de abortos espontáneos, en comparación con la enfermedad inactiva o controlada. [1187-1190](#) Es factible interrumpir la terapia anti-TNF durante el embarazo, a fin de minimizar la exposición del feto, si no hay un aumento significativo en el riesgo de exacerbación de la enfermedad. Los estudios de casos y controles y de cohortes del embarazo en mujeres con EII inactiva no muestran ningún aumento en el riesgo de brote si se interrumpe el tratamiento con anti-TNF en la semana 25-30. [1182](#) [1191](#) Los medicamentos anti-TNF, por lo tanto, pueden suspenderse de manera segura en el segundo trimestre en mujeres con enfermedad inactiva.

5.14.3 Continuación durante el embarazo en pacientes con EII con alto riesgo de brote

Un estudio danés de 219 mujeres con EII tratadas en el tercer trimestre con terapia anti-TNF no reveló un mayor riesgo de bajo peso al nacer o parto prematuro asociado con el medicamento. [1192](#) El mismo grupo encontró que, en mujeres con EII de moderada a severa que recibieron anti-TNF durante el embarazo, el 66% experimentó actividad de la enfermedad durante el embarazo. La actividad de la enfermedad se asoció con bajo peso al nacer (OR 2,05) y parto prematuro (OR 2,64, aumentando a un OR de 3,6 en la enfermedad de moderada a grave). [1192](#) También hay evidencia de que la interrupción de la terapia puede estar asociada con un riesgo de recaída durante el embarazo y en el período posparto. [1181-1184](#) Además, los niveles mínimos bajos pueden conducir a la formación de anticuerpos anti-fármaco con la consiguiente pérdida de respuesta al tratamiento.

5.14.4 Riesgo para el feto de continuar con anti-TNF hasta el parto

Un estudio reciente del Reino Unido de 364 363 embarazos únicos, incluido 1969 en mujeres con EII, reveló solo un pequeño aumento del riesgo de parto prematuro, y en la enfermedad de Crohn un mayor riesgo de bajo peso al nacer o hemorragia posparto. [1193](#) La mayoría de las mujeres con EII tendrán un embarazo sin complicaciones. A pesar de la exposición fetal significativa a los fármacos anti-TNF, no hay evidencia de que la continuación de la terapia anti-TNF durante el embarazo tenga un impacto negativo sobre el embarazo o los resultados neonatales, incluida la susceptibilidad neonatal a la infección. El metanálisis de seis estudios no confirmó un aumento del riesgo de resultados adversos del embarazo, anomalías congénitas, parto prematuro o bajo peso al nacer. [1194](#) Un estudio de los 1097 informes de seguridad individuales recibidos por el sistema de notificación de eventos adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos no mostró un mayor riesgo de resultados adversos maternos o neonatales para la tiopurina, anti-TNF o terapia combinada. [1195](#) Por el contrario, un estudio prospectivo de 80 embarazos en mujeres expuestas a anti-TNF no mostró ningún resultado neonatal adverso con la monoterapia anti-TNF, pero informó un mayor riesgo de infección neonatal (infecciones bacterianas en 5% e infecciones virales en 20%, todas con curso benigno) con terapia combinada con tiopurinas (riesgo relativo 2,7; IC del 95%: 1,09 a 6,78, $p = 0,02$). [1184](#) El estudio de cohorte retrospectivo más grande hasta la fecha ha publicado recientemente los resultados de 1457 embarazos en mujeres expuestas a la terapia anti-TNF para la EII. [1196](#) El tratamiento se asoció con un mayor riesgo de complicaciones maternas generales (OR ajustado 1,49; IC del 95%: 1,31 a 1,67) e infecciones (OR ajustado 1,31; IC del 95%: 1,16 a 1,47). El uso continuo de la terapia anti-TNF más allá de las 24 semanas no aumentó las complicaciones maternas, pero la interrupción del tratamiento se asoció con una recaída (OR ajustado 1,98; IC del 95%: 1,25 a 3,15). No se observaron mayores tasas de infección en los niños nacidos de madres expuestas a anti-TNF en este estudio (OR ajustado 0,89; IC del 95%: 0,76 a 1,05).

5.14.5 Resultados a largo plazo de la terapia anti-TNF durante el embarazo

Recientemente se ha presentado un estudio retrospectivo multicéntrico de los Países Bajos en forma de resumen que revisa los resultados hasta los 5 años para los niños nacidos de madres con EII. [1197](#) De 1000 niños nacidos, 20% habían estado expuestos a anti-TNF en el útero, 24% a monoterapia con tiopurina y <1% a esteroides sistémicos. Ni la exposición a anti-TNF ni a tiopurina se asoció con resultados adversos del parto, mientras que el uso de esteroides se asoció con el parto prematuro (OR ajustado 2,67; IC del 95%: 1,59 a 4,47). La exposición a la terapia de la EII no influyó en los resultados de salud adversos a largo plazo, las reacciones adversas a la vacunación o las tasas de infección.

El estudio TEDDY, un estudio multicéntrico retrospectivo, siguió a los niños nacidos de mujeres con EII que estuvieron expuestas a anti-TNF durante el embarazo o dentro de los 3 meses anteriores a la concepción y un grupo de comparación no expuesto. [1198](#) Sin embargo, la tasa de incidencia de infecciones graves fue similar entre los grupos y la exposición a anti-TNF durante el embarazo no se asoció con un mayor riesgo de infecciones graves (HR 1,2; IC del 95%: 0,8 a 1,8). El grupo expuesto tuvo más cesáreas, más con bajo peso al nacer y más ingresos a la unidad de cuidados intensivos.

El registro PIANO (Pregnancy and Neonatal Outcomes in Women with IBD), un registro prospectivo de EE. UU. Con más de 1000 pacientes, ha presentado datos de hasta 4 años de seguimiento en pacientes expuestas a terapia biológica durante el embarazo. El uso de anti-TNF durante el embarazo no se asoció con un retraso en el desarrollo o un mayor riesgo de infección en esta cohorte. [1199](#)

Aunque la mayoría de los datos son para infliximab y adalimumab, hay datos que sugieren que golimumab también se asocia con un bajo riesgo de resultados adversos maternos y neonatales. [1200](#)

En conclusión, la decisión de suspender la terapia anti-TNF entre las semanas 22 y 24 de gestación debe depender de la inactividad de la enfermedad (remisión sostenida durante 12 meses antes de la concepción con evidencia endoscópica y radiológica), impulsada por una fuerte preferencia de la paciente. Las pacientes con mayor riesgo de exacerbación pueden continuar la terapia anti-TNF durante el embarazo.

5.14.6 Vacunas para lactantes después de la exposición a biológicos

Declaración 129. Sugerimos que se suspenda la vacunación con BCG (si está indicada) hasta al menos 6 meses después del nacimiento, y que no se administre la vacuna contra el rotavirus a los lactantes expuestos en el útero a terapias biológicas. Las vacunas no vivas pueden administrarse de acuerdo con los esquemas de vacunación estándar (GRADE: recomendación débil, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,7%).

Los descendientes expuestos a medicamentos anti-TNF, vedolizumab y ustekinumab en el útero pueden generar respuestas de anticuerpos adecuadas a las vacunas inactivadas y deben completar el programa de vacunas inactivadas según lo programado. ¹²⁰¹ Recientemente se presentó en forma de resumen un estudio retrospectivo observacional multicéntrico de 22 departamentos de gastroenterología franceses. ¹²⁰² El estudio tuvo como objetivo determinar la tasa y la tolerancia de vacunas vivas en niños antes y después de los 6 meses de vida cuando se exponen en el útero a la terapia anti-TNF y en niños amamantados por madres que reciben anti-TNF. La terapia anti-TNF se interrumpió antes de las 26 semanas de gestación en 74 (52%) mujeres y se reanudó después del parto en el 92%. Sesenta y tres mujeres (45%) amamantaron y no se informaron complicaciones. La vacuna BCG se administró en 33 niños (27,5%) antes de los 6 meses en 19 niños (16%). Se informó un absceso local con "evolución favorable". Siete niños recibieron rotavirus, cinco niños antes de los 6 meses. Se informó un caso de fiebre. Se administró MMR en 72 niños (60%), antes de los 6 meses en seis casos.

Los datos del Programa Nacional de Vacunación de los Países Bajos en niños expuestos en el útero a la terapia anti-TNF muestran que la vacunación infantil contra la hepatitis B es eficaz en comparación con un grupo de control. ¹²⁰³ No hubo diferencias en los resultados del nacimiento, el crecimiento y las infecciones en el primer año de vida.

Por lo tanto, la vacunación sin microorganismos vivos debe administrarse como de costumbre en los lactantes expuestos en el útero a fármacos anti-TNF, la BCG debe posponerse hasta los 6 meses de edad y no debe administrarse rotavirus en absoluto (ya que no tiene ningún valor administrar rotavirus después de 6 meses).

5.14.7 Vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib en el embarazo

Hay datos muy limitados sobre los resultados de los embarazos con vedolizumab. Una revisión de embarazos que ocurrieron dentro de los ensayos de vedolizumab reveló 27 embarazos no deseados en participantes femeninas y 19 embarazos en parejas femeninas de participantes masculinos. ¹²⁰⁴ No se identificaron problemas de seguridad importantes, aunque la mayoría de las mujeres no continuaron con vedolizumab hasta el término. Una serie de casos presentó cuatro embarazos mientras recibían vedolizumab, todos exitosos (descendientes vivos, no prematuros, puntajes APGAR normales, logros alcanzados en el desarrollo). ¹²⁰⁵ Los datos de ustekinumab en el embarazo también se limitan a estudios de casos y datos de registro. Estos datos de reumatología sugieren que ustekinumab no está asociado con un mayor riesgo de aborto espontáneo o malformación congénita. ¹²⁰⁶ Sin embargo, faltan datos controlados. Los datos sobre el embarazo en mujeres con EII se limitan a informes de casos. ¹²⁰⁷ Los datos también son limitados para tofacitinib en el embarazo asociado con CU, donde se identificaron 11 casos de exposición materna y 14 casos de exposición paterna en los estudios de intervención. ¹²⁰⁸ Los resultados incluyen 15 bebés sanos, sin muertes neonatales o fetales, sin malformaciones congénitas, dos abortos espontáneos y dos interrupciones médicas.

La falta de datos que confirmen la seguridad y las consecuencias de retirar el tratamiento deben discutirse como parte del asesoramiento previo a la concepción. Se desconoce si los bebés expuestos son susceptibles a infecciones patógenas por vacunas vivas. Hasta que se disponga de más datos, se recomienda que se aplique la misma práctica que se utiliza para los fármacos anti-TNF a los agentes biológicos más nuevos. En el [recuadro 12](#) se muestra una guía general sobre el embarazo en pacientes con EII, resumida de la guía de ECCO y Toronto, ^{1209 1210}.

Recuadro 12

Orientación general sobre el embarazo en pacientes con EII

Antes de la concepción:

- Educación: Importancia de mantenerse bien ('usted necesita estar bien para que su bebé esté bien'). Discuta los posibles resultados fetales adversos de la EII no controlada (p. Ej., Parto prematuro y bajo peso al nacer), el riesgo de brote versus el riesgo de los medicamentos actuales.
- Optimizar: ¿Está el paciente lo mejor posible con su EII? Investigar y, si es necesario, tratar.
- Salud general: considere el uso de ácido fólico, nutrición, frotis cervical, dejar de fumar, vacunas.
- Considere: ¿Recibe la paciente la combinación más segura posible de medicamentos para el embarazo?

Durante el embarazo:

- Trate tanto el mantenimiento como los brotes como normales con 5-ASA, tiopurinas, anti-TNF, nutrición y esteroides. Las indicaciones para la cirugía en mujeres embarazadas con EII son las mismas para pacientes no embarazadas
- Utilice terapias con la mejor base de evidencia para la seguridad durante el embarazo.

- Utilice las imágenes según sea necesario, pero minimice la exposición a la radiación, con énfasis siempre que sea posible en la ecografía y la RM. Investigaciones endoscópicas esenciales solo cuando sean necesarias para la toma de decisiones clínicas (idealmente en el segundo trimestre).
- La profilaxis de TEV es particularmente importante si está en el hospital (incluso después de una cesárea) o si no se encuentra bien.
- Involucre al MDT y al paciente en sus decisiones e incluya a un obstetra con la experiencia adecuada.

Parto y posparto:

- El modo de parto debe determinarse por consideraciones obstétricas y la preferencia de la paciente, excepto la enfermedad perianal activa y la anastomosis ileoanal o la anastomosis ileoanal, donde a menudo se prefiere la cesárea.
- La profilaxis de TEV es importante después de una cesárea.
- Los medicamentos seguros durante el embarazo también son seguros durante la lactancia y deben continuar.
- La lactancia materna es el método preferido de alimentación y no afecta el curso de la EII.

Ácido 5-ASA, 5-aminosalicílico; IBD, enfermedad inflamatoria intestinal; MDT, equipo multidisciplinario; TNF, factor de necrosis tumoral; CU, colitis ulcerosa; TEV, tromboembolismo venoso.

Adaptado de Van der Woude *et al*, [1209](#) y Nguyen *et al*. [1210](#)

5.15 Genética

Declaración 130. Sugerimos que se consideren las pruebas genéticas para detectar trastornos monogénicos en adolescentes y adultos jóvenes que hayan tenido un inicio temprano (antes de los 5 años de edad) o presentaciones de EII particularmente agresivas, refractarias o inusuales (GRADE: recomendación débil, muy baja calidad prueba. Acuerdo: 95%).

La mayoría de los niños y la gran mayoría de los adultos con EII no tienen una predisposición monogénica a la inflamación intestinal. Sin embargo, esta posibilidad debe considerarse en personas con un inicio muy temprano de la enfermedad (es decir, a menudo en la infancia, pero hasta los 5 años según la definición) o con un inicio temprano en quienes hay características atípicas, incluida la susceptibilidad a infecciones inusuales o frecuentes (sugiriendo una posible inmunodeficiencia subyacente). Las mutaciones en la vía de señalización de IL-10 tienen un patrón de herencia mendeliano y una penetración completa del fenotipo similar a la EII, mientras que otros defectos genéticos que alteran la función de la barrera epitelial intestinal o afectan la función inmune innata y adaptativa tienen una penetración incompleta de la inflamación intestinal. La importancia de no pasar por alto estos casos radica en la naturaleza agresiva del fenotipo similar a la EII y en el hecho de que a menudo son muy resistentes a las terapias convencionales para la EII. Algunos, como las mutaciones del receptor XIAP e IL-10, requieren un trasplante alogénico de médula ósea para un tratamiento eficaz y para prevenir la muerte prematura. Cada vez más, la vía de diagnóstico se basa en la secuenciación del exoma, pero el análisis es complejo y el diagnóstico preciso de la multiplicidad de condiciones monogénicas que pueden producir fenotipos similares a la EII en la infancia o poco después depende de que el laboratorio esté familiarizado con este espectro clínico. requieren un trasplante alogénico de médula ósea para un tratamiento eficaz y para prevenir la muerte prematura. Cada vez más, la vía de diagnóstico se basa en la secuenciación del exoma, pero el análisis es complejo y el diagnóstico preciso de la multiplicidad de condiciones monogénicas que pueden producir fenotipos similares a la EII en la infancia o poco después depende de que el laboratorio esté familiarizado con este espectro clínico. requieren un trasplante alogénico de médula ósea para un tratamiento eficaz y para prevenir la muerte prematura. Cada vez más, la vía de diagnóstico se basa en la secuenciación del exoma, pero el análisis es complejo y el diagnóstico preciso de la multiplicidad de condiciones monogénicas que pueden producir fenotipos similares a la EII en la infancia o poco después depende de que el laboratorio esté familiarizado con este espectro clínico.^{[1211](#)}

Las pruebas farmacogenéticas para las tiopurinas se analizan en la [sección 5.2.2.1](#): Consideraciones sobre enfermedades comunes, tiopurina metiltransferasa y *NUDT15* .

5.16 Consejos de viaje para pacientes con EII

Declaración 131. Recomendamos que los pacientes con EII que viajen al extranjero reciban asesoramiento médico antes del viaje, teniendo en cuenta cualquier medicación inmunosupresora. Se debe dar un consejo de vacunación estándar, pero aquellos que toman medicamentos inmunosupresores no deben recibir vacunas vivas a menos que el tratamiento se haya interrumpido durante un mínimo de 3 meses (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

Patients can be very anxious about the risks of travelling abroad and issues surrounding vaccination during treatment for their IBD. Knowledge among patients and health professionals is poor, so education for both is important.^{[1212](#) [1213](#)} The IBD Passport website provides comprehensive information about travel with IBD (www.ibdpassport.com). Comprehensive information, aimed at health professionals but available to the public, is also available in the CDC Travellers Health – Yellow Book (<https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home>). Live vaccinations should not be given to patients on immunosuppressive drugs and can only be given a minimum of 3 months after stopping this treatment. In relation to travel, this will include yellow fever and oral cholera vaccine. Clear advice is provided in the UK Green Book.^{[730](#)}

Patients should also be counselled about dietary precautions when travelling, managing their medication, dealing with diarrhoea and travel insurance. They should be advised not to stop immunosuppressive therapy during an exacerbation of symptoms or potential infection.¹²¹⁴ In fact, immunosuppressed IBD patients who may be travelling abroad need to be optimised medically to try and prevent opportunistic infection where possible.¹²¹⁵

Recommendation 26 de buena práctica. IBD patients travelling abroad should be advised to take adequate supplies of medication with them and should not stop their immunosuppressive therapy. Those on immunosuppressive drugs should be advised to have a low threshold for treating possible traveller's diarrhoea with quinolones or azithromycin (Agreement: 95.7%).

Se recomienda a los viajeros con EII que vayan a países en desarrollo (especialmente si es probable que se alojen en un alojamiento con malas condiciones sanitarias) que lleven un ciclo de fluoroquinolonas (como ciprofloxacina 500 mg dos veces al día) para el autotratamiento empírico de la diarrea del viajero. La azitromicina es comparable a las quinolonas para el autotratamiento de la diarrea del viajero en determinadas circunstancias: (i) pacientes que toman una fluoroquinolona como parte de su tratamiento para la EII; (ii) viajeros a países donde se sabe que las bacterias endémicas tienen altos niveles de resistencia a las fluoroquinolonas; (iii) pacientes que no responden a una quinolona dentro de las 36 a 48 horas; (iv) mujeres embarazadas y niños <16 años (para quienes una fluoroquinolona está contraindicada).¹²¹⁶ Actualmente, no hay evidencia que respalde el tratamiento empírico con rifaximina. En general, el viajero inmunodeprimido con diarrea debe tener un umbral más bajo que los viajeros inmunocompetentes para iniciar la autoterapia, pero deben obtenerse muestras de heces para microbiología en pacientes cuyos síntomas diarreicos no responden a los antibióticos iniciales.⁷⁰⁰ Se debe advertir a todos los pacientes que busquen consejo médico si no responden a medidas simples. Los viajeros que regresan con diarrea deben someterse a análisis de heces para detectar infecciones y un hemograma completo para detectar eosinofilia. Los viajes y las infecciones oportunistas se tratan con más detalle en la guía reciente de ECCO.⁷⁰⁰

6 Prestación de servicios

6.1 Servicio EII y equipo multidisciplinar

Recomendación de buenas prácticas 27. El equipo multidisciplinario (MDT) de la EII debe incluir una membresía principal compuesta por gastroenterólogo, cirujano colorrectal, enfermero especialista en EII, radiólogo, dietista, histopatólogo y farmacéutico, todos los cuales deben tener experiencia en EII. El MDT debe tener un coordinador designado y poder acceder al asesoramiento de las siguientes disciplinas cuando sea necesario para tomar decisiones sobre pacientes específicos: enfermera de estoma, gastroenterólogo pediátrico, hepatólogo, equipo de apoyo nutricional, psicólogo, médico de atención primaria, oftalmólogo, reumatólogo, dermatólogo, obstetra. y trabajador social (Acuerdo: 97,9%).

Los estándares de calidad de NICE y la opinión de expertos recomiendan un enfoque de equipo multidisciplinario (MDT) para el manejo del paciente.^{1217–1219} El tratamiento MDT de la EII ayuda a proporcionar una atención optimizada y personalizada, basada en la experiencia profesional, la infraestructura y la financiación disponibles.^{1220–1224} Se carece de evidencia sólida para definir la membresía de MDT con EII en adultos; sin embargo, las mejores prácticas identifican un mínimo por 250 000 habitantes de dos gastroenterólogos, dos cirujanos colorrectales, 2,5 enfermeras de EII, 1,5 enfermeras de estoma, 0,5 dietista (asignado a Gastroenterología), 0,5 de apoyo administrativo, un histopatólogo, un radiólogo y un farmacéutico, todos con arreglos para la cobertura en caso de ausencia.¹²²⁵ El MDT más ancho (ver [figura 7](#)) debe incluir un psicólogo, un equipo de EII pediátrico, un obstetra, un reumatólogo y un dermatólogo.¹²²⁴ Es posible que se requieran aportes de hepatología, medicina oral, oftalmología, médico general, trabajadores sociales y el equipo de apoyo nutricional.

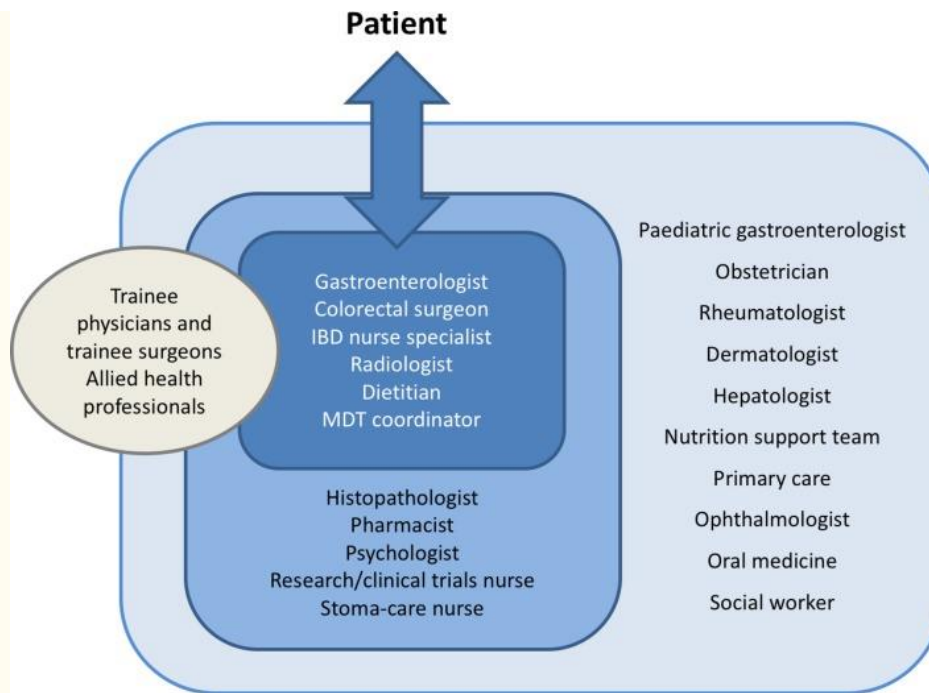


Figura 7. El equipo multidisciplinario (MDT) de la EII. Es importante que el MDT se reúna periódicamente para revisar casos y hacer recomendaciones. Todos los miembros del equipo deben tener aportes según corresponda, pero los que están en el recuadro interior deben estar presentes en todas las reuniones regulares del MDT. Se puede y se debe alentar al personal en el recuadro del medio a que asista a estas reuniones, pero esto no siempre es posible y, no obstante, se les debe alentar a contribuir con informes u opiniones. El personal en el recuadro exterior es parte del MDT más amplio y puede contribuir a la función del equipo a través de información clínica fuera de estas reuniones de equipo, como a través de clínicas combinadas o trabajando con protocolos compartidos. El personal del círculo gris debería asistir como una parte valiosa de su formación.

Se ha demostrado que la adición de un coordinador de MDT es eficaz en el tratamiento del cáncer ¹²²⁶ y debe considerarse en la EII. Sin embargo, se ha demostrado que la defensa del paciente falta en algunos modelos de reuniones de MDT. La revisión sistemática de los MDT del cáncer demostró un enfoque biomédico para la mayoría de las decisiones, ya que el personal de enfermería a menudo no tiene un papel activo en la toma de decisiones y las preferencias de los pacientes con frecuencia no se consideran parte del proceso. ¹²²⁷ La enfermera de EII está bien situada para cumplir este papel en el MDT. El paciente debe recibir información y apoyo en todas las etapas de su enfermedad para permitir la toma de decisiones compartida con el equipo de especialistas en EII. ¹²²⁵ En la discusión entre especialidades de la EII, la toma de decisiones y el seguimiento son de clara importancia, especialmente en el manejo quirúrgico, ^{1221 1228} y deben estar claramente documentados.

6.1.1 Reuniones MDT

Declaración 132. Recomendamos que se celebren reuniones periódicas del equipo multidisciplinario (MDT) para analizar los pacientes con EII con necesidades complejas (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad. Acuerdo: 97,9%).

El tiempo de las reuniones del MDT depende del tamaño de la unidad y debe realizarse semanalmente, o con la frecuencia suficiente para garantizar que la toma de decisiones no se retrase, y debe tener la capacidad suficiente para tratar con el número de pacientes. Las decisiones de cuidados agudos o de emergencia no deben retrasarse para las reuniones programadas, sino que deben realizarse por separado entre los especialistas pertinentes. En una auditoría nacional del Reino Unido, la presencia de un MDT con EII fue un factor independiente asociado con tasas más bajas de uso excesivo de esteroides. ⁴⁴⁸

Recomendación de buenas prácticas 28. Para cada paciente con EII discutido en la reunión del MDT, se debe mantener un registro formal de las decisiones de manejo tomadas (Acuerdo: 100%).

Existe evidencia limitada sobre el formato específico de una reunión del MDT; sin embargo, una encuesta MDT colorrectal destacó la necesidad de un coordinador y los beneficios de la capacitación en gestión de datos. ¹²²⁶ No se ha demostrado la rentabilidad del MDT en la atención secundaria principalmente debido a la heterogeneidad en la metodología del estudio. ¹²²⁹ Sin embargo, un consenso reciente de Delphi sobre los indicadores de calidad del servicio de EII enfatizó la importancia del trabajo en equipo y esto se puede realizar de manera efectiva a través de un proceso de MDT con apoyo administrativo, ya sea por un secretario o un funcionario administrativo. ¹²³⁰

6.2 Mejora de la calidad y auditoría

Recomendación 29 de buenas prácticas. Las unidades de EII deben tener procesos de auditoría y mejora de la calidad integrados en la actividad clínica habitual (Acuerdo: 100%).

Es mucho lo que se puede hacer para mejorar la calidad de la atención de los pacientes con EII, tanto en el cumplimiento de los estándares de atención basados en la evidencia como en la mejora de la calidad de la experiencia de los pacientes sobre su atención médica mediante la provisión de información, la toma de decisiones compartida y mejorar el acceso a su equipo de

EII. [1222](#) Un consenso reciente de Delphi identificó un conjunto básico de 56 indicadores de calidad (12 de estructura, 20 de proceso y 24 de resultado). [1230](#) Los indicadores de estructura y calidad del proceso resaltan la necesidad de una gestión multidisciplinaria y la continuidad de la atención, y que las unidades de EII deben poder brindar atención tanto ambulatoria como hospitalaria. Los indicadores de calidad de los resultados se centraron en la profilaxis adecuada de las complicaciones de la enfermedad y los eventos adversos de los medicamentos, la necesidad de monitorear la idoneidad del tratamiento y la necesidad de reforzar la autonomía del paciente proporcionando información adecuada y facilitando la participación de los pacientes en su propia atención. El IBD MDT es esencial para este proceso. [1218](#)

6.2.1 Evaluación rápida

Todos los pacientes derivados con sospecha de EII deben ser atendidos por un especialista dentro de las 4 semanas posteriores a la derivación, pero los pacientes con síntomas graves pueden necesitar una evaluación especializada urgente en unos pocos días. [1217](#) Los pacientes que experimentan una recaída de su EII deben tener acceso a un miembro del equipo de EII dentro de los cinco días hábiles, y los pacientes que requieran investigaciones radiológicas o endoscópicas deben realizarse las pruebas dentro de las 4 semanas, o dentro de las 24 horas en una situación aguda o de emergencia. [1225](#)

6.2.2 Monitoreo de eventos adversos

Recomendación de buenas prácticas 30. Los servicios de EII deben recopilar datos sobre eventos adversos y cuasi accidentes. El servicio debe participar en auditorías locales y nacionales y participar en la mejora continua de la calidad (Acuerdo: 100%).

La Auditoría Nacional de EII del Reino Unido fue una herramienta poderosa para medir y permitir que los servicios de EII comparen la práctica. La participación en la Auditoría fue un catalizador para la mejora del servicio. [1231](#) El seguimiento y la notificación de eventos adversos son aspectos importantes de la mejora del servicio. [1232](#) [1233](#)

6.3 Recopilación electrónica de datos de pacientes para gestión clínica y auditoría

Recomendación de buenas prácticas 31. Los datos de los pacientes sobre el tratamiento con terapias biológicas e inmunomoduladores deben registrarse para proporcionar información para el manejo clínico y para monitorear los eventos adversos y los resultados clínicos para auditorías locales y nacionales. Los tratamientos biológicos deben registrarse por marca cuando también se disponga de medicamentos biosimilares (Acuerdo: 97,8%).

El uso de un sistema de manejo de pacientes específico para la EII es esencial para capturar datos clínicos sobre pacientes que reciben terapia con medicamentos inmunosupresores y biológicos. Permite la entrada y presentación de información clave en el punto de atención, facilita la monitorización eficaz de los medicamentos y recopila datos que pueden utilizarse para auditorías e investigaciones. [1234](#) [1235](#) Con la creciente disponibilidad de nuevos medicamentos, incluidos los biosimilares, estos datos se pueden usar localmente, pero también a nivel nacional para monitorear la seguridad y eficacia.

6.4 enfermeras especialistas en EII

Recomendación de buenas prácticas 32. Los especialistas en enfermería clínica son una parte vital del equipo de EII, donde su función puede incluir la provisión de educación rentable para el paciente, control de la enfermedad y seguimiento de la terapia, apoyo al paciente, continuidad de la atención, auditoría y acceso rápido para obtener asesoramiento y revisión durante los brotes de enfermedades (Acuerdo: 100%).

El papel de la enfermera especialista en EII es fundamental para la prestación de un servicio multidisciplinario para los pacientes con EII. [1230](#) [1236](#) Aunque hay poca evidencia de ECA sólida para demostrar la rentabilidad de la función, [1237](#) algunos sugieren que la función de enfermera especialista en EII da como resultado una reducción significativa de las admisiones hospitalarias, la asistencia a la unidad de emergencia y las visitas a la clínica como resultado del contacto con la enfermera. [1238](#) [1239](#) Otros pequeños estudios controlados sugieren rentabilidad, [1240](#) mientras que algunos estudios observacionales han sugerido una mejora en la atención al paciente. [1241](#)–[1243](#)

Las enfermeras especializadas en EII a menudo son responsables del manejo de la medicación y del suministro de información sobre la enfermedad a los pacientes. [1220](#) [1239](#) [1244](#) La adherencia a la medicación se puede mejorar mediante múltiples intervenciones diferentes, incluida la educación del paciente, el cambio de comportamiento, la simplificación de la dosis, la terapia cognitivo-conductual y el uso de telemedicina. [1245](#) Un estudio de asesoramiento telefónico de enfermería en 524 pacientes con CU que utilizó técnicas de entrevistas cognitivo-conductuales y motivacionales para abordar las barreras cognitivas y emocionales para la adherencia mostró mejoras significativas en la adherencia, aunque no hubo un grupo de control. [1246](#) Un estudio noruego aleatorizado sobre el seguimiento de enfermeras en comparación con el seguimiento de gastroenterólogos mostró que los resultados fueron tan buenos durante un año en las clínicas de seguimiento de enfermeras como en las clínicas de gastroenterólogos. [1236](#) El tiempo entre los síntomas de la recaída y el inicio del tratamiento fue más corto en la clínica dirigida por enfermeras y puede estar relacionado con un mejor acceso de los pacientes al servicio de EII.

6.5 Líneas telefónicas de asesoramiento / clínicas telefónicas y virtuales

Declaración 133. Recomendamos que a los pacientes con EII y los médicos de atención primaria se les proporcione una línea telefónica o un servicio de correo electrónico dedicados a la EII para permitir el asesoramiento y la atención oportunos, especialmente durante los momentos de recaída o para discutir el manejo de los medicamentos o los efectos secundarios del tratamiento. Los servicios deben contar con modelos administrativos y de financiación adecuados (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 100%).

Los servicios de asesoramiento por teléfono o correo electrónico sobre la EII son una vía de comunicación importante para los pacientes con EII que necesitan acceso al apoyo y asesoramiento de un especialista, aunque no necesariamente necesitan una cita en la clínica o una admisión al hospital. Un estudio español de más de 1200 llamadas mostró que una enfermera especializada podría manejar dos tercios, y el resto requirió la participación de un médico. ¹²⁴⁷ Casi el 90% se resolvió solo con una llamada telefónica. El 27% se refería al tratamiento farmacológico de la EII, el 25% se relacionaba con problemas de enfermedad (en su mayoría posibles recaídas), el 25% se relacionaba con cuestiones administrativas (como la reserva de citas) y el 22% eran consultas sobre el manejo de la enfermedad. En una encuesta irlandesa, más de un tercio de las llamadas estaban relacionadas con brotes o inquietudes de los pacientes, pero el 44% estaban relacionadas con cuestiones administrativas, incluidas solicitudes / resultados de análisis de sangre y recetas repetidas. ¹²⁴² Tener un sistema para desviar consultas administrativas a una secretaria o personal administrativo liberaría tiempo a las enfermeras especialistas en EII para un uso más apropiado de sus habilidades, por ejemplo, para realizar labores de vigilancia y rescate.

Tras la introducción de una línea telefónica de asesoramiento en 2013 en un hospital escocés, se estimó que evitar las citas con el consultor y el médico de cabecera dio como resultado un ahorro de costes muy significativo de más de £ 42 000 en un período de 5 meses. ¹²⁴⁸ Un estudio en España también sugirió importantes ahorros de costos por la disponibilidad de consultas telefónicas con una enfermera de EII. ¹²⁴⁹ En Canadá, una encuesta de más de 1000 pacientes mostró que muchos sintieron que era difícil comunicarse con sus médicos, y el 77% declaró que se comunicaría por teléfono con una enfermera de EII si estuviera disponible en el futuro, cuando tuvieran síntomas agudos. Los autores especularon que esto daría lugar a menos asistencia al departamento de emergencias. ¹²⁵⁰ En un estudio de EE. UU. Se realizó una encuesta de llamadas telefónicas a enfermeras coordinadoras que brindan apoyo a los proveedores de EII en un centro terciario. ¹²⁵¹ Los pacientes con altas tasas de llamadas (> 10 por año) tenían tratamientos farmacológicos y de enfermedades más complejos, marcadores de mayor actividad de la enfermedad y una alta utilización de los servicios. Para poder operar de manera eficaz los servicios telefónicos y de correo electrónico, se debe disponer de financiación y apoyo administrativo adecuados.

6.6 Alternativas a la asistencia a la clínica para el seguimiento

Declaración 134. Recomendamos que las clínicas virtuales telefónicas o por video puedan permitir el seguimiento oportuno de los pacientes con EII estable como una alternativa a las visitas clínicas en persona. Estas clínicas necesitan documentación y apoyo administrativo adecuados, y métodos para garantizar que se mantenga el contacto con los pacientes. Los pacientes deben tener fácil acceso a asesoramiento telefónico o por correo electrónico y acceso a la clínica en caso de un brote de la enfermedad o preocupación del paciente por su EII (GRADE: recomendación fuerte, evidencia de baja calidad. Acuerdo: 95,7%).

Un estudio reciente de EE. UU. Demostró que los pacientes que asisten a citas en clínicas ambulatorias viajan más de 25 millas en cada sentido para asistir, tienen que tomar medio día libre en el trabajo e incurrir en gastos personales de bolsillo de 62 dólares estadounidenses para asistir. ¹²⁵² Junto con la creciente demanda de citas en los servicios de salud, se han introducido muchas estrategias para reducir la necesidad de citas clínicas cara a cara para pacientes en remisión estable a largo plazo. Esto incluye clínicas telefónicas, contactos por correo electrónico y otros sistemas de gestión electrónica o basados en la web. El contacto telefónico como alternativa a las clínicas es aceptable para la mayoría de los pacientes, ¹²⁵³ con una encuesta danesa que muestra que el 87% lo aprobó, particularmente en pacientes más jóvenes que estaban trabajando. ¹²⁵⁴ Se ha demostrado que las medidas de resultado de calidad son comparables con la clínica de telemedicina en comparación con la cita estándar en el consultorio. ¹²⁵² Se ha demostrado que una clínica telefónica dirigida por un farmacéutico para pacientes con inmunomoduladores es popular y eficaz. ¹²⁵⁵

Los sistemas de autogestión compatibles, incluido el contacto telefónico, pueden mejorar la adherencia a la monitorización y la vigilancia colonoscópica para pacientes estables que, de otro modo, podrían perderse durante el seguimiento. ¹²⁵⁶ Otras tecnologías de ciber salud han ganado popularidad en los últimos años, incluidas las aplicaciones de teléfonos inteligentes y las intervenciones basadas en la web. Estas herramientas pueden servir como método para involucrar a las poblaciones rurales o aisladas. ¹²⁵⁷ Una revisión de seis ensayos controlados aleatorios de una variedad de sistemas de gestión a distancia (autogestión y educación basados en la web, contacto por correo electrónico, clínicas de acceso abierto y tres que incluían contacto telefónico) mostró una reducción significativa en las visitas clínicas con un promedio reducción de dos a tres a una visita clínica por año. ¹²⁵⁸ La revisión sugirió que una mayor interacción entre el paciente y los profesionales puede estar asociada con mayores beneficios en términos de calidad de vida, pero en general no hubo cambios significativos en la calidad de vida, las tasas de recaída o los ingresos hospitalarios. Otra revisión sistemática reciente identificó seis ensayos controlados aleatorios y nueve estudios observacionales que muestran mejoras en la duración de la recaída (18 días frente a 77 días, $p < 0,001$ en un estudio), actividad de la enfermedad, mejor adherencia a la medicación, calidad de vida, conocimiento de la EII, costos, reducción de la asistencia a la clínica ambulatoria y alta satisfacción del paciente con estas tecnologías. ¹²⁵⁹ Los servicios de EII deben disponer de métodos de seguimiento remoto, que deben ofrecerse a pacientes motivados que estén felices de no asistir a las citas de seguimiento de la clínica convencional.

6.7 Autogestión

Declaración 135. Sugerimos que los pacientes con EII que deseen participar en el autocuidado guiado deben recibir sesiones de educación e información personalizada escrita o electrónica sobre su manejo, con apoyo continuo y acceso al servicio de EII en caso de recaída (GRADE: recomendación débil, evidencia de calidad moderada (acuerdo: 93,6%).

El autocuidado guiado describe el empoderamiento de los pacientes para controlar su afección y participar en las decisiones de tratamiento mediante el suministro de información escrita en terminología comprensible sobre el tratamiento anticipado o los

algoritmos de vigilancia o cuándo y cómo comunicarse con los profesionales de atención primaria o secundaria. Un ensayo aleatorizado de autocuidado guiado mostró una reducción en las visitas a la clínica y un tratamiento más rápido de los brotes en el grupo de autocuidado. ¹²⁶⁰ No hubo un aumento significativo en la calidad de vida en general. Un ensayo controlado aleatorizado posterior que reclutó a 700 pacientes demostró que, durante un año, las técnicas de autocuidado condujeron a menos visitas al hospital (diferencia -1,04; IC del 95%: -1,43 a -0,65, p <0,001). ¹²⁶¹ Esto no se asoció con un mayor número de visitas a la atención primaria. La satisfacción y la calidad de vida fueron similares entre el autocuidado guiado y la atención estándar. El grupo de autocuidado informó una mayor confianza en poder controlar su condición. Se requirió un contacto a largo plazo con enfermeras especializadas además de la autogestión guiada para garantizar que se lleve a cabo la vigilancia del cáncer colorrectal, que los pacientes reciban exámenes de detección de osteoporosis y que se completen las revisiones anuales. ¹²⁶²

Una revisión sistemática, un metanálisis y una metarregresión de 15 estudios de intervenciones de autocuidado mostraron que estas estrategias dan como resultado alguna mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, pero no hubo diferencias significativas entre los diferentes componentes de la autogestión. estrategia de manejo, tal vez debido a la variedad de intervenciones que se incluyeron. ¹²⁶³ Hubo una tendencia para aquellos con un tratamiento personalizado (p. Ej., Que incluía orientación de acuerdo con los diarios de síntomas individuales, consejos de autocuidado guiados personalizados o apoyo psicoterapéutico individual), para aquellos con componentes de información que mejoraron el conocimiento de la EII y para aquellos con un tratamiento detallado de los síntomas, para generar mejores resultados. La única diferencia significativa se mostró entre los dos programas basados en la web, que tuvieron un tamaño de efecto mayor en comparación con los 13 restantes con intervenciones presenciales.

Un grupo de los Países Bajos ha publicado recientemente un ensayo controlado multicéntrico de telemedicina que incorpora la autogestión guiada. El sistema 'myIBDcoach' utiliza algoritmos para solicitar a los pacientes que completen cuestionarios que monitorean la actividad de la enfermedad entre 3 meses cuando están en remisión y semanalmente durante un brote. Los cuestionarios se realizan en preparación para la revisión ambulatoria. Los parámetros por encima de un umbral predefinido se marcaron en la clínica de EII. El sistema también incluye una salida personalizada que incluye parámetros de salud visualizados, PRO y métricas de calidad, e información interactiva adaptada al paciente sobre temas que incluyen medicamentos, adherencia, abandono del hábito de fumar, nutrición, autogestión para prevenir o reducir síntomas, fatiga, productividad laboral, ansiedad y depresión. También contiene un servicio de mensajería seguro entre el paciente y el médico. Después de 1 año, los asignados a telemedicina (n = 465) en comparación con la atención estándar (n = 444) asistieron a menos consultas externas (1,55 frente a 2,34, p <0,0001) y tuvieron menos ingresos hospitalarios (0,05 frente a 0,10, p = 0,046). Las puntuaciones de calidad de la atención no variaron entre los grupos. ¹²⁶⁴

6.8 Atención primaria

Recomendación de buenas prácticas 33. Las vías de atención integradas y las directrices de gestión compartida deben recomendar la prescripción y el seguimiento de los tratamientos de la EII en atención primaria, incluidos mesalazina, tiopurinas y metotrexato una vez que los pacientes estén en remisión con una dosis estable. Los médicos de atención primaria deben organizar el seguimiento de los análisis de sangre, las vacunas pertinentes y fomentar la adherencia al tratamiento, apoyado por una comunicación regular con la atención secundaria (Acuerdo: 95,7%).

La atención primaria es a menudo el primer punto de contacto para los pacientes con EII con síntomas de deterioro. La comunicación clara y completa entre el hospital y la atención primaria es fundamental ([recuadro 13](#)). La información recomendada debe incluirse en la correspondencia entre la atención primaria y secundaria. Se fomenta el desarrollo de itinerarios locales teniendo en cuenta los recursos disponibles. Los pacientes con características clínicas de enfermedad grave, definida como seis o más deposiciones con sangre por día más una de temperatura > 37,8 ° C, frecuencia cardíaca > 90 latidos / min, anemia <105 g / L o VSG > 30 mm / hora deben ser admitidos. como una emergencia para una evaluación especializada. ¹⁰² ¹²⁶⁵ Para los pacientes con EII moderada o grave que no requieran un ingreso urgente, es importante que se establezca un contacto temprano con su clínica de EII, ya sea por parte del paciente o del médico de cabecera (GP), para garantizar que se controle la respuesta a la terapia. Los médicos de cabecera suelen recetar prednisolona, pero pueden estar menos familiarizados con el aumento de la dosis de 5-ASA para controlar los brotes de CU. Debe esperarse una respuesta adecuada dentro de 2 a 3 semanas ¹²⁶⁶ y, si no es evidente, se requiere una revisión para evaluar la necesidad de escalar el tratamiento u organizar la admisión hospitalaria.

Cuadro 13

Información recomendada para ser incluida en la correspondencia entre la atención primaria y secundaria

Información a incluir en la correspondencia de la atención secundaria a la primaria:

- Diagnóstico / diagnósticos principales: tipo y ubicación de la EII y fecha de diagnóstico
- Fecha (s) de la cirugía
- Diagnósticos / diagnósticos secundarios, por ejemplo, anemia, deficiencia de vitamina D, osteoporosis, manifestaciones extraintestinales
- Fecha de la última endoscopia con hallazgos y momento de la próxima endoscopia planificada
- Fecha del próximo contacto planificado con atención secundaria

- Terapia médica actual que incluye cualquier tratamiento previo con tiopurinas, metotrexato o productos biológicos y razones para la interrupción
- Duración recomendada de la terapia médica actual
- Recomendaciones de tratamiento en caso de brote: aumento de dosis de 5-ASA, prednisolona, budesonida, calcio y vitamina D. Detalles de a quién contactar si el tratamiento se inicia en atención primaria
- Datos de contacto del equipo local de EII
- Enlace web para asesoramiento y orientación para la atención primaria (p. Ej., Kit de herramientas del Proyecto Spotlight de RCGP www.rcgp.org.uk/ibd)

Información a incluir en la correspondencia de la atención primaria a la secundaria:

- Fecha de la última receta emitida
- Todos los medicamentos actuales y recientes. Cualquier antibiótico reciente
- Número de ciclos de prednisolona oral emitidos en los últimos 12 meses
- Resultados clave de los últimos análisis de sangre
- Impacto funcional, por ejemplo, impacto de la EII en el empleo, la familia y el funcionamiento social.
- Cualquier comorbilidad recién diagnosticada

Un estudio reciente de pacientes con EII tratados en atención primaria en Londres mostró un alto nivel de control de los análisis de sangre y la evitación del uso innecesario de esteroides, pero la vacunación insuficiente cuando lo recomiendan las pautas y el uso excesivo de 5-ASA en la enfermedad de Crohn. ¹²⁶⁷ Un estudio de atención primaria de pacientes con CU que tomaban 5-ASA mostró que la dosis, el control y el cumplimiento fueron subóptimos, ¹²⁶⁸ y los niveles de vacunación fueron bajos. ¹²⁶⁹ Se ha demostrado que las vías de derivación integradas reducen los tiempos de espera para recibir asesoramiento e investigaciones especializadas, mejoran los resultados clínicos e informados por los pacientes y reducen los costos para el sistema de atención médica. ¹²⁷⁰ Los programas basados en Internet pueden facilitar el seguimiento estructurado de los pacientes que reciben seguimiento en la comunidad. ¹²⁷¹ La adherencia a la medicación se puede mejorar simplificando los regímenes de dosis y promoviendo una mejor comprensión y comunicación entre el paciente, la atención primaria y el equipo de la clínica de EII. ¹²⁷² Es probable que una mejor educación para los pacientes y los equipos comunitarios y hospitalarios mejore la aceptación de la vacunación. ^{1239 1273–1276}

7 Prioridades de investigación futuras

Al revisar las 414 preguntas clínicas originales que el grupo de desarrollo de la guía definió como aquellas que enfrentan los médicos multidisciplinares en la práctica clínica diaria, con la comparación con la evidencia obtenida del proceso de revisión sistemática y los resultados del eDelphi, se han determinado 20 temas prioritarios de investigación y se presentan en [mesa 12](#). Un aspecto esencial de cualquier proceso de identificación de prioridades de investigación es la determinación de la importancia de esta investigación para quienes viven con CU y enfermedad de Crohn. En consecuencia, cada tema prioritario de investigación se redactó en lenguaje profesional de la salud y para una audiencia general, con pruebas de legibilidad que se muestran en la [tabla complementaria 4](#) en línea. Se recibieron comentarios sobre la importancia de cada tema a partir de dos encuestas electrónicas realizadas por la organización benéfica para pacientes del Reino Unido Crohn's y Colitis UK ([mesa 12](#)). Los 931 encuestados de la encuesta 1 y los 1448 encuestados de la encuesta 2 eran anónimos, pero se identificaron como pacientes con CU o con enfermedad de Crohn, parientes, parejas, padres, amigos o cuidadores. Los análisis de subgrupos de la importancia del tema prioritario de investigación se presentan en la [tabla complementaria 5](#) en línea. Se identificaron como de particular importancia para las personas que viven con CU y enfermedad de Crohn: prevención, estratificación del riesgo, diagnóstico y tratamiento de neoplasias; etiología y tratamiento del dolor y la fatiga; medicina de precisión; técnicas quirúrgicas para minimizar la recurrencia de la enfermedad posoperatoria en la enfermedad de Crohn; tratamiento de fístulas no perianales en la enfermedad de Crohn; y el microbioma, incluido el trasplante microbiano fecal y el impacto de la modificación de la dieta en la CU. Se encontró que los 20 temas prioritarios de investigación eran importantes para las personas que viven con CU y enfermedad de Crohn, con puntuaciones medias e intervalos de confianza para cada uno que cae en el tercil superior de la escala Likert de 1 a 9, con la excepción de la investigación sobre la mejora de la adherencia a la terapia y el impacto en el resultado del paciente. ^{1277 1278} Se espera que este ejercicio destaque a la comunidad académica, a los patrocinadores de la investigación y a los responsables de la formulación de políticas donde se requiere más investigación de alta calidad para apoyar y promover la práctica clínica futura en la CU y la enfermedad de Crohn.

Cuadro 12

Temas prioritarios de investigación identificados por el grupo de desarrollo de directrices, con medidas de importancia determinadas a partir de dos encuestas realizadas por Crohn's y Colitis UK

		Importancia media del tema para n = 931 encuestados (IC del 95%): mínimo = 1 máximo = 9
Temas prioritarios de investigación relacionados con la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn		
1	<p>¿Cómo seleccionamos el tratamiento correcto, para el paciente correcto, en el momento correcto para lograr una medicina de precisión / estratificada en la práctica clínica? ¿Cuál es la eficacia comparativa de diferentes clases de biológicos en subgrupos de pacientes con EII?</p> <p><i>Con una gama cada vez mayor de tratamientos biológicos disponibles para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, determinar cuáles son más adecuados para pacientes individuales es más importante que nunca. ¿Cómo pueden los médicos y otros miembros del equipo de atención médica seleccionar el mejor tratamiento en el momento adecuado para cada paciente con EII? ¿Algunos tratamientos funcionan mejor o peor en pacientes con diferentes tipos de EII o con diferentes resultados de pruebas?</i></p>	7,9 (7,8 a 8,0)
2	<p>Para lograr que el tratamiento sea el objetivo, ¿es aceptable la intensificación de la inmunosupresión en un paciente por lo demás asintomático y en qué proporción de pacientes es la curación de la mucosa un objetivo alcanzable?</p> <p><i>Es menos probable que la EII se agrave más tarde si el intestino está completamente curado. Algunos pacientes no presentan síntomas, pero se observa evidencia de inflamación durante la colonoscopia o las exploraciones. En estos casos, ¿qué tan aceptable es aumentar o cambiar el tratamiento para intentar curar esta inflamación? ¿Qué tan exitoso y seguro es esto?</i></p>	7,2 (7,1 a 7,3)
3	<p>¿Cuáles son los índices clínicos, de imagenología y endoscópicos longitudinales más apropiados, y cuáles son las mejores medidas de resultado y biomarcadores informados por el paciente para evaluar la actividad de la enfermedad y monitorear la respuesta a la terapia?</p> <p><i>¿Cuáles son los mejores cuestionarios de síntomas, análisis de sangre, análisis de heces (heces), escáneres y pruebas de cámara (por ejemplo, colonoscopia) para determinar con precisión si la EII está controlada o no? ¿Cuáles son las mejores pruebas para repetir con el tiempo para medir el cambio y la respuesta al tratamiento?</i></p>	7,7 (7,6 a 7,8)
4	<p>What is the optimal 6TGN concentration when thiopurines are used as part of combination therapy with a biologic?</p> <p><i>Blood tests (to measure 6TGN concentrations) can help doctors to decide on how much azathioprine and mercaptopurine to give to patients for the best chance of benefit and at the same time a low risk of side effects. How should these tests be used to get the best effect of these drugs when they are given in combination with newer biologics like infliximab, adalimumab, vedolizumab or ustekinumab?</i></p>	7.4 (7.3 to 7.5)
5	<p>What are the best strategies to prevent, risk stratify, diagnose and manage neoplasia in IBD? What is the optimal strategy for endoscopic surveillance of dysplasia in patients with colitis?</p> <p><i>Some people with IBD are at higher risk of developing colon cancer. What is the best way to measure whether someone is at higher risk? What is the best way to prevent, diagnose, treat, or look for cancer, or early changes that might develop into cancer? How frequently should patients with IBD be assessed in this way?</i></p>	8.1 (8.0 to 8.2)
6	<p>What causes the symptoms of fatigue and pain in IBD, and what pharmacological and non-pharmacological therapies are beneficial?</p> <p><i>Why do many IBD patients experience fatigue (tiredness not relieved by resting) and pain? What treatments (drugs or non-drug treatments) are best to help these symptoms? Why do these symptoms continue even if their Crohn's disease or ulcerative colitis are no longer active?</i></p>	7.9 (7.8 to 8.0)
7	<p>What is the optimal operative technique to maintain fertility, fecundity, sexual function and continence in IBD patients undergoing surgery?</p> <p><i>Some operations for Crohn's disease and ulcerative colitis can have an impact on sexual intercourse, fertility, pregnancy and bladder/bowel function. What are the best techniques doctors can carry out during surgery to minimise this happening in men and women?</i></p>	7.6 (7.5 to 7.7)
8	<p>What are the most effective strategies to empower patients towards effective self-management? How should patients' views, beliefs and attitude to risk best be considered when making treatment decisions in IBD? In young adults can this be supported by dedicated transition models from paediatric to adult IBD services?</p> <p><i>El autocuidado en la EII se refiere a la práctica de brindar a los pacientes el conocimiento y el apoyo suficientes para que ellos mismos manejen su enfermedad la mayor parte del tiempo. Esto puede reducir la cantidad de visitas al hospital y los pacientes pueden sentirse más en control. ¿Cuál es la mejor manera de educar y capacitar a los pacientes para que manejen su propia afección? ¿Cómo se pueden incluir las necesidades, opiniones, deseos y sentimientos de cada paciente en las decisiones sobre su tratamiento? ¿Es necesario que el enfoque sea diferente para los diferentes grupos de pacientes, incluidos los adultos jóvenes que pasan del servicio hospitalario infantil al servicio hospitalario para adultos?</i></p>	7,5 (7,4 a 7,6)
9	<p>¿Debería influir la serología del VEB en los algoritmos de terapia inmunomoduladora en subgrupos de pacientes con EII?</p> <p><i>El virus de Epstein Barr (EBV) causa fiebre glandular, que generalmente afecta a niños y jóvenes. Muchos</i></p>	7,0 (6,8 a 7,1)

		Importancia media del tema para n = 931 encuestados (IC del 95%): mínimo = 1 máximo = 9
	<i>contraen el virus sin ningún síntoma y pueden portarlo sin saberlo. Los pacientes que portan el virus EBV pueden, en muy raras ocasiones, desarrollar complicaciones graves, incluido el cáncer de los ganglios linfáticos, cuando se tratan con algunos medicamentos utilizados en la EII (en particular, azatioprina o mercaptopurina). ¿Debería utilizarse el saber si un paciente con EII ha tenido VEB anteriormente para decidir el tipo de tratamiento que recibirá?</i>	
10	<p>¿Es seguro y eficaz administrar vacunas vivas a pacientes con inmunosupresión de "dosis baja", por ejemplo, tiopurinas y metotrexato?</p> <p><i>En teoría, las vacunas vivas pueden causar infecciones en personas con un sistema inmunológico debilitado. Los ejemplos incluyen herpes zóster y fiebre amarilla. Esto significa que a menudo se evitan las vacunas vivas si los pacientes están tomando inmunosupresores. Es posible que los pacientes que se hayan vacunado recientemente no inicien tratamientos para inhibir el sistema inmunológico durante muchas semanas o meses para dar tiempo a que la vacunación surta efecto y que se reduzca el riesgo de infección. Este retraso puede causar problemas a los pacientes que están muy enfermos. ¿Es seguro administrar vacunas vivas a pacientes que están recibiendo medicamentos inmunosupresores como azatioprina, metotrexato o dosis bajas del esteroide prednisolona?</i></p>	<p>6,9 (6,8 a 7,0)</p>
11	<p>¿Qué métodos pueden mejorar la adherencia al tratamiento en la EII? ¿Mejora esto el resultado del paciente?</p> <p><i>A algunos pacientes les resulta difícil recordar tomar sus medicamentos, especialmente si se sienten bien y tienen que seguir los tratamientos durante un período prolongado. ¿Cómo se puede ayudar a los pacientes a recordar que deben tomar sus tratamientos con regularidad a largo plazo? ¿Cuánto beneficio adicional obtendrán al seguir su tratamiento la mayor parte o todo el tiempo?</i></p>	<p>5,8 (5,6 a 5,9)</p>
12	<p>¿Cuál es el perfil de seguridad de vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib durante el embarazo y la lactancia?</p> <p><i>¿Qué tan seguros son los medicamentos vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib (todos medicamentos relativamente nuevos usados en la EII) para el feto y la madre durante el embarazo? ¿Qué tan seguros son estos medicamentos para el bebé después del nacimiento si lo amamanta?</i></p>	<p>7,3 (7,1 a 7,4)</p>
13	<p>¿Pueden los algoritmos de atención compartida entre la atención primaria y secundaria mejorar los resultados para los pacientes y hacer que la prestación de atención sea más rentable?</p> <p><i>Los sistemas de "atención compartida" implican compartir los planes de tratamiento de los pacientes entre hospitales y médicos de cabecera. Especifican qué medicamentos deben usarse y cómo se debe controlar el tratamiento. ¿Ayudan estos a los pacientes a tener un mejor control de su enfermedad? Además, ¿los sistemas de atención compartida reducen los costos generales del tratamiento para el NHS?</i></p>	<p>7,1 (7,0 a 7,2)</p>
Temas prioritarios de investigación relacionados únicamente con la colitis ulcerosa		
14	<p>¿Cuál es la dosis de inducción óptima y el intervalo de administración del fármaco para infliximab en la colitis ulcerosa aguda grave y cómo estratificamos esto para el paciente individual?</p> <p><i>Algunos pacientes con colitis ulcerosa deben ser hospitalizados por un brote severo. El tratamiento estándar es con esteroides intravenosos (mediante inyección en una vena). Si este tratamiento no funciona, los médicos a veces usan infliximab (un medicamento biológico) para tratarlos. ¿Cuándo se debe usar infliximab y cuál es la mejor dosis para administrar? ¿Debería adaptarse el tratamiento a la condición de cada paciente individual y qué síntomas o pruebas se utilizan mejor para decidir esto?</i></p>	<p>7,4 (7,3 a 7,6)</p>
15	<p>¿Qué bacterias confieren beneficios en la colitis ulcerosa como probióticos o en el trasplante de microbios fecales? ¿Es específico para cada paciente? ¿Puede la intervención dietética mejorar el resultado del paciente mediante la alteración del microbioma u otros mecanismos?</p> <p><i>Dentro del intestino hay bacterias que pueden tener un impacto en la colitis ulcerosa, y alterar esto podría reducir la inflamación causada por esta condición. Qué bacterias que viven en el intestino se pueden cambiar y cómo se puede lograr (por ejemplo, administrando tratamientos que contienen tipos de bacterias o administrando bacterias del intestino de otra persona como tratamiento). ¿Son las diferentes bacterias importantes para diferentes pacientes? ¿Pueden los cambios en la dieta alterar las bacterias en el intestino y, de ser así, es beneficioso?</i></p>	<p>7,8 (7,7 a 7,9)</p>
Temas prioritarios de investigación relacionados únicamente con la enfermedad de Crohn		
16	<p>¿Cuál es la estrategia de tratamiento óptima para la enfermedad de Crohn leve?</p> <p><i>¿Cuál es la mejor forma de tratar la enfermedad de Crohn leve?</i></p>	<p>7,2 (7,0 a 7,3)</p>
17	<p>¿Cuál es el papel de la dieta y la nutrición (es decir, oral, enteral y parenteral) para inducir y mantener la remisión de la enfermedad de Crohn en adultos? ¿Cuál es el mecanismo de acción de los enfoques nutricionales existentes para lograr la remisión en la EII?</p> <p><i>El tratamiento dietético puede implicar cambiar lo que comemos, agregar suplementos dietéticos o reemplazar todo lo que comemos con productos nutricionales especiales diseñados para brindar una nutrición completa. Es probable que se presenten en forma de bebidas tipo batido. Algunos pacientes</i></p>	<p>7,5 (7,3 a 7,6)</p>

		Importancia media del tema para n = 931 encuestados (IC del 95%): mínimo = 1 máximo = 9
	<i>también reciben una dieta intravenosa, lo que significa que un tubo proporciona nutrientes directamente al torrente sanguíneo. ¿Qué tan efectivo es el tratamiento dietético para controlar la enfermedad de Crohn en adultos? ¿Qué tan efectivo es para prevenir el brote de la enfermedad de Crohn después de haber sido completamente controlada? ¿Cómo funcionan estos tratamientos para curar el intestino inflamado en la enfermedad de Crohn?</i>	
18	¿Cuáles son las técnicas óptimas de resección y anastomosis durante la cirugía de la enfermedad de Crohn para minimizar la recurrencia de la enfermedad? <i>Cuando los pacientes con enfermedad de Crohn se someten a una operación para extirpar parte del intestino delgado o grueso, los dos extremos del intestino a menudo se vuelven a unir. La forma en que se hace esto puede influir en el riesgo de que la enfermedad regrese. ¿Cuál es la técnica quirúrgica más eficaz para minimizar la recurrencia?</i>	8.0 (7.9 hasta 8.1)
19	¿Cuáles son los mejores métodos para cuantificar la fibrosis en las estenosis de la enfermedad de Crohn? <i>Los pacientes con enfermedad de Crohn a veces desarrollan áreas estrechas y con cicatrices en el intestino, particularmente en el intestino delgado. Estos se llaman estenosis y eventualmente pueden conducir a bloqueos. Si bien los medicamentos actuales pueden controlar la inflamación que se encuentra en la enfermedad de Crohn, no son buenos para revertir este proceso de cicatrización. ¿Cuál es la mejor manera de medir cuántas cicatrices hay en las áreas del intestino estrecho?</i>	7,7 (7,6 a 7,8)

		Importancia media del tema para n = 1448 encuestados (IC del 95%): mínimo = 1 máximo = 9
20*	¿Existe una estrategia de manejo óptima para las fístulas no perianales en la enfermedad de Crohn? * <i>Una fístula en la enfermedad de Crohn es cuando una úlcera profunda en el intestino forma una conexión o vía con otra parte del cuerpo. Pueden provocar infecciones o abscesos. Las fístulas perianales son cuando las vías unen el recto (intestino inferior) con la piel alrededor del ano. Las fístulas no perianales involucran conexiones o vías desde el intestino a otras estructuras como la vejiga, la vagina, la piel de la pared del abdomen o vías que van de una parte del intestino a otra. Hay menos evidencia sobre cómo tratar las fístulas no perianales con medicamentos o cirugía. ¿Cuáles son los mejores tratamientos y combinaciones de tratamientos para la enfermedad de Crohn cuando causa fístulas no perianales? *</i>	8.0 (7.9 hasta 8.0)

Veinte temas de investigación prioritarios identificados por el grupo de desarrollo de la guía se presentan en lenguaje profesional de la salud (texto sin formato), con las correspondientes versiones para la audiencia general (cursiva). Las puntuaciones medias de importancia, juzgadas en una escala Likert de 1 a 9 (1 = "no importante" y 9 = "muy importante") se muestran con IC del 95%, determinados a partir de dos encuestas electrónicas realizadas por Crohn's y Colitis UK.

* Los comentarios sobre los temas prioritarios de investigación 1 a 19 fueron el tema de la primera encuesta de Crohn's and Colitis UK, y la prioridad de investigación 20 fue el tema de la segunda encuesta. Por lo tanto, no se deben realizar comparaciones de la importancia media relativa del tema entre los temas 1 a 19 y el tema 20, ya que representan una cohorte de encuestados potencialmente diferente.

8 Observaciones finales

Estas directrices de consenso de la Sociedad Británica de Gastroenterología sobre el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en adultos se han desarrollado junto con las principales partes interesadas del Reino Unido en la atención médica de la CU y la enfermedad de Crohn, incluida la representación de pacientes a través de una estrecha colaboración con Crohn y Colitis del Reino Unido.

Se publican en un momento de rápidos cambios en muchos aspectos de la EII. Los desarrollos recientes destacados incluyen nuevas técnicas de imagen; número creciente de nuevos medicamentos; cambios en la forma en que se utilizan estos fármacos con tratamiento acelerado y reducción del uso prolongado de terapias más antiguas con mayor toxicidad; la importancia creciente de la detección de infecciones en el momento del diagnóstico; cambios en los objetivos terapéuticos (como la curación de la mucosa) y avances en el seguimiento terapéutico. Esto hace que el tratamiento de la EII sea cada vez más complejo y destaca la importancia del trabajo multidisciplinario y la búsqueda de formas más eficaces de prestar servicios. También hemos enfatizado la importancia vital de la educación, el empoderamiento y la asociación del paciente para garantizar que las necesidades del paciente (y no la tecnología) sigan siendo el centro de atención de todos los que tratan a pacientes con EII.

Hemos reunido una guía concisa y evidencia que respalda una amplia gama de declaraciones que informan las mejores prácticas en la atención de pacientes con CU y enfermedad de Crohn, incluida la calidad de la evidencia disponible y la fuerza de las recomendaciones, con un proceso de consenso Delphi para mostrar el nivel de acuerdo. Muchas áreas se encuentran claramente en un estado de rápida evolución y siguen existiendo lagunas obvias en nuestra comprensión. En referencia a esto, hemos presentado los temas clave de investigación no satisfechos que surgen de nuestra revisión sistemática y también hemos presentado la importancia de cada uno desde la perspectiva del paciente. Esperamos que este ejercicio resalte aspectos de la atención que son importantes para los pacientes con EII y la comunidad de atención médica y, por lo tanto, pueda informar al gobierno, a los Consejos de Investigación,

Expresiones de gratitud

Agradecemos al Comité de Estándares Clínicos y Servicios de la Sociedad Británica de Gastroenterología por encargar esta guía, y a las siguientes Partes Interesadas y Sociedades que han proporcionado una revisión y comentarios valiosos durante el proceso de desarrollo de la guía: Sociedad Británica de Gastroenterología, Enfermedad de Crohn y Colitis del Reino Unido, Asociación de Coloproctología de Gran Bretaña e Irlanda, Royal College of Nursing, Sociedad Británica de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Asociación Dietética Británica, Sociedad Británica de Radiología Gastrointestinal y Abdominal, Sociedad de Atención Primaria de Gastroenterología e IIR del Reino Unido. Agradecemos a Sophie Bassil, Mitesh Gandhi y el equipo más amplio de Crohn's and Colitis UK por realizar dos encuestas electrónicas sobre la importancia de los temas prioritarios de investigación identificados por el proceso de desarrollo de la guía, y a los pacientes, sus familiares, parejas, padres, amigos y cuidadores por completar estas encuestas. Agradecemos a la profesora Juliet Compston, profesora emérita de medicina ósea, Cambridge Biomedical Campus, Reino Unido, por la revisión por pares de nuestra prevención y tratamiento de la osteoporosis en la figura de la EII. El proceso de desarrollo de la guía fue financiado por la Sociedad Británica de Gastroenterología. CAL es un conferencista clínico apoyado por el NIHR. Cambridge Biomedical Campus, Reino Unido, para una revisión por pares de nuestra prevención y tratamiento de la osteoporosis en la figura de la EII. El proceso de desarrollo de la guía fue financiado por la Sociedad Británica de Gastroenterología. CAL es un conferencista clínico apoyado por el NIHR. Cambridge Biomedical Campus, Reino Unido, para una revisión por pares de nuestra prevención y tratamiento de la osteoporosis en la figura de la EII. El proceso de desarrollo de la guía fue financiado por la Sociedad Británica de Gastroenterología. CAL es un conferencista clínico apoyado por el NIHR.

Notas al pie

Colaboradores: El grupo de desarrollo de la guía forma la autoría de este manuscrito. Todos cumplen con las recomendaciones del ICMJE para la autoría con la participación adecuada en todas las etapas requeridas del proceso de desarrollo de la guía que siguió la metodología GRADE como se describe. Todos han contribuido a la redacción del manuscrito. Los colaboradores nombrados adicionales formaron el grupo de consenso de eDelphi de las directrices de la EII, contribuyendo a la votación durante tres rondas de Delphi para desarrollar las declaraciones y recomendaciones de buenas prácticas establecidas en esta guía.

Financiamiento: Los autores no han declarado una subvención específica para esta investigación de ninguna agencia de financiamiento en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses: los conflictos de intereses de autores y colaboradores se presentan en la [tabla complementaria 2](#) en línea .

Procedencia y revisión por pares: Encargado; revisado externamente por pares.

Colaboradores: Directrices sobre la EII Grupo de consenso de eDelphi: Ian Arnott; Kevin J Barrett; R Mark Beattie; Stuart Bloom; Keith Bodger; Richard R. Brady; Matthew J. Brookes; Steven R Brown; Jeffrey R Butterworth; Christopher R Calvert; Rachel Campbell; Tom Creed; Nicholas M Croft; Fraser Cummings; R Justin Davies; David Devadason; Anjan Dhar; Chris Dipper; Julie Duncan; Malcolm Dunlop; Dharmaraj Durai; Martyn D Evans; Omar Faiz; Nicola S Fearnhead; Alexander C Ford; Aileen Fraser; Vikki Garrick; Daniel R Gaya; James Goodhand; Nigel Hall; Richard Hansen; Marcus Harbord; A Barney Hawthorne; Bu'Hussain Hayee; Sarah Hearnshaw; Paul Henderson; Phillip Hendy; Tariq Iqbal; Paul D Johnston; Nicholas A. Kennedy; Christopher A Lamb; Jimmy K Limdi; James O Lindsay; Alan J Lobo; Miranda Lomer; Richard E Lovegrove; John C. Mansfield; Simon Mclaughlin; Christopher G Mountford; Rafeeq Muhammed; Nurulamin M Noor; Simon Panter; Gareth C Parkes; Miles Parkes; Thomas D Pinkney; Chris Probert; Tim Raine; Richard K Russell; Matthew D Rutter; Mark A Samaan; Jeremy D Sanderson; Christian P Selinger; Ashit Shah; Steve J Short; Baljit Singh; Philip J. Smith; Melissa Smith; R Alexander Speight; Catherine Stansfield; Helen Steed; Stuart A Taylor; Helen Terry; Tony C Tham; Nick P. Thompson; Gareth J. Walker; Catherine L Wall; Janindra Warusavitarne; Gethin L Williams; R Graeme Wilson; David C. Wilson; Lisa C Younge. Ver online Catherine Stansfield; Helen Steed; Stuart A Taylor; Helen Terry; Tony C Tham; Nick P. Thompson; Gareth J. Walker; Catherine L Wall; Janindra Warusavitarne; Gethin L Williams; R Graeme Wilson; David C. Wilson; Lisa C Younge. Ver online Catherine Stansfield; Helen Steed; Stuart A Taylor; Helen Terry; Tony C Tham; Nick P. Thompson; Gareth J. Walker; Catherine L Wall; Janindra Warusavitarne; Gethin L Williams; R Graeme Wilson; David C. Wilson; Lisa C Younge. Ver online [Tabla complementaria 1](#) para las afiliaciones de las guías de EII grupo de consenso eDelphi.

Consentimiento del paciente para la publicación: No se requiere.

Referencias (1289)
