

ISSN 0120-9957

ISSN 2500-7440 (En línea)

DOI: <https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440>

RCCG

Revista Colombiana de Gastroenterología

Suplemento 2 Volumen 35
2020

Guías de práctica clínica

**Guía para el manejo de colitis ulcerativa en
población adulta (actualización)**

**Guía de práctica clínica para el tratamiento de
la enfermedad de Crohn en población adulta**

www.revistagastrocol.com

www.gastrocol.com

www.scielo.org.co

A. C. G.



Asociación Colombiana
de Gastroenterología

Fundada en 1947



Revista Colombiana de Gastroenterología

Volumen 35 - Suplemento 2
2020

Director - Editor

Diego Mauricio Aponte Martín, MD.

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD.

Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

| | |
|--|--|
| Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil) | Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil) |
| Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia) | Carolina Olano Gossweiler, MD, MSc. (Uruguay) |
| Ricardo Cepeda Vásquez, MD. (Colombia) | Ricardo Oliveros Wilches, MD. (Colombia) |
| Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México) | David Benigno Páramo Hernández, MD. (Colombia) |
| Henry Cohen, MD, MSc. (Uruguay) | Alejandro Piscocoy, MD, PhD. (Perú) |
| Sebastián Esteves, MD. (Argentina) | Robin Germán Prieto Ortiz, MD. (Colombia) |
| Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia) | |

Comité Científico

| | |
|--|---|
| Todd Barón, MD, MSc. (USA) | Carlos Olimpo Mendivil, MD, PhD. (Colombia) |
| Oscar Alberto Bernal A., MD, PhD. (Colombia) | Raúl Monserat, MD. (Venezuela) |
| Fabiola Cabra T., MD, PHD. (Colombia) | José Pinhata Otoch, MD, PhD. (Brasil) |
| Néstor Chopita, MD. (Argentina) | Álvaro J. Ruíz MD, MSc, FACP. (Colombia) |
| Fabián Emura, MD, PhD. (Colombia) | Fernando Sierra, MD, MSc. (Colombia) |
| Óscar Gutiérrez, MD. (Colombia) | Claudio Teixeira, MD, MSc. (Brasil) |
| Luis Jorge Hernández, MD, PhD. (Colombia) | Guido Villa-Gómez, MD. (Bolivia) |
| Édgar Jaramillo, MD. (Suecia) | |

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Lina Johana Montoya Polo





Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947

Junta Directiva 2019 - 2021

Presidente

Fernando García del Risco, MD.

Primer Vicepresidente

Fabian Juliao Baños, MD.

Segundo Vicepresidente

Alejandro Concha Mejía, MD.

Tesorero

Miguel Alonso Cristancho Mendieta, MD.

Secretaria

Viviana Parra Izquierdo, MD.

Vocal

Fabio Leonel Gil Parada, MD.

Vocal

José Luis Buelvas Berrocal, MD.

Editor Revista Colombiana de Gastroenterología

Diego Mauricio Aponte Martín, MD.

Editora página Web

Gladys Eugenia Pulgar Granados, MD.

Editor Libro Temas Escogidos de Gastroenterología

Hernando Marulanda Fernández, MD.

**Asociación Colombiana de
Endoscopia Digestiva**

Presidente

Lázaro Arango Molano, MD

Secretario

Carlos Arturo González, MD

Representante Comité Editorial

Arecio Peñaloza, MD

**Asociación Colombiana
de Hepatología**

Presidente

Mauricio Orrego, MD, FAASLD

Secretario

Mónica Tapias, MD

Representante Comité Editorial

Mauricio Orrego, MD

**Asociación Colombiana
de Coloproctología**

Presidente

Jorge Mario Castro B., MD

Secretario

Carlos Edgar Figueroa A. MD

Representante Comité Editorial

David Ricardo Baquero, MD

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología · ISSN 0120-9957
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 6168315 / 5300422 / 5300423 Cel.: 3112332240.
Correo electrónico: revistagastro@gastrocol.com Bogotá, D. C., Colombia.

Indexada en Publindex - Índice Nacional de Publicaciones Seriadas Científicas y Tecnológicas Colombianas de Colciencias -,
LILACS - Índice de la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud -, Scielo Colombia - Biblioteca Virtual Scientific Electronic Library Online -, EBSCO Publishing y
en el Sistema de Información Científica Redalyc - Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal -.

- Las opiniones expresadas en los artículos firmados son las de los autores y no coinciden necesariamente con las de los editores de la Revista Colombiana de Gastroenterología. Las sugerencias diagnósticas o terapéuticas como elección de productos, dosificación y métodos de empleo, corresponden a la experiencia y al criterio de los autores.
- Todos los textos incluidos en la **Revista Colombiana de Gastroenterología** están protegidos por derechos de autor. Conforme a la ley, está prohibida su reproducción por cualquier medio mecánico o electrónico, sin permiso escrito del Editor.

GRUPO  DISTRIBUNA

Producción editorial
GRUPO DISTRIBUNA

Carrera 9 B n.º 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294
Bogotá, Colombia

www.libreriamedica.com



Revista Colombiana de Gastroenterología

Palabras del editor

| | |
|---------------------------|---|
| Palabras del editor | 1 |
| Diego Aponte Martín, MD | |

Guías de práctica clínica

| | |
|--|---|
| Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización) | 2 |
| <i>Guidelines for the management of ulcerative colitis in the adult population (update)</i> | |
| Fabián Juliao-Baños, Marcela Torres-Amaya, William Otero-Regino, María Teresa Vallejo, María Teresa Galiano, Jhon Feliciano, Juan Ricardo Márquez, Alejandro Concha-Mejía, Fabio Gil-Parada. | |

| | |
|---|----|
| Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta | 63 |
| <i>Clinical practice guidelines for the treatment of Crohn's disease in the adult population</i> | |
| Fabián Juliao-Baños, Carlos Fernando Grillo-A., Luis Fernando Pineda, William Otero-Regino, María Teresa Galiano, Rafael García-Duperly, María Teresa Vallejo-O., Marcela Torres-Amaya. | |

RCCG

Revista Colombiana de Gastroenterología



Asociación Colombiana de Gastroenterología
Fundada en 1947

The screenshot displays the RCGG website interface. At the top, the journal's name and ISSN information are visible. The main content area highlights the current issue: "Vol. 35 Núm. Supl. 1 (2020): Coronavirus y Sistema Digestivo". Below this, a thumbnail of the journal cover is shown, along with the publication date "Publicado: 2020-05-07". A list of articles is presented, including an editorial and two original works. The right sidebar features a search bar, language selection options, and a vertical list of indexation logos such as Scielo, Pubindex, EBSCOhost, LILACS, and REDIB. At the bottom right, there is a section for "Acceso abierto" with Creative Commons license information and a "VISITAS A LA REVISTA" counter showing 69,988 visits.

Número actual
Vol. 35 Núm. Supl. 1 (2020): Coronavirus y Sistema Digestivo

Publicado: 2020-05-07

Número completo

- PDF

Editorial

De pandemias, literatura y academia
Robin Germán Prieto Ortiz 2-4
PDF
DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.554>

Trabajos Originales

Teleconsulta en la pandemia por Coronavirus: desafíos para la telemedicina pos-COVID-19
Juan Ricardo Márquez Velásquez 5-16
PDF
DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.543>

Dispositivo de bajo costo para disminuir el efecto de aerosol durante la endoscopia de vías digestivas altas en COVID-19
Ricardo Villareal, Luis Felipe Cabrera, Mauricio Pedraza, Jhon Eric Cuervo, Jorge Hernán Santos, Jose Roberto Jurado 17-20
PDF
DOI: <https://doi.org/10.22516/25007440.552>

INDEXACIÓN

Scielo
Pubindex
EBSCOhost
LILACS
REDIB

Acceso abierto

Esta revista está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional.

Esta revista se adhiere a las normas éticas de COPE y utiliza el sistema de identificación de objetos digitales DOI

VISITAS A LA REVISTA

Visitantes último año

Sesiones
69.988

Visita nuestra página y regístrate

<https://revistagastrocol.com/index.php/rcg>

Palabras del editor

Diego Aponte Martín, MD¹ 

ACCESO ABIERTO

Citación:

Aponte D. Palabras del editor. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(Supl 2):1.

¹ Editor y director, Revista Colombiana de Gastroenterología.

Fecha recibido: 10/09/20

Fecha aceptado: 11/09/20

Saludos especiales de parte del grupo editorial de la Revista Colombiana de Gastroenterología a todos nuestros lectores.

En este nuevo suplemento queremos presentar las actualizaciones de las guías prácticas sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), las cuales corresponden a las guías nacionales sobre colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn.

La *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa de pacientes adultos* fue publicada inicialmente en 2015; desde la publicación de esa guía, han aparecido alternativas terapéuticas y nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, por lo cual se consideró necesaria su actualización en 2019. En la actualidad, nuevamente se realiza un segundo trabajo de actualización necesario para el conocimiento de los lectores interesados en el tema.

De la misma manera, en 2017, se escribieron y publicaron en el país las *Guías prácticas del tratamiento de la enfermedad de Crohn*; asimismo, debido a los avances y las nuevas publicaciones al respecto, se hace necesaria su actualización.

Ambas guías han sido escritas con el aval de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y con el apoyo del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia.

En esta oportunidad, estas guías tan importantes se han sometido a un proceso editorial con una revisión estricta por pares expertos en el tema, lo que otorga una gran confiabilidad y cumple con las exigencias de publicación de nuestra revista y de las bases de datos internacionales, con las cuales tenemos relación.

Hacemos un reconocimiento especial para el Dr. Fabian Juliao, internista gastroenterólogo, experto en el tema, quien ha trabajado de manera permanente para la generación, el desarrollo, la publicación y la actualización de estas guías, así como para dar impulso al conocimiento de la EII en nuestro país y fuera de él.

Esperamos que este suplemento sea apreciado y útil, así como aplicado en pro del bienestar de la salud de los pacientes de nuestros lectores.



Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización)

Guidelines for the management of ulcerative colitis in the adult population (update)

Fabián Juliao-Baños,¹ Marcela Torres-Amaya,² William Otero-Regino,³ María Teresa Vallejo,⁴ María Teresa Galiano,⁵ Jhon Feliciano,⁶ Juan Ricardo Márquez,⁷ Alejandro Concha-Mejía,⁸ Fabio Gil-Parada.⁹

ACCESO ABIERTO

Citación:

Juliao-Baños F, Torres-Amaya M, Otero-Regino W, Vallejo MT, Galiano MT, Feliciano J, Márquez JR, Concha-Mejía A, Fabio Gil-Parada F. Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización). *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(Supl 2):2-62. <https://doi.org/10.22516/25007440.636>

¹ Médico internista, especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Coordinador, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia, Medellín. Investigador principal, líder de la Guía. Medellín, Colombia.

² Química farmacéuta, magister en Epidemiología Clínica, doctorado en Salud Pública, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Médico especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁴ Médica cirujana, magister en Epidemiología Clínica, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Médica cirujana, especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Unidad de Gastroenterología SERVIMED S.A.S y Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

⁶ Médico. Especialidad de Farmacología Clínica. Maestría en Epidemiología. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁷ Médico cirujano. Coloproctólogo. Director científico, Instituto de Coloproctología ICO, Clínica de las Américas. Medellín, Colombia.

⁸ Médico internista, gastroenterólogo y epidemiólogo. Clínica Colsanitas y Fundación Clínica Shaio. Profesor de Gastroenterología, Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

⁹ Médico internista, especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Magister en Epidemiología. Gastroenterólogo, Clínica Universitaria Colombia. Profesor de postgrado en Gastroenterología, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 11/08/20
Fecha aceptado: 16/10/20



Resumen

Objetivo: desde 2015, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con el apoyo del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia, realizó la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de colitis ulcerativa. Desde la publicación de esta guía, han aparecido nuevas alternativas terapéuticas y nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, por lo cual se consideró necesaria su actualización. **Materiales y métodos:** esta actualización fue realizada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Se desarrollaron preguntas relevantes a nuevos tratamientos y vigilancia endoscópica de los pacientes adultos con colitis ulcerativa y se realizó la búsqueda de guías nacionales e internacionales en bases de datos especializadas. Las guías fueron evaluadas en términos de calidad y aplicabilidad. El Grupo Cochrane llevó a cabo la búsqueda sistemática de la literatura. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas usando la metodología GRADE. **Resultados:** se realizó una actualización de la guía para el tratamiento de la colitis ulcerativa en adultos en Colombia y se diseñaron nuevos algoritmos de tratamiento, teniendo en cuenta la extensión y la actividad de la enfermedad y los diferentes niveles de atención. **Conclusiones:** se estableció la importancia para el tratamiento de la evaluación clínica y endoscópica y se especificaron las indicaciones para el adecuado tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa. Adicionalmente, se dieron recomendaciones de vigilancia endoscópica de cáncer colorrectal y la importancia de la cromosendoscopia.

Palabras clave

Colitis ulcerativa, actividad, cicatrización mucosa, terapia biológica, vigilancia endoscópica, cromosendoscopia.

Abstract

Objective: In 2015, the Asociación Colombiana de Gastroenterología (Colombian Association of Gastroenterology), with the support of the Institute of Clinical Research of the Universidad Nacional de Colombia, created the Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Since then, new therapeutic alternatives and concepts about treatment goals have emerged, making it necessary to update its contents. **Materials and methods:** The present update was carried out by a multidisciplinary team with support from the Asociación Colombiana de Gastroenterología and the Clinical Research Institute of the Universidad Nacional de Colombia. Questions regarding new treatments and endoscopic surveillance of adult patients with ulcerative colitis were developed, and national and international guidelines were searched in specialized databases. The guidelines were evaluated in terms of quality and applicability. The Cochrane Group conducted a systematic search of the existing literature, and evidence tables and recommendations were made using the GRADE methodology. **Results:** The guideline for the treatment of ulcerative colitis in adults in Colombia was updated, and new treatment algorithms were designed, taking into account the extent and activity of the disease and the different levels of care. **Conclusions:** The relevance of clinical and endoscopic assessment for treatment was established, and the indications for the proper management of patients with ulcerative colitis were specified. Furthermore, recommendations were made for endoscopic surveillance of colorectal cancer, and the importance of chromoendoscopy was established.

Keywords

Ulcerative colitis, activity, mucosal healing, biological therapy, endoscopic surveillance, chromoendoscopy.

JUSTIFICACIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica multifactorial de etiología desconocida, incurable, caracterizada por la presencia de inflamación difusa en la mucosa colónica en ausencia de granulomas. La CU afecta al recto y se extiende en sentido proximal con forma variable, simétrica y circunferencial a lo largo del colón. El 75% de los pacientes con colitis distal puede tener inflamación localizada periapendicular, conocida como *parche cecal*, y el 20% de los que padecen colitis extensa hasta el ciego puede tener inflamación del íleon distal o “*backwash*” ileítis. Su curso clínico es intermitente, caracterizado por períodos de remisión y recaídas, y sus síntomas característicos son diarrea sanguinolenta asociada frecuentemente a urgencia y tenesmo rectal (1); cuando la enfermedad es extensa, se presentan síntomas sistémicos (1, 2).

Desde su descripción inicial a finales del siglo XIX, su prevalencia e incidencia han cambiado de la misma forma que otras enfermedades inmunológicas (3). Históricamente, los estudios con mayor incidencia y prevalencia para CU provienen de los países escandinavos, Reino Unido y Norteamérica (4). Su incidencia oscila entre 1,2 y 20,3 casos por cada 100.000 personas/año y la prevalencia varía de 156 a 291 casos por cada 100.000 habitantes. Una revisión sistemática de 147 estudios encontró que los países con mayor prevalencia de CU se encuentran en Europa (hasta 505 por 100.000 en Noruega) y en Norteamérica (286 por 100.000) (5). Recientes datos de Colombia muestran una prevalencia de CU de 67,07 por cada 100.000 y una incidencia anual de 15,22 por cada 100.000 personas para el año de 2017 (6).

En relación con la edad, la CU exhibe un patrón bimodal con un primer pico de aparición entre los 15 y los 30 años, y un segundo pico entre los 50 y los 70 años. El antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal es el factor de riesgo independiente más importante. El 5,7%-15,5% de los pacientes con CU tienen un familiar de primer grado afectado con esta enfermedad (7). Consistentemente se ha encontrado que el tabaquismo tiene una asociación negativa a la enfermedad (“protector”), con una razón de momios (OR) de 0,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,45-0,75), como se demostró en un metaanálisis (8). Los pacientes que fuman tienen un curso más leve de la enfermedad, comparado con no fumadores. La apendicectomía también es protectora para el desarrollo de CU. Un metaanálisis encontró una reducción del riesgo del 69% (OR: 0,31; IC 95%: 0,25-0,38) (9). Se ha encontrado que el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) también se asocia negativamente a esta entidad, con un OR de 0,59 (IC 95%: 0,39-0,84) y, por el contrario, la ausencia de *H. pylori* tiene un riesgo de 11,06 (IC 95%: 7,98-15,02) para la enfermedad. Se desconoce la causa de esta relación negativa, pero el

mayor número de linfocitos T reguladores en los pacientes con *H. pylori* podría ser importante (10).

En todos los estudios se ha encontrado que la CU impacta negativamente la calidad de vida de los pacientes que la padecen, afectando seriamente el desempeño laboral y las condiciones de salud. Gran parte de los pacientes que la presentan son diagnosticados tardíamente y hasta en la mitad de los casos el diagnóstico se realiza después de 1 año del inicio de los síntomas (11). En un estudio observacional realizado en la ciudad de Medellín (Colombia), se documentó que, en promedio, el diagnóstico de CU se estableció a los 9,2 meses desde el inicio de los síntomas (12).

El diagnóstico de CU se hace con base en la historia clínica, los hallazgos al examen físico, las alteraciones endoscópicas o radiológicas, los exámenes de laboratorio y las alteraciones histopatológicas características. La biopsia es confirmatoria cuando las demás manifestaciones están presentes y, dependiendo del caso, se ha descartado la presencia de causas infecciosas (bacterias, virus, parásitos y hongos) y no infecciosas de diarrea (colitis microscópica, malabsorción de ácidos biliares, sobrecrecimiento bacteriano, neoplásicas o inducidas por drogas, entre otras). La biopsia aislada, en ausencia de otras manifestaciones, no permite diagnosticar la enfermedad (1, 13).

En el año 2005 y definida por consenso de expertos, se creó la *clasificación de Montreal*, que permite clasificar la CU según su extensión y gravedad (14). Recientemente, el Colegio Americano de Gastroenterología propuso una nueva clasificación de actividad de CU, modificando la clasificación tradicional de Truelove y Witts (15), adicionando biomarcadores como la proteína C-reactiva, la calprotectina y la gravedad endoscópica (16).

Se ha encontrado que el 40% de los pacientes con diagnóstico *de novo* en CU presentan solo proctitis, el 30%-40% tiene compromiso limitado al colon izquierdo y el 20%-30% presenta pancolitis, los cuales tienen peor pronóstico. Cerca del 80% de los pacientes tienen actividad de leve a moderada al inicio de la enfermedad (17). Una reciente revisión sistemática de 30 estudios elegibles demostró extensión colónica de CU en el 17,8% a 5 años y en el 31% a 10 años de seguimiento (18). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis encontró que el riesgo de cirugía en CU es del 4,9%, 11,6% y 15,6%, a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Los autores concluyeron que hubo una disminución en el riesgo de cirugía en CU en los últimos años (19).

El tratamiento se hace con intervenciones farmacológicas y, en casos específicos, con cirugía. Sin embargo, y pese a la existencia de múltiples estudios aleatorizados, algunas de las situaciones clínicas relacionadas con la entidad continúan siendo respondidas mediante el juicio clínico y la opinión de expertos, lo que se ha visto reflejado en las diferencias conceptuales para el tratamiento de estos pacientes (1, 2, 15, 20, 21).

En el año 2015, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con el apoyo del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia, desarrolló la *Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de colitis ulcerativa de pacientes adultos*. Desde la publicación de esa guía, han aparecido nuevas alternativas terapéuticas y nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, por lo cual se consideró necesaria su actualización, presentando nuevas recomendaciones para el enfoque terapéutico y la vigilancia colonoscópica de los pacientes adultos con CU, en el contexto colombiano.

OBJETIVOS

Esta guía de práctica clínica basada en la evidencia se desarrolló con los siguientes objetivos:

- Disminuir la variabilidad injustificada en el tratamiento, contribuyendo al uso racional y pertinente de los recursos destinados al cuidado de los pacientes con CU.
- Orientar el manejo de los pacientes con CU en las diferentes etapas de la enfermedad y los diferentes niveles de atención.
- Establecer las recomendaciones para la vigilancia con colonoscopia del cáncer colorrectal en pacientes adultos con CU.

POBLACIÓN

Grupo de pacientes considerados en la guía:

- Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CU independiente del tiempo de evolución y del estado clínico de la enfermedad.

Pacientes que no serán considerados en esta guía:

- Pacientes con enfermedad de Crohn.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no clasificable.
- Pacientes con complicaciones extraintestinales de CU.
- Pacientes con efectos secundarios y/o adversos del tratamiento para CU.
- Pacientes con CU en gestación o lactancia.
- Pacientes con colitis infecciosa.
- Paciente sin diagnóstico definitivo o dudoso de CU.
- Pacientes pediátricos menores de 16 años. Estos pacientes deben ser incluidos en un programa de transición de pediatría a adultos, un año antes de cumplir los 16 años.

ÁMBITO ASISTENCIAL

La presente guía pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CU en los diferentes niveles de

atención en salud. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con CU amerita recomendaciones también específicas, que exceden el alcance de la presente guía.

USUARIOS DE LA GUÍA

Los usuarios de la guía son gastroenterólogos, coloproctólogos, patólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos familiares, médicos generales, pacientes y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de la CU. También puede ser usada por tomadores de decisiones tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, los pagadores del gasto en salud y por quienes generan políticas en salud.

FINANCIACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El desarrollo de la presente guía fue financiado por la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES

La guía hará referencia al tratamiento médico y a la vigilancia endoscópica de la CU. No se abordarán los aspectos relacionados con el pronóstico o la rehabilitación de los pacientes con CU.

METODOLOGÍA

La presente guía siguió los métodos de desarrollo rápido de guías GRADE propuestos por la Organización Panamericana de la Salud: *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas* (22).

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

El grupo desarrollador de la guía (GDG) contó con la participación de expertos gastroenterólogos, coloproctólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos generales y pacientes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los miembros del GDG, del panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa, firmaron un formato de conflicto de interés. Se realizó un análisis de los conflictos y se tomó una decisión de partici-

pación completa, parcial o exclusión en el desarrollo de la guía. El análisis se encuentra en el **Anexo 1**.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Se declara que la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) no influyó el contenido de la guía.

DECISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN

La Asociación Colombiana de Gastroenterología, Cochrane STI y la Universidad Nacional de Colombia desarrollaron en el año 2015 la *Guía basada en la evidencia para el manejo de colitis ulcerativa en pacientes adultos*. El GDG decidió mediante consenso que las recomendaciones de diagnóstico y abordaje quirúrgico de la guía de colitis de 2015 se encuentran vigentes y no necesitan ser actualizadas. Por lo tanto, se actualizaron 3 preguntas:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas para inducir y mantener la remisión en pacientes adultos con CU?
- ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la terapia biológica para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a grave?
- ¿Cuál es la eficacia de la tamización y la vigilancia endoscópica de cáncer colorrectal en pacientes adultos con CU?

ACTUALIZACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El GDG formuló las preguntas que debían actualizarse en formato PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). Las preguntas PICO se encuentran en el **Anexo 2**. El GDG realizó un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de identificar aquellos que resultan claves y que deben ser incluidos. Se identificaron y priorizaron aquellos desenlaces clínicos de seguridad, efectividad, calidad de vida y todo aquel importante para los pacientes. Cada desenlace fue clasificado como *crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes*, con base en una escala de 9 unidades propuesta por el grupo GRADE (23). Posteriormente, se procedió a buscar la evidencia de bases de datos y a diligenciar esta plantilla.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

El primer paso desarrollado fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Pubmed, Econlit, EMBASE, LILACS, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), Center for Reviews and Dissemination (CRD), que incluye las bases

de datos de Health Technology Assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED).

El especialista de la información del Grupo Cochrane STI, con apoyo del GDG, desarrolló y corrió las estrategias de búsqueda. Las estrategias fueron elaboradas para cada pregunta por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas, que funcionaron como sustrato para la selección de los términos Mesh y las palabras clave. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. Las estrategias de búsqueda se encuentran disponibles en el **Anexo 3** del presente documento, junto con el diagrama PRISMA de selección de la evidencia. La búsqueda se desarrolló hasta julio de 2020.

CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR 2 (24). Cada revisión sistemática fue evaluada con respecto a su contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica que deberían ser incluidas al interior de la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios utilizando la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (25). Si no se encontraba evidencia, se procedió a la identificación de guías de consenso. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia, con ayuda del portal <https://grade.pro.org> y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE. Los perfiles de evidencia GRADE se encuentran en el **Anexo 4**.

Para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles: *alta, moderada, baja y muy baja*. Véase la sección *Cómo usar esta guía* para más información.

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos. Primero, el GDG elaboró las recomendaciones preliminares considerando el balance riesgo-beneficio, las preferencias de los pacientes y el contexto de implementación. Segundo, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de sociedades científicas, entes gubernamentales y pacientes, quienes contribuyeron a definir la fuerza de las recomendaciones.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: *fuerte y condicional*. Una vez se contempló el balance riesgo-beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto, se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

| Fuerza de la recomendación | Significado |
|-----------------------------|---|
| Fuerte a favor | Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo |
| Condiciona a favor | Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo |
| Condiciona en contra | Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo |
| Fuerte en contra | Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo |

Finalmente, se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes. El grado de recomendación y cada recomendación fueron votadas a través de una votación electrónica. Si en la primera ronda no se logró obtener la mayoría de los votos (mayor del 70%), se procedió a otra ronda. En la reunión del panel de expertos, se obtuvo mayoría en todas las votaciones en la primera ronda.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

A partir de la síntesis de evidencia, de las reuniones del GDG y del panel de expertos, se identificaron aspectos relevantes del contexto de implementación de las recomendaciones, los cuales ayudaron al proceso de generación de las recomendaciones considerando su aplicabilidad. Adicionalmente, se crearon las matrices de juicio de valor para cada grupo de recomendaciones, que contienen las apreciaciones sobre el impacto del problema, los efectos deseables, los efectos no deseados, la confianza en la evidencia, la consistencia de la evidencia, el balance de los efectos, los recursos requeridos, la calidad global de la evidencia y la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación.

INCORPORACIÓN DE LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

La presente guía incluyó valores y preferencias de los pacientes provenientes de la literatura y de los aportes de un representante de pacientes al panel de expertos.

INCORPORACIÓN DE COSTOS Y ACCESO

En la presente guía se consideraron aspectos globales de costos y acceso en áreas remotas a los servicios de salud,

con el fin de formular recomendaciones implementables en el contexto colombiano.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Esta guía se actualizará en 3 años siguiendo la metodología utilizada en esta actualización.

PREGUNTAS CLÍNICAS

¿CUÁL ES LA ESCALA MÁS ÚTIL PARA ESTABLECER LA ACTIVIDAD DE COLITIS ULCERATIVA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS?

Se identificó una guía de práctica clínica para el manejo de CU (AGREE II 12/23), desarrollada por el Colegio Americano de Gastroenterología en el año 2019, la cual recomienda una escala de actividad con nuevas definiciones de CU activa, moderada/grave, en remisión y fulminante. Adicionalmente, incorpora desenlaces reportados por los pacientes y resultados endoscópicos y de laboratorio. Esto se determinó mediante el índice de actividad de CU (16).

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia es muy baja con limitaciones por alto riesgo de sesgos y que proviene de consenso de expertos. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos considera que la escala es útil, dado que incluye pruebas de laboratorio que se realizan de rutina para el diagnóstico de CU y permite establecer la gravedad de una manera más eficaz, lo cual permite proveer el tratamiento adecuado. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben tener una interacción constante con el médico tratante y recibir explicación de cómo se realiza el diagnóstico (26). |
| Costos (asignación de recursos) | Las pruebas incluidas en la escala se encuentran cubiertas por el sistema de salud y el plan de beneficios. |
| Aceptabilidad y viabilidad | La medición de la cicatrización de la mucosa como mejoría clínica de la CU, al ser medida con la nueva escala, requiere endoscopias adicionales al manejo usual, lo que puede dificultarse para algunos pacientes. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 1 | Se recomienda que la actividad de colitis ulcerativa se determine mediante la utilización del índice de actividad de colitis ulcerativa desarrollado por el Colegio Americano de Gastroenterología. Calidad de evidencia muy baja ⊕⊕⊕⊕ (opinión de expertos) |

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA INDUCIR Y MANTENER LA REMISIÓN DE LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON COLITIS ULCERATIVA, DE ACUERDO CON SU EXTENSIÓN Y GRAVEDAD?

Aspectos generales del tratamiento

Una revisión sistemática de la literatura (AMSTAR 2: críticamente baja calidad) evaluó los desenlaces clínicos a largo plazo asociados a la curación de la mucosa en pacientes con CU activa. Los autores incluyeron los estudios de pacientes con CU activa sin colectomía previa sin remisión clínica o endoscópica al inicio del tratamiento. Para la calificación del estado de curación de la mucosa, se incluyeron estudios que hubieran realizado al menos una evaluación endoscópica luego del inicio del tratamiento, entre 1 y 6 meses. Como desenlaces clínicos a largo plazo, los autores consideraron la remisión clínica a largo plazo, definida como la presencia de remisión clínica mayor o igual a 52 semanas y al menos 6 meses de remisión a partir de la primera evaluación endoscópica realizada en el seguimiento. La revisión estableció como desenlaces secundarios la tasa libre de colectomía, la frecuencia de curación de la mucosa y el tiempo libre de corticosteroides por al menos 52 semanas y al menos 6 meses posterior al primer seguimiento endoscópico. El rango de seguimiento estuvo entre 12 y 56,4 meses.

La revisión recuperó 11 estudios de cohorte prospectiva y dos ensayos clínicos con análisis *post hoc* para un total de 2073 pacientes con CU moderada a grave, quienes recibieron tratamientos no biológicos (prednisolona, inmunosupresores, antibióticos y leucocitoféresis) y tratamiento biológico (infliximab: seis estudios; adalimumab: un estudio). Se encontró que la obtención de la curación mucosa se asoció a una mayor remisión clínica a largo plazo (OR: 4,5; IC 95%: 2,12-9,52; 11 estudios, 1381 pacientes) una mejor tasa libre de colectomía (OR: 4,15; IC 95%: 2,53-6,81; ocho estudios, 1480 pacientes), una mejor persistencia de curación de la mucosa (OR: 8,4; IC 95%: 3,13-22,53; seis estudios, 823 pacientes), sin presentar diferencias en la frecuencia en el tiempo libre de corticosteroides (OR: 9,7; IC 95%: 0,94-99,67; tres estudios, 576 pacientes) (27).

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|--|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia es muy baja, con limitaciones por inconsistencia y alta sospecha de sesgo de publicación. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos considera que la remisión clínica y la cicatrización mucosa son los objetivos terapéuticos buscados en los pacientes colombianos con CU, dado que permiten con mayor certeza conocer la eficacia del tratamiento. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben tener una interacción constante con el médico tratante y recibir explicación de cómo se realiza el tratamiento, así como considerar los efectos a largo plazo (26). |
| Costos (asignación de recursos) | La medición de la cicatrización de la mucosa como desenlace requiere endoscopias adicionales al manejo usual, lo cual puede aumentar los costos. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel expresó que considera que la mayoría de los clínicos están de acuerdo con los desenlaces que deben buscarse en los pacientes y que están en línea con los organismos internacionales. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------------------------|-----|---|
| Objetivos del tratamiento | | |
| Fuerte a favor | 2 | Se recomienda que el objetivo del tratamiento sea la remisión clínica y la cicatrización mucosa (remisión profunda y sostenida); esta última se asocia a una menor tasa de colectomía y menor riesgo de displasia y cáncer colorrectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | La selección del tratamiento de colitis ulcerativa debe estar basada en la extensión, la gravedad y de acuerdo con el pronóstico individual de cada paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Se consideran factores de mal pronóstico en colitis ulcerativa, para ayudar a orientar el tratamiento, los pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • edad <30 años; • compromiso endoscópico grave; • colitis extensa; • hospitalización por actividad de colitis; • PCR elevada; • albúmina baja; • uso de esteroides al inicio de la enfermedad; • colangitis esclerosante asociada; • infección por <i>Clostridium</i>/citomegalovirus |

Terapias en pacientes con colitis ulcerativa activa

Terapias para inducción de la remisión (actualizado de la guía de CU 2015)

Aminosalicilatos tópicos vs. placebo

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE, puntaje AMSTAR 2 de baja calidad, evaluó la seguridad y la efectividad de los aminosalicilatos tópicos *versus* placebo para la inducción de la remisión en los pacientes con proctitis y CU de leve a moderada, actividad con extensión al recto hasta los 20 cm del reborde anal y en colon hasta el ángulo esplénico. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de mejoría sintomática, la proporción de pacientes con mejoría endoscópica (con criterio Baron), la frecuencia de mejoría endoscópica y clínica y la aparición de eventos adversos serios y no serios derivados de la terapia (eritema facial o fiebre leve, entre otros). Se recuperaron 7 ensayos clínicos controlados para un total de 476 participantes, en donde se evaluó la intervención de interés con un seguimiento de 0 a 6 semanas. Comparado con el grupo placebo, los pacientes asignados al grupo de aminosalicilatos tópicos alcanzaron una mayor frecuencia de inducción de la remisión clínica de 0 a 2 semanas (razón de riesgo [RR]: 3,84; IC 95%: 2,05-7,19), remisión endoscópica de 0 a 2 semanas (RR: 7,54; IC 95%: 2,08-27,36), remisión clínica y endoscópica de 2 a 4 semanas (RR: 10,27; IC 95%: 0,62-169,16) y remisión clínica y endoscópica de 4 semanas a 6 semanas (RR: 10,21; IC 95%: 1,52-68,49). El uso de esta intervención tampoco incrementó la frecuencia de eventos adversos (RR: 0,29; IC 95%: 0,04-2,14) o de eventos adversos serios durante la terapia (RR: 0,26; IC 95%: 0,03-2,29), ni redujo la frecuencia de cuidado intrahospitalario durante el tratamiento por deterioro clínico (RR: 0,26; IC 95%: 0,03-2,29). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión y el riesgo de sesgo (28).

Aminosalicilatos supositorios vs. enema líquido

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE, puntaje AMSTAR 2 de baja calidad, evaluó la seguridad y la efectividad del uso de aminosalicilatos en supositorios *versus* enema líquido para la inducción de remisión en pacientes con proctitis ulcerativa de actividad leve a moderada, con extensión hasta los 20 cm del reborde anal. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica y endoscópica de 0 a 2 y de 2 a 4 semanas. Se recuperó 1 ensayo clínico controlado para un total de 39 participantes, en donde se evaluó la intervención de interés con un seguimiento de 0 a 4 semanas. Comparado con el enema líquido, el tratamiento con supositorios de aminosali-

cilatos no se asoció a una mayor o menor frecuencia de remisión clínica de 0 a 2 semanas (RR: 1,18; IC 95%: 0,58-2,42) o de 2 a 4 semanas (RR: 0,99; IC 95%: 0,72-1,36). El uso de enemas tampoco incrementó la frecuencia de remisión endoscópica de 0 a 2 semanas (RR: 1,58; IC 95%: 0,7-3,59) ni de 2 a 4 semanas (RR: 1,13; IC 95%: 0,75-1,72) cuando se comparó con la presentación en supositorios. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la precisión y el riesgo de sesgos (28).

Aminosalicilatos tópicos una vez vs. dos veces al día

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE, puntaje AMSTAR 2 de baja calidad, evaluó la seguridad y la efectividad del uso de aminosalicilatos tópicos una vez *versus* dos veces al día para el tratamiento de los pacientes con CU de leve a moderada, con extensión desde los 20 cm del reborde anal hasta el ángulo esplénico del colon. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica (definida como DAI <3) y la proporción de eventos adversos durante el seguimiento. Se recuperaron 12 ensayos clínicos controlados para un total de 2143 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 2 a 8 semanas. La administración de aminosalicilatos tópicos dos veces al día no incrementó la frecuencia de pacientes que experimentaron remisión clínica de 2 a 4 semanas (RR: 0,94; IC 95%: 0,62-1,41), ni de 4 a 6 semanas (RR: 1,08; IC 95%: 0,85-1,36), pero tampoco se asoció a una mayor o menor frecuencia de eventos adversos derivados de la terapia (RR: 0,96; IC 95%: 0,67-1,38). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la precisión y el riesgo de sesgos (28).

Aminosalicilatos tópicos vs. orales

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, comparó la seguridad y la efectividad de los aminosalicilatos tópicos y orales para el tratamiento de los pacientes con proctitis y CU de leve a moderada con extensión desde el recto hasta los 15 cm del reborde anal y en colon sigmoides hasta 50 cm del reborde anal. Los desenlaces evaluados fueron remisión, prevención de recaídas y eventos adversos relacionados con la terapia. Se recuperaron 12 ensayos clínicos controlados para un total de 322 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 3 semanas a 24 meses. Cuando se comparó la administración de aminosalicilatos tópicos con la terapia oral, los pacientes asignados al brazo de tratamiento tópico no experimentaron una mayor o menor frecuencia de remisión clínica de 4 a 8 semanas (RR: 0,82; IC 95%: 0,52-1,28), pero sí una menor frecuencia de recaídas con la terapia tópica sobre la oral de 6 a 24 meses (RR: 0,64; IC 95%: 0,43-0,95). No hubo diferencias

estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de eventos adversos (RR: 0,61; IC 95%: 0,24-1,52) entre los grupos. La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgo, la aplicabilidad, la precisión y la consistencia de los resultados (29).

Aminosalicilatos orales vs. aminosalicilatos orales más tópicos

Una revisión sistemática con puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, comparó la seguridad y la efectividad de la administración de aminosalicilatos orales frente al uso de aminosalicilatos orales y tópicos para el tratamiento de los pacientes con CU de leve a moderada, con extensión desde proctitis hasta pancolitis. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica (definido por la resolución de la rectorragia, EAI [*endoscopic activity index*] menor de 4) y la frecuencia de recaídas. Se recuperaron 12 ensayos clínicos controlados para un total de 322 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 3 semanas a 24 meses. Comparado con la monoterapia, el tratamiento con aminosalicilatos en terapia combinada se asoció a un aumento en la frecuencia de remisión clínica (RR: 0,65; IC 95%: 0,47-0,91), sin que esto se viera reflejado en una menor frecuencia de recaídas (RR: 0,48; IC 95%: 0,17-1,38) o de eventos adversos derivados de la intervención (RR: 0,77; IC 95%: 0,55-1,19). La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la precisión, la consistencia y el riesgo de sesgos (30).

Efectividad y seguridad de 5-ASA oral para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática con puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de 5-ASA para la inducción de la remisión en pacientes con CU. Los pacientes incluidos fueron pacientes adultos con diagnóstico de CU leve a moderada, definida bajo los criterios de Truelove de 1955. Como comparaciones, los autores incluyeron el uso de 5-ASA *versus* placebo, sulfasalazina u otras formulaciones de 5-ASA, dentro de las cuales se incluyeron los esquemas de dosis (una dosis diaria *versus* dos o tres dosis al día) y los productos comerciales Asacol, Claversal, Salofak y Pentasa. Como desenlaces de efectividad, la revisión incluyó el porcentaje de pacientes que no obtuvieron remisión clínica o global de acuerdo con los criterios definidos por los autores de los estudios primarios, la mejoría clínica, la remisión o mejoría endoscópica y la falla a la adherencia al tratamiento; los desenlaces de seguridad evaluados fueron la ocurrencia de al menos un evento adverso, el porcentaje de abandono del tratamiento por eventos adversos y las pérdidas al seguimiento.

La revisión recuperó 53 estudios. Para la comparación de 5-ASA contra placebo, los autores encontraron que el

uso de 5-ASA tuvo una menor frecuencia de fallos en la inducción de la remisión clínica o global (11 estudios, 2387 pacientes; RR: 0,86%; IC 95%: 0,82-0,89), menor frecuencia de fallos en la inducción de la mejoría clínica (3 estudios, 231 pacientes; RR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,97), menor frecuencia de fallos en la inducción de la remisión endoscópica (4 estudios, 1154 pacientes; RR: 0,77; IC 95%: 0,77; 0,67-0,89), menor frecuencia de fallos en la inducción de mejoría endoscópica (4 estudios, 416 pacientes; RR: 0,71; IC 95%: 0,59-0,86) y una menor frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (13 estudios, 2372 pacientes; RR: 0,72; IC 95%: 0,54-0,97), sin encontrar diferencias entre las comparaciones en frecuencias de eventos adversos.

Por otro lado, para la comparación de 5-ASA *versus* sulfasalazina, la revisión reportó diferencias a favor del uso de 5-ASA en el porcentaje de abandono de tratamiento por eventos adversos (RR: 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; 10 estudios, 640 pacientes) y la frecuencia de eventos adversos (RR: 0,48; IC 95%: 0,36-0,63; 12 estudios, 909 pacientes), sin encontrar diferencias entre las intervenciones en la reducción del fallo en la inducción de la remisión o mejoría clínica, la inducción de la remisión o mejoría endoscópica y la inducción de la remisión general.

Finalmente, al comparar entre el uso de mesalazina en dosis única mediante los productos MMX (liberación prolongada por más tiempo), Salofalk (liberación dependiente de pH) y Pentasa (liberación controlada) contra la administración de dos o tres veces por semana, los autores de la revisión no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del fallo a la inducción de la remisión o mejoría clínica o endoscópica, ni en la frecuencia de eventos adversos o el porcentaje de abandono del tratamiento por eventos adversos. De la misma manera, al comparar las diferentes presentaciones del medicamento, la revisión no encontró diferencias ni en la inducción de la respuesta o la remisión clínica o endoscópica ni en el porcentaje de eventos adversos (31).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión.

Evidencia clínica: corticoides orales vs. placebo (tomada de la Guía de CU 2015)

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, evaluó la efectividad del uso de glucocorticoides administrados por vía oral o parenteral (hidrocortisona, cortisona, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, betametasona, beclometasona o fluticasona) para la inducción de la remisión en los pacientes con CU activa con diferentes rangos de extensión de la enfermedad. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de no remisión clínica y endoscópica, definida como la

presencia de dos o menos deposiciones al día sin sangre, la ausencia de fiebre o taquicardia, el reporte de valores de hemoglobina y velocidad de sedimentación globular normal (o en mejoría) y la ganancia de peso. Se recuperaron 5 ensayos clínicos controlados para un total de 445 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 3 a 8 semanas. Cuando se comparó con placebo, la administración de glucocorticoides disminuyó la proporción de pacientes que no alcanzaron la remisión clínica (RR: 0,65; IC 95%: 0,45-0,93) (32). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la inconsistencia y en la precisión.

Efectividad y seguridad de la budesonida para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, evaluó la efectividad y seguridad del uso de budesonida para la inducción de la remisión de pacientes con CU. La revisión incluyó pacientes con diagnóstico de CU cuya actividad hubiera sido medida con cualquier escala y usando la definición empleada por los autores de los estudios primarios. La comparación de interés consistió en el uso de budesonida en presentación estándar o en presentación de liberación prolongada (MMX) contra placebo, y los desenlaces de efectividad considerados fueron la remisión clínica según la definición empleada por los estudios primarios, la mejoría clínica, endoscópica o histológica, la curación endoscópica de la mucosa, los cambios en el puntaje de actividad usado por los estudios primarios, la calidad de vida, la necesidad de uso de corticoides intravenosos y la necesidad de cirugía. Como desenlace de seguridad, se consideró la frecuencia de eventos adversos. El rango de medición de los desenlaces estuvo entre 2 y 9 semanas.

Los autores encontraron 6 ensayos clínicos. Al comparar con placebo, se encontró que el uso de budesonida en 9 mg de liberación prolongada tuvo una mayor probabilidad de remisión clínica y endoscópica (RR: 2,25; IC 95%: 1,50-3,39, 3 estudios, 900 pacientes), mayor resolución de los síntomas (RR: 1,86; IC 95%: 1,25-2,77, 2 estudios, 442 pacientes), mayor mejoría (RR: 1,29; IC 95%: 1,01-1,66) y remisión endoscópica (RR: 1,56; IC 95%: 1,13-2,16), sin presentar diferencias en la frecuencia de eventos adversos o la probabilidad de mejoría clínica. Para la comparación de la dosis de budesonida de 6 mg *versus* placebo, la revisión encontró diferencias a favor de la budesonida en la mejoría de los síntomas (RR: 1,56; IC 95%: 1,04-2,35, 2 estudios, 440 pacientes), sin encontrar diferencias en la remisión o mejoría endoscópica, la frecuencia de eventos adversos o eventos adversos serios y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

De manera complementaria, la revisión realizó análisis adicionales incluyendo las comparaciones de budesonida

estándar contra prednisolona, en donde no encontró diferencias en la mejoría clínica o remisión endoscópica, la remisión histológica, la frecuencia de eventos adversos o la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos. También comparó budesonida convencional *versus* mesalazina, en donde se encontró una mayor frecuencia de remisión en el grupo que recibió mesalazina (RR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,91), sin encontrar diferencias en la remisión o mejoría endoscópica, la remisión histológica, la frecuencia de eventos adversos o el abandono del tratamiento por eventos adversos. Finalmente, para la comparación de budesonida de liberación prolongada frente a Entocort EC, los autores no encontraron diferencias entre los medicamentos en la obtención de la remisión o mejoría clínica o endoscópica, la remisión histológica, la mejoría de los síntomas o la frecuencia de eventos adversos serios (33). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la consistencia y la precisión.

Evidencia clínica: azatioprina vs. placebo (tomada de la guía de CU 2015)

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE puntaje AMSTAR 9/11 evaluó la seguridad y la efectividad de la azatioprina para inducir la remisión en los pacientes con CU de actividad leve a moderada. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica, definida con la escala de Truelove y Witts, y la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión endoscópica. Se recuperó un ensayo clínico controlado para un total de 80 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un seguimiento de 2 a 4 semanas. Cuando se comparó frente al grupo asignado a recibir placebo, el tratamiento con azatioprina no incrementó la frecuencia de remisión clínica (RR: 1,15; IC 95%: 0,87-1,51) o endoscópica (RR: 1,67; IC 95%: 0,83-3,36), ambos evaluados de 2 a 4 semanas (28). La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la precisión, la consistencia y el riesgo de sesgo.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia de forma global es muy baja, con limitaciones en la consistencia, la precisión y el riesgo de sesgo. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos consideró para cada una de las alternativas terapéutica disponibles para inducir la remisión en los pacientes la evidencia de eficacia y de eventos adversos, con el fin de recomendar las opciones más seguras. |

| | |
|--|---|
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia, la frecuencia y la ruta de administración (26). El paciente invitado al panel de expertos mencionó la importancia de seleccionar una alternativa que sea rápida en lograr el alivio de los síntomas y mejorar la calidad de vida. |
| Costos (asignación de recursos) | Todas las alternativas propuestas se encuentran en el plan de beneficios del país. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel considera que las alternativas propuestas para reducir la admisión serán aceptadas por los diferentes actores del sistema de salud. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|---|
| Inducción de remisión | | |
| Fuerte a favor | 3 | Se recomienda el uso de mesalazina como primera elección para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada en dosis estándar (2 a 3 g/d). Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕○ |
| Fuerte a favor | 4 | En pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada izquierda o extensa se recomienda la combinación de mesalazina tópica y oral para la inducción de la remisión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 5 | En pacientes con proctitis ulcerativa se recomienda el manejo con ASA tópico rectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 6 | Se recomienda el uso de glucocorticoides como terapia de primera línea para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa activa moderada a grave de cualquier extensión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 7 | Se recomienda el uso de budesonida MMX o prednisona oral para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa con actividad leve a moderada, que no respondan a las dosis apropiadas de 5-ASA oral más 5-ASA tópico. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | √ | La dosis sugerida de inducción de budesonida MMX es de 9 mg/d por 8 semanas. |
| Fuerte en contra | 8 | No se recomienda el uso de azatioprina para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

Terapias para el mantenimiento de la remisión

Efectividad y seguridad de azatioprina y 6-mercaptopurina para el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina vía oral en pacientes con CU en remisión. La población incluida fue pacientes con CU en remisión, la cual fue definida por los autores de la revisión como la presencia de síntomas leves o ausentes con suspensión completa del tratamiento con corticosteroides y con evidencia endoscópica de inflamación de la mucosa ausente o grado 1. Como intervenciones, la revisión incluyó los estudios que hayan evaluado el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina oral, y las comparaciones halladas fueron azatioprina *versus* placebo, 6-mercaptopurina *versus* 5-ASA, azatioprina *versus* sulfasalazina, 6-mercaptopurina *versus* metotrexato y azatioprina *versus* ciclosporina. Los desenlaces de efectividad considerados por la revisión fueron el fallo en el mantenimiento de la remisión clínica o endoscópica a los 12 meses, definida como la presencia de recaída del cuadro o del abandono del estudio. Como desenlaces de seguridad, la revisión evaluó la frecuencia de eventos adversos y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

La revisión incluyó siete ensayos clínicos. En cuanto a los estudios que evaluaron la azatioprina, se encontró que, frente a la sulfasalazina, no hubo diferencias en la frecuencia de los pacientes que no lograron mantener la remisión ni en la frecuencia de eventos adversos (1 estudio, 25 pacientes). Igualmente, en la comparación contra ciclosporina, no se encontraron diferencias ni en el mantenimiento de la remisión, el abandono del tratamiento por eventos adversos o la ocurrencia de cualquier evento adverso (1 estudio, 16 pacientes). En la comparación de azatioprina frente a placebo, la revisión reportó diferencias a favor de la azatioprina para mantener la remisión (RR de fallo en el mantenimiento de la remisión: 0,68; IC 95%: 0,54-0,86; 4 estudios, 232 pacientes), sin encontrar diferencias en la frecuencia de eventos adversos o el abandono del tratamiento por eventos adversos. En lo que respecta a las comparaciones que incluyeron 6-mercaptopurina, se encontró que, al compararla con 5-ASA, esta presentó una menor frecuencia de fallos en el mantenimiento de la remisión (RR: 0,53; IC 95%: 0,31-0,9; 1 estudio, 22 pacientes), sin encontrar diferencias en la frecuencia de eventos adversos o el abandono del tratamiento por eventos adversos. De manera similar, al compararse contra metotrexato, 6-mercaptopurina tuvo un

mejor mantenimiento de la remisión (RR de fallo en el mantenimiento de la remisión: 0,55; IC 95%: 0,31-0,95; 1 estudio, 26 pacientes) sin encontrar diferencias en la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (34). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la consistencia y la precisión de los resultados.

Efectividad y seguridad del uso de probióticos en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la eficacia y la seguridad del uso de probióticos, fructanos, prebióticos tipo inulina y simbióticos para la inducción o la remisión de la actividad en pacientes con CU. La población incluida fue adultos y niños con CU activa o inactiva, sin realizar otra especificación. Como intervenciones, se consideró el uso de probióticos, prebióticos (definidos como un sustrato que se usa de forma selectiva por los microorganismos huéspedes para obtener un beneficio en salud) y simbióticos, los cuales fueron definidos como compuestos que contienen la combinación de probióticos y prebióticos. El desenlace de eficacia de interés considerado fue la remisión de la enfermedad, sin otra especificación. Los comparadores no fueron reportados de forma explícita por los autores.

La revisión incluyó 18 estudios con un total de 1491 pacientes, de los cuales, 16 evaluaron la efectividad del uso de probióticos, 1 evaluó la efectividad del uso de prebiótico y 1 evaluó la efectividad del uso de simbióticos. Para el uso de probióticos *versus* control no especificado en pacientes con CU activa no se encontraron diferencias en la frecuencia de remisión al evaluarse con las escalas propuestas por los estudios primarios (RR: 1,46; IC 95%: 0,94-2,27), ni en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU inactiva (RR: 1,38; IC 95%: 0,86-2,21). De manera complementaria, los autores realizaron un análisis de subgrupos para evaluar la frecuencia de remisión de acuerdo con el microorganismo incluido en el producto y encontraron que el uso de la cepa VSL#3 presentó una mayor frecuencia de remisión (IC 95%: 1,99; 1,25-3,15), como terapia adjunta a otros tratamientos en CU activa leve a moderada. No se encontraron diferencias en la remisión en los probióticos que incluían bifidobacterias, otras no bifidobacterias y mutaflo. La revisión no brindó información sobre la eficacia de prebióticos o simbióticos, ni consideró la evaluación de eventos adversos (35).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia de forma global es muy baja por el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión. |
| Balace entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos consideró para cada una de las alternativas terapéuticas disponibles para mantener la remisión en los pacientes la evidencia de eficacia y de eventos adversos. Se recomienda vigilar a los pacientes por eventos adversos como azoospermia y linfoma. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia, la frecuencia y la ruta de administración (26). El paciente invitado al panel de expertos mencionó la importancia de seleccionar una alternativa que sea rápida en lograr el alivio de los síntomas y mejorar la calidad de vida. |
| Costos (asignación de recursos) | Todas las alternativas propuestas se encuentran en el plan de beneficios del país. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel considera que se presentarán algunas dificultades en el acceso a 6-mercaptopurina por su costo elevado y baja disponibilidad en ciertas áreas. Los probióticos no fueron recomendados dada su evidencia de no efecto en el mantenimiento de la remisión. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|-------------------------------------|-----|---|
| Mantenimiento de la remisión | | |
| Fuerte a favor | 9 | Se recomienda el uso de inmunosupresores tiopurínicos para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa dependiente de esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 10 | Se recomienda el uso de 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa que presentan intolerancia a la administración de azatioprina. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Condiciona a favor | 11 | Se sugiere el uso de VSL#3 (probiótico) para inducir la remisión en los pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada, como terapia adjunta al tratamiento con 5-ASA y esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | 12 | No se recomienda el uso de probióticos como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

Efectividad y seguridad del uso de tofacitinib vs. biológicos para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. Resultados de un metaanálisis en red

Una revisión sistemática con metaanálisis en red y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de tofacitinib *versus* placebo o medicamentos biológicos en pacientes con CU y actividad moderada a grave. Los pacientes incluidos fueron pacientes con diagnóstico de CU moderada a grave, definida como la presencia de un puntaje de 6 a 12 puntos medido con la escala de la Clínica Mayo y un puntaje del dominio endoscópico de 2 o 3, sin otra especificación clínica realizada por los autores. Las intervenciones consideradas fueron tofacitinib, adalimumab, golimumab, infliximab y vedolizumab. Los desenlaces de efectividad considerados fueron respuesta clínica, remisión clínica y estado de curación de la mucosa al final de la inducción y al finalizar la fase de mantenimiento; la respuesta clínica fue definida como: a) un descenso de 3 puntos en la escala usada (Clínica Mayo) y un descenso de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o un puntaje absoluto en este dominio de 0 o 1; la remisión clínica fue definida como la obtención de un puntaje de 2 puntos o menos evaluados con la escala de la Clínica Mayo y que ningún dominio excediera la calificación de 1 punto; la curación de la mucosa fue medida con el dominio endoscópico de la escala, y se definió curación si el puntaje fue 0 o 1. Como desenlaces de seguridad, la revisión consideró la frecuencia de cualquier evento adverso y la frecuencia de eventos adversos serios. El rango de seguimiento de los desenlaces fue entre 6 y 54 semanas.

La revisión recuperó 19 ensayos clínicos. En las comparaciones directas se encontró que todas las intervenciones consideradas presentaron una mayor respuesta clínica y remisión clínica en comparación contra placebo. Para tofacitinib, los autores reportaron una frecuencia de respuesta clínica 2,42 veces mayor que placebo (IC 95%: 1,61-3,63; 2 estudios, 577 pacientes), una remisión clínica 2,47 veces mayor que placebo (IC 95%: 1,41-4,34; 3 estudios, 577 pacientes) y una mayor frecuencia de curación de la mucosa (RR: 2,06; IC 95%: 1,25-3,39; 2 estudios, 521 pacientes). En el análisis de comparaciones indirectas entre las intervenciones, no se encontraron diferencias en la frecuencia de respuesta clínica o remisión clínica entre tofacitinib y alguno de los medicamentos biológicos incluidos.

En cuanto a la frecuencia de eventos adversos, en las comparaciones directas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos serios entre Tofacitinib y placebo (RR: 0,69; IC 95%: 0,43-1,09; 4 estudios, 1812 pacientes) y tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de

cualquier evento adverso y eventos adversos serios en el análisis de las comparaciones indirectas.

Finalmente, en la evaluación de la probabilidad de ser el mejor tratamiento, infliximab tuvo la mayor probabilidad de serlo en los desenlaces de respuesta clínica (60%) y curación de la mucosa (51,4%), mientras que tofacitinib tuvo una probabilidad de ser el mejor del 3,7% en curación de la mucosa (tercer lugar), 3% en remisión clínica (cuarto lugar) y 5,2% en curación de la mucosa (tercer lugar). En relación con los eventos adversos, vedolizumab presentó menor probabilidad de eventos adversos (40,2%) y eventos adversos serios (87,7%) comparado con los otros medicamentos. Tofacitinib tuvo una probabilidad del 35,6% de ser el más seguro para eventos adversos (segundo lugar) y del 6,5% de ser el más seguro para eventos adversos serios (segundo lugar) (36). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la evidencia directa, la precisión y la sospecha de sesgo de publicación.

Por otro lado, una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la eficacia y la seguridad del uso de tofacitinib para la inducción de remisión en pacientes con CU moderada a grave definida de acuerdo con los criterios establecidos en los estudios primarios. Como comparaciones, la revisión consideró el uso de tofacitinib *versus* placebo. Como desenlaces de eficacia, la revisión consideró la remisión o respuesta clínica, la cicatrización de la mucosa, la remisión endoscópica o de los síntomas y la calidad de vida, las cuales fueron definidas de la misma manera que la establecida por los autores de los estudios primarios. Como desenlaces de seguridad, la revisión evaluó la frecuencia de eventos adversos, eventos adversos serios e infecciones serias.

La revisión incluyó tres estudios con un total de 1220 pacientes. Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del uso de tofacitinib en los desenlaces de remisión clínica (OR: 3,84; IC 95%: 2,29-6,44), respuesta clínica (OR: 2,95; IC 95%: 2,21-3,95), remisión endoscópica (OR: 5,65; IC 95%: 2,25-14,17), remisión de los síntomas (OR: 2,85; IC 95%: 1,46-5,54), curación de la mucosa (OR: 2,7; IC 95%: 1,81-4,03) y cambios en el puntaje de calidad de vida tanto con la escala IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) (diferencia de medias [DM]: 13,3; IC 95%: 9,7-16,91) como con la escala SF-36 en el dominio físico (DM: 3,45; IC 95%: 2,44-4,45) y el dominio mental (DM: 3,94; IC 95%: 2,69-5,19), aunque los pacientes que recibieron tofacitinib presentaron una mayor frecuencia de infecciones (OR: 1,51; IC 95%: 1,05-2,19). La revisión no encontró diferencias entre las comparaciones para la frecuencia de eventos adversos (OR: 0,93; IC 95%: 0,68-1,28) eventos adversos serios (OR: 0,63; IC 95%: 0,34-1,15), la frecuencia de abandono

del tratamiento por eventos adversos (OR: 0,94; IC 95%: 0,34-2,6) o la frecuencia de infecciones serias (OR: 3,17; IC 95%: 0,56-17,94) (37).

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia de forma global es muy baja por el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos consideró la eficacia de tofacitinib y los eventos adversos reportados. Dado que es un medicamento reciente, aún no se conocen los eventos adversos a largo plazo, por lo que los pacientes requieren monitorización. Adicionalmente, se consideró una alternativa para pacientes que no responden o son intolerantes a antifactor de necrosis tumoral (anti-FNT). |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia, la frecuencia y la ruta de administración (Bewer, 2013). El panel considera que los pacientes lo preferirían porque se administran por vía oral. |
| Costos (asignación de recursos) | El panel considera que los costos pueden ser los mismos que con terapia biológica. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel considera que, al ser un medicamento por vía oral, puede ser más fácil su administración en pacientes que se encuentran fuera de las ciudades principales, debido a que no requiere aplicación en centros de infusión. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|--|-----|--|
| Colitis ulcerativa moderada a grave | | |
| Condiciona a favor | 13 | Se sugiere el uso de tofacitinib para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave, no respondedores o intolerantes a anti-FNT. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | √ | Los pacientes con colitis ulcerativa que usan tofacitinib deben tener monitorización del perfil lipídico y recibir vacunación previa contra herpes zóster. |
| Punto de buena práctica | √ | Los pacientes refractarios al tratamiento o en quienes no sea posible obtener remisión deben ser remitidos a centros especializados en el manejo de pacientes con colitis ulcerativa. |

Punto de buena práctica √ En julio de 2019, la FDA recomendó utilizar tofacitinib con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso (mayores de 65 años, antecedente previo de trombosis, inmobilizados, trastornos de la coagulación, malignidad, infarto de miocardio, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, HDL <40 mg/dL, enfermedad coronaria, falla cardíaca, uso de anticonceptivos o terapia de remplazo hormonal), debido a que se encontró un riesgo incrementado de trombosis en un estudio en artritis reumatoide con la dosis de 10 mg cada 12 h. Por lo anterior, en pacientes con CU, el tratamiento de inducción con la dosis de 10 mg cada 12 h no debe darse por más de 16 semanas, y en caso de respuesta, continuar la dosis de mantenimiento de 5 mg cada 12 h. En caso de sospecha clínica de tromboembolismo venoso, debe suspenderse inmediatamente el tofacitinib.

Efectividad y seguridad del uso de cúrcuma en pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada

Una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la efectividad y la seguridad de la terapia con cúrcuma en pacientes con CU activa. Los pacientes incluidos fueron pacientes adultos con CU detectada por clínica y endoscopia, cuya actividad fuera definida como leve a moderada de acuerdo con la escala usada por los estudios primarios. La intervención de interés consistió en la terapia con cúrcuma por vía oral en adyuvancia y como comparadores consistieron en la administración de placebo o ningún tratamiento en adyuvancia. Los desenlaces de efectividad fueron la proporción de pacientes que hubieran alcanzado la remisión medida con las escalas CAI (*Colitis Activity Index*) SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*) y UCDAI (*Colitis Disease Activity Index*), el mantenimiento de la remisión, los cambios en los puntajes de actividad de la enfermedad, la remisión endoscópica (curación de la mucosa) y la respuesta clínica. Como desenlaces de seguridad, los autores consideraron la frecuencia de eventos adversos. El rango de seguimiento de los desenlaces fue entre 4 semanas y 12 meses.

La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos con un total de 241 participantes. Los autores no encontraron diferencias entre las comparaciones en la remisión clínica (OR: 4,33; IC 95%: 0,78-24) ni en la frecuencia de pacientes que presentaron cambios en el puntaje de actividad (cúrcuma, rango del 20% al 61%; placebo, rango del 12,5% al 36%) o curación mucosa (cúrcuma, rango del 22% al 34%; placebo, rango del 0% al 30%). En cuanto a los des-

enlaces de seguridad, no se encontraron diferencias en la interrupción del tratamiento (OR calculado con los datos reportados: 1,15; IC 95%: 0,41-3,21) o en la frecuencia de eventos adversos (38).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia, la precisión y el sesgo de publicación.

Efectividad y seguridad del cannabis en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de *cannabis* en pacientes con CU. Los pacientes incluidos fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CU activa o quiescente, definida por escala de la Clínica Mayo o DAI (*Disease Activity Index*). La intervención de interés fue el uso de *cannabis* o compuestos derivados de este en cualquier presentación y administración; como comparadores, los autores consideraron al placebo o cualquier terapia activa para el tratamiento de la CU. Los desenlaces de efectividad evaluados por la revisión fue la remisión clínica definida tal como fue catalogada por los estudios primarios, el mantenimiento de la remisión, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la respuesta histológica, la calidad de vida y la mejoría de los síntomas. Como desenlaces de seguridad, la revisión evaluó la frecuencia de eventos adversos, la frecuencia de eventos adversos serios y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

La revisión incluyó dos ensayos clínicos (92 pacientes), con un período de seguimiento de 10 semanas. La revisión detectó que los pacientes que usaron cannabinoides tuvieron una mayor frecuencia de eventos adversos (RR: 1,28; IC 95%: 1,05-1,56; 1 estudio, 60 pacientes), sin encontrar diferencias significativas en la remisión clínica (RR: 0,94; IC 95%: 0,39-2,25; 1 estudio, 60 pacientes), la respuesta clínica (RR: 1,37; IC 95%: 0,59-3,21; 1 estudio, 60 participantes), el control de los síntomas (DM en escala de dolor: 0,32; IC 95%: -0,51-1,15; DM sangrado rectal: -0,09; IC 95%: -0,47-0,29), la frecuencia de deposiciones (DM: 0; IC 95%: -0,35-0,35), la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,12; IC 95%: 0,01-2,11) o el abandono del tratamiento por eventos adversos (RR: 2,14; IC 95%: 0,83-5,51) (39).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión de los resultados.

| Dirección | n.º | Resumen |
|---|-----|---------|
| Colitis ulcerativa activa | | |
| No existe suficiente evidencia que permita recomendar o no el uso de la cúrcuma o del <i>cannabis</i> en pacientes con colitis ulcerativa activa. | | |

Efectividad y seguridad del trasplante de microbiota de materia fecal en pacientes con colitis ulcerativa activa

Una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la efectividad y la seguridad del trasplante de microbiota de materia fecal en pacientes con CU activa. Los pacientes incluidos fueron pacientes adultos con CU activa tanto clínica como endoscópica medida con la escala de la Clínica Mayo y la escala SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*). La intervención de interés fue el trasplante de microbiota de materia fecal en cualquier modalidad y los comparadores fueron el uso de placebo, definido como el excipiente del trasplante de materia fecal sin microbiota, o el trasplante autólogo de material fecal. Los desenlaces de efectividad considerados fueron la remisión clínica con remisión o respuesta endoscópica, la remisión clínica sola y la remisión endoscópica sola. Como desenlaces de seguridad, los autores consideraron la frecuencia de eventos adversos serios. El rango de seguimiento de los desenlaces fue entre 7 y 12 semanas. La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos con un total de 277 pacientes. Los autores encontraron que el trasplante de microbiota de materia fecal tiene una mejor remisión clínica sola (RR: 0,76; IC 95%: 0,62-0,93) y remisión clínica con respuesta endoscópica (RR: 0,8; IC 95%: 0,71-0,89), al compararse contra placebo. La revisión no encontró diferencias en la remisión endoscópica sola (RR: 0,85; IC 95%: 0,96-1,05) o en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 1,4; IC 95%: 0,55-3,58) (40).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y el sesgo de publicación.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia fue baja por las limitaciones en la precisión y el sesgo de publicación. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El balance riesgo-beneficio del trasplante de microbiota de material fecal es adecuado para ser recomendado. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia (Bewer, 2013). |
| Costos (asignación de recursos) | El panel considera que es una tecnología costosa para nuestro medio y no se encuentra en el plan de beneficios. |
| Aceptabilidad y viabilidad | Muy pocos centros en Colombia saben cómo realizar el trasplante de microbiota de material fecal, por lo que su implementación presenta desafíos. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------------------------|-----|--|
| Colitis ulcerativa activa | | |
| Condiciona a favor | 14 | Se sugiere el trasplante de microbiota de materia fecal para el tratamiento de la colitis ulcerativa moderada a grave refractaria a tratamiento médico. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | El trasplante de materia fecal debe hacerse en centros especializados con experiencia en este procedimiento. |

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA BIOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA MODERADA A GRAVE?

Evidencia clínica: eficacia/efectividad de agentes antagonistas del FNT- α e inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$ para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontró una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada (41), la cual evaluó la eficacia de las terapias biológicas (adalimumab, infliximab, golimumab y vedolizumab) en adultos con CU activa moderada a grave. Los desenlaces clínicos evaluados fueron respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa, tanto en inducción como en mantenimiento.

En tres estudios que involucraron a 741 pacientes, adalimumab en inducción demostró beneficios respecto a placebo para la respuesta clínica (OR: 1,89; IC 95%: 1,41-2,5), remisión clínica (OR: 1,82; IC 95%: 1,19-2,83) y curación de la mucosa (OR: 1,53; IC 95%: 1,14-2,07). La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos. Para terapia de mantenimiento proveniente de dos estudios con 260 pacientes, no se encontraron diferencias significativas para los desenlaces de respuesta clínica (OR: 1,33; IC 95%: 0,77-2,22) o curación de la mucosa (OR: 1,49; IC 95%: 0,95-2,39). Para la remisión clínica, el OR fue de 1,97 con un IC 95% de 1,13-3,5. La calidad de la evidencia fue de baja a muy baja por la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Para golimumab en inducción, se encontró un estudio comparado con placebo que incluyó a 309 pacientes. Este estudio demostró resultados favorables para golimumab para respuesta clínica (OR: 2,54; IC 95%: 1,79-3,70), remisión clínica (OR: 3,54; IC 95%: 2,00-6,56) y curación de la mucosa (OR: 1,91; IC 95%: 1,33-2,73). Para terapia de mantenimiento, golimumab fue superior a placebo en los desenlaces de respuesta clínica (OR: 2,27; IC 95%: 1,39-

3,60) y remisión clínica (OR: 1,79; IC 95%: 1,09-3,04). La calidad de la evidencia fue alta.

En relación con infliximab *versus* placebo en inducción, se encontraron dos estudios con 486 pacientes, que demostraron resultados favorables para la intervención con el FNT- α en los desenlaces de respuesta clínica (OR: 4,11; IC 95%: 2,84-6,1), remisión clínica (OR: 5,12; IC 95%: 3,18-8,58) y curación de la mucosa (OR: 3,42; IC 95%: 2,00-5,94). La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos. Para terapia de mantenimiento proveniente de un estudio con 129 pacientes, no se encontraron diferencias significativas con infliximab frente a placebo en la respuesta clínica (OR: 1,66; IC 95%: 0,79-3,50), remisión clínica (OR: 1,24; IC 95%: 0,61-2,67) y curación de la mucosa (OR: 1,98; IC 95%: 0,96-4,04). La calidad de la evidencia fue baja por presencia de riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión.

Para el inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab, se encontró un estudio con 206 pacientes bajo terapia de inducción. Vedolizumab fue superior a placebo en respuesta clínica (OR: 3,17; IC 95%: 1,72-6,16), remisión clínica (OR: 4,42; IC 95%: 1,72-14,00) y curación de la mucosa (OR: 2,97; IC 95%: 1,59-5,37). La calidad de la evidencia fue alta. En terapia de mantenimiento, se encontró un estudio con 151 pacientes que comparó vedolizumab frente a placebo, siendo favorable el primero para respuesta clínica (OR: 5,27; IC 95%: 2,68-11,6), remisión clínica (OR: 3,63; IC 95%: 1,75-7,72) y curación de la mucosa (OR: 4,79; IC 95%: 2,33-9,93) (41). La calidad de la evidencia fue alta.

Otra revisión sistemática más actualizada realizó comparaciones indirectas, con puntaje AMSTAR 8/11 (41), entre los diferentes medicamentos biológicos para la CU moderada a grave: adalimumab, golimumab, infliximab y vedolizumab. Solo infliximab 5 mg/kg fue superior a adalimumab en la remisión clínica a las 6-8 semanas (OR: 2,35; IC 95%: 1,35-4,14) y respuesta clínica a las 6-8 semanas (OR: 2,10; IC 95%: 1,33-3,27). Infliximab también fue superior a golimumab en la respuesta clínica a las 6-8 semanas (OR: 1,60; IC 95%: 1,01-2,56). Para curación de la mucosa, infliximab fue superior a adalimumab y golimumab (OR: 2,01; IC 95%: 1,28-3,16; y OR: 1,67; IC 95%: 1,04-2,67, respectivamente). No hubo diferencias entre las diferentes comparaciones para remisión clínica a las 48-54 semanas (42). La calidad de la evidencia fue baja por la presencia de riesgo de sesgos y evidencia indirecta.

Un estudio de 769 pacientes comparó vedolizumab con adalimumab en adultos con CU moderada a grave. En la semana 52, el grupo con vedolizumab, comparado con el grupo de adalimumab, logró una mayor tasa de remisión clínica (31,3% vs. 22,5%; IC 95%: 2,5-15,0; $p = 0,006$) y de

respuesta endoscópica (39,7% vs. 27,7%; IC 95%: 5,3-18,5; $p < 0,001$), aunque no hubo diferencia en la remisión clínica libre de esteroides (43).

Evidencia clínica: eficacia/efectividad y seguridad de CT-P13, un biosimilar del agente antagonista del FNT- α infliximab para el tratamiento de colitis ulcerativa

Se encontró una revisión sistemática puntaje AMSTAR, de calidad moderada (44), donde se evaluó la efectividad y la seguridad de biosimilares de agentes anti-FNT- α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los desenlaces clínicos evaluados fueron respuesta clínica (a las 8-14 semanas), remisión clínica (a las 8-14 semanas), efectos adversos globales, infecciones, reacciones a la infusión, respuesta clínica sostenida (a las 30-32 semanas) y remisión clínica sostenida (a las 51 semanas). No se encontraron ensayos clínicos controlados, ni estudios de otros biosimilares diferentes a CT-P13.

Para la CU y el desenlace de respuesta clínica, se identificaron cinco estudios observacionales con un total de 180 pacientes, con una tasa conjunta de respuesta clínica de 0,74 (IC 95%: 0,65-0,82). La tasa conjunta de remisión clínica fue de 0,50 (IC 95%: 0,41-0,59). Por su parte, la tasa conjunta de respuesta clínica sostenida y de remisión clínica sostenida fue de 0,96 (IC 95%: 0,58-1) y de 0,83 (IC 95%: 0,19-0,99), respectivamente. En cuanto a la seguridad, tres estudios observacionales que incluyeron a 78 pacientes tuvieron una tasa conjunta de eventos adversos globales de 0,08 (IC 95%: 0,03-0,17). De la misma forma, se encontró una tasa conjunta de infecciones de 0,03 (IC 95%: 0,01-0,08; 4 estudios, 140 pacientes) y una tasa conjunta de reacciones a la infusión de 0,03 (IC 95%: 0,01-0,08; 4 estudios, 140 pacientes) (44). La calidad de la evidencia fue muy baja por la presencia de riesgo de sesgos.

Evidencia clínica: eficacia/efectividad de ustekinumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a grave

Un estudio reciente con ustekinumab, un antagonista de la subunidad p40, que comparten la IL-12 e IL-23, en pacientes con CU moderada a grave, encontró una tasa de remisión clínica a la semana 8 de 15,6% con una dosis intravenosa de 130 mg y de 15,5% con una dosis intravenosa de 6 mg/kg comparada con una tasa de 5,3% con placebo ($p < 0,001$, para ambas comparaciones). El grupo de pacientes con respuesta clínica fue aleatorizado y el tratamiento se continuó con 90 mg subcutáneos cada 12 semanas, cada 8 semanas o placebo, con lo que se logró una tasa de remisión clínica de 38,4%, 43,8% y 24,0%, respectivamente

($p = 0,002$ y $p < 0,001$); de igual manera, se logró respuesta endoscópica en el 43,6%, 51,1% y 28,6%, respectivamente ($p = 0,002$ y $p < 0,001$) (45).

Evidencia clínica: seguridad de agentes antagonistas del FNT- α e inhibidores de integrinas $\alpha 4\beta 7$ para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontró una revisión sistemática puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada (46), donde se evaluó el perfil de seguridad de medicamentos biológicos en pacientes con CU activa moderada a grave. Los desenlaces clínicos evaluados fueron cualquier evento adverso, eventos adversos serios, infección y reacción en el lugar de la infección, tanto en inducción como en mantenimiento.

En dos ensayos clínicos que involucraron a 849 pacientes, adalimumab en inducción no tuvo diferencias significativas comparado con placebo para cualquier efecto adverso (OR: 1,18; IC 95%: 0,87-1,61) e infección (OR: 1,04; IC 95%: 0,71-1,53). Tuvo mayor posibilidad de reacción en el sitio de inyección respecto a placebo (OR: 2,16; IC 95%: 1,01-4,62). Para el desenlace de eventos adversos serios, se obtuvo un OR de 0,48 (IC 95%: 0,26-0,89). Para la terapia de mantenimiento proveniente de dos estudios con 790 pacientes, no tuvo diferencias significativas comparado con placebo para cualquier efecto adverso (OR: 1,33; IC 95%: 0,65-2,71), evento adverso serio (OR: 1,10; IC 95%: 0,73-1,67) e infección (OR: 1,23; IC 95%: 0,31-1,65). Tuvo mayor posibilidad de reacción en el sitio de la inyección con respecto a placebo (OR: 3,27; IC 95%: 1,77-6,02). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Para golimumab en inducción se encontró un ensayo clínico comparado con placebo que incluyó a 732 pacientes. Este estudio no encontró diferencias significativas entre los dos grupos para el desenlace de cualquier evento adverso (OR: 1,05; IC 95%: 0,78-1,41), reacción en el sitio de la inyección (OR: 2,52; IC 95%: 0,9-7,02) e infección (OR: 0,96; IC 95%: 0,61-1,51). El desenlace de eventos adversos serios tuvo un OR de 0,44 (IC 95%: 0,21-0,92). Para la terapia de mantenimiento se encontró un ensayo clínico que incluyó a 464 pacientes. Este estudio no encontró diferencias significativas respecto a placebo para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 1,42; IC 95%: 0,93-2,15), reacción en el sitio de la inyección (OR: 1,35; IC 95%: 0,75-2,41), infección (OR: 1,62; IC 95%: 1,07-2,47) y eventos adversos serios (OR: 1,54; IC 95%: 0,77-3,06). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión.

En cuanto a infliximab en mantenimiento se encontró un ensayo clínico comparado con placebo que incluyó a 242

pacientes. No hubo diferencias significativas para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 1,23; IC 95%: 0,59-2,59), evento adverso serio (OR: 0,79; IC 95%: 0,44-1,45), reacción en el sitio de la infección (OR: 0,91; IC 95%: 0,4-2,1) e infección (OR: 1,23; IC 95%: 0,73-2,05). La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Para el inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab, se encontró un estudio con 374 pacientes bajo terapia de inducción. Vedolizumab no tuvo diferencias significativas respecto a placebo para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 0,77; IC 95%: 0,51-1,18), infección (OR: 0,92; IC 95%: 0,51-1,67). Para el desenlace de eventos adversos serios, el OR fue de 0,32 (IC 95%: 0,11-0,95). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión. En terapia de mantenimiento, se identificó un ensayo clínico que incluyó a 925 pacientes, donde vedolizumab frente a placebo no tuvo diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,01; IC 95%: 0,71-1,44), eventos adversos serios (OR: 0,91; IC 95%: 0,6-1,69) e infección (OR: 1,15; IC 95%: 0,87-1,54). La calidad de la evidencia fue baja por la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Esta misma revisión sistemática realizó comparaciones indirectas entre varios agentes biológicos para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a grave. No hubo diferencias significativas cuando se comparó adalimumab *versus* golimumab en el desenlace de cualquier evento adverso, tanto en inducción como en mantenimiento (OR: 1,14; IC 95%: 0,6-2,3; y OR: 0,94; IC 95%: 0,94; IC 95%: 0,29-2,95, respectivamente). Tampoco hubo diferencias significativas para eventos adversos serios (OR: 1,14; IC 95%: 0,18-6,38 en inducción; OR: 0,73; IC 95%: 0,27-1,3 en mantenimiento), reacción en el sitio de la inyección (OR: 0,88; IC 95%: 0,14-6,26 en inducción; OR: 2,44; IC 95%: 0,45-12,95 en mantenimiento) e infecciones (OR: 1,06; IC 95%: 0,59-1,93; en inducción, OR: 0,76; IC 95%: 0,33-1,69 en mantenimiento). Así mismo, tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar adalimumab *versus* vedolizumab para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 1,53; IC 95%: 0,75-3,29 en inducción; OR: 1,30; IC 95%: 0,43-4,14 en mantenimiento), eventos adversos serios (OR: 1,53; IC 95%: 0,24-11,01 en inducción; OR: 1,20; IC 95%: 0,55-2,7 en mantenimiento) e infecciones (OR: 1,13; IC 95%: 0,56-2,2 en inducción; OR: 1,06; IC 95%: 0,47-12,28 en mantenimiento).

Cuando se comparó adalimumab *versus* infliximab para terapia de mantenimiento, no se encontraron diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,07; IC 95%: 0,28-3,91), eventos adversos serios (OR: 1,40; IC 95%: 0,56-3,47), reacción en el sitio de la infección (OR:

3,60; IC 95%: 0,57-24,17) e infección (OR: 1,00; IC 95%: 0,41-2,37).

Ahora bien, para la comparación entre golimumab y vedolizumab tampoco se encontraron diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,33; IC 95%: 0,61-2,92 en inducción; OR: 1,39; IC 95%: 0,39-5,24 en mantenimiento), eventos adversos serios (OR: 1,37; IC 95%: 0,17-12,69 en inducción; OR: 1,39; IC 95%: 0,39-5,24 en mantenimiento), e infecciones (OR: 1,07; IC 95%: 0,49-2,2 en inducción; OR: 1,40; IC 95%: 0,58-3,44 en mantenimiento). Cuando se comparó golimumab *versus* infliximab para terapia de mantenimiento, no se encontraron diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,16; IC 95%: 0,27-4,75), eventos adversos serios (OR: 1,90; IC 95%: 0,65-5,79) e infección (OR: 1,47; IC 95%: 0,17-12,41).

Por último, cuando se comparó infliximab *versus* vedolizumab para mantenimiento, tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cualquier evento adverso (OR: 1,22; IC 95%: 0,3-5,36), eventos adversos serios (OR: 0,87; IC 95%: 0,33-2,29) e infección (OR: 1,07; IC 95%: 0,41-2,7) (46).

Todas las comparaciones indirectas tuvieron una calidad de la evidencia baja por la presencia de riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión.

Evidencia clínica: calidad de vida en el tratamiento con agentes antagonistas del FNT- α e inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$ en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontró una revisión sistemática y puntaje AMSTAR, de calidad moderada (47), donde se comparó el impacto de las intervenciones para CU moderada a grave sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Los desenlaces incluyeron el cambio en los puntajes de calidad de vida y la proporción de pacientes con mejoría en la calidad de vida.

Esta revisión sistemática realizó comparaciones indirectas entre varios agentes biológicos para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a grave. Se encontró que, comparado con placebo, infliximab (MD: 18,58; IC 95%: 13,19-23,97) y vedolizumab (MD: 18,00; IC 95%: 11,08-24,92) alcanzaron una mayor mejoría en el puntaje medio del IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), seguidos de golimumab (MD: 10,97; IC 95%: 5,94-16,00) y adalimumab (MD: 9,00; IC 95%: 2,65-15,35). Comparada cada intervención entre sí, infliximab fue superior a adalimumab (MD: 9,58; IC 95%: 1,25-17,91) y golimumab (MD: 7,61; IC 95%: 0,24-14,99).

De igual forma, todas las intervenciones estuvieron asociadas a una mayor proporción de pacientes con un incre-

mento clínicamente significativo en el puntaje del IBDQ de al menos 16 puntos desde la línea de base comparadas con placebo (infiximab: OR: 2,35; IC 95%: 1,62-3,41; vedolizumab: OR: 1,98; IC 95%: 1,34-3,16; adalimumab: OR: 1,38; IC 95%: 1,07-1,79). No obstante, no se encontraron diferencias significativas para la comparación adalimumab *versus* vedolizumab (OR: 0,70; IC 95%: 0,41-1,19) (47). La calidad de la evidencia fue moderada a muy baja por problemas de imprecisión, evidencia indirecta y sesgo de reporte.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia fue baja por la evidencia indirecta y el riesgo de sesgos. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel consideró la seguridad de la terapia biológica y el beneficio para pacientes teniendo en cuenta la gravedad y la falla terapéutica. El panel expresa la necesidad de monitorizar los niveles de los medicamentos y de anti-FNT con el fin de ajustar la terapia. |
| Valores y preferencias | El paciente invitado al panel expresó que la terapia biológica fue una buena alternativa dada la falla terapéutica que presentó con la primera línea de tratamiento. Hasta el momento no ha presentado síntomas o eventos adversos. |
| Costos (asignación de recursos) | El tratamiento con terapia biológica implica altos costos para el sistema de salud. El panel propone su uso como terapia de segunda línea, así como el uso de biosimilares como una alternativa igual de eficaz y segura. |
| Aceptabilidad y viabilidad | Esta terapia puede tener dificultades de acceso debido a la falta de recursos de las áreas remotas. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|---|
| Fuerte a favor | 15 | Se recomienda el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) (infiximab, adalimumab y golimumab), inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) e inhibidor de IL-12 e IL-23 (ustekinumab) en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. Calidad de evidencia baja $\oplus\oplus\circ\circ$ |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes con falla previa a los anti-FNT se sugiere utilizar ustekinumab o tofacitinib. Vedolizumab tiene el riesgo más bajo de infección entre los biológicos (48). |

| | | |
|-------------------------|----|--|
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no respuesta inicial, pérdida de respuesta o no tolerancia a un primer biológico, se sugiere utilizar un segundo biológico con diferente mecanismo de acción. Si se presenta pérdida de respuesta a un anti-FNT, se recomienda medir los niveles del medicamento (infiximab, adalimumab, golimumab) y anticuerpos anti-FNT. Si los niveles del medicamento están por debajo del rango terapéutico y no hay anticuerpos contra él, se recomienda aumentar la dosis o acortar los intervalos. Si los niveles están en el rango terapéutico, se recomienda cambiar a otro biológico con diferente mecanismo de acción. |
| Fuerte a favor | 16 | Se recomienda el uso del biosimilar del agente antagonista del FNT- α infiximab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. Calidad de evidencia baja $\oplus\oplus\circ\circ$ |
| Punto de buena práctica | ✓ | No se debe realizar intercambio entre el innovador y el biosimilar en caso de falla terapéutica inicial de uno de ellos. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de realizarse intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse al médico tratante para farmacovigilancia y debe tener consentimiento por parte del paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección. Los pacientes con colitis ulcerativa mayores de 65 años tienen mayor riesgo de linfoma con el uso de tiopurinas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En estos casos debe usarse monoterapia con anti-FNT. |

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA TAMIZACIÓN Y DE LA VIGILANCIA COLONOSCÓPICA PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA?

Una revisión sistemática puntaje AMSTAR II, de calidad alta, evaluó la efectividad de las estrategias para la detección colonoscópica de cáncer colorrectal (CCR) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (incluidos los pacientes con CU) con el fin de realizar el diagnóstico y la vigilancia de CCR y reducir la mortalidad asociada. Se identificaron 5 estudios observacionales con 7199 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Tres estudios encontraron una tasa alta de detección de cáncer en los pacientes que se sometieron a vigilancia comparados con quienes no fueron vigilados. El CCR fue detectado en 1,83% de los pacientes no vigilados comparado con el 3,17% de los pacientes vigilados (OR: 0,58; IC 95%: 0,42-0,80). En términos de tasa de mortalidad asociada a CCR, el 8% de los pacientes vigilados murió de CCR y el 22% lo hizo en el grupo de pacientes no vigilados (OR: 0,36; IC 95%: 0,19-0,69). Dos estudios reportaron una mayor tasa de detección de CCR en estadios tempranos en pacientes vigilados (16%) que en los no vigilados (8%) (OR: 5,40; IC 95%: (1,51-19,30), siendo esta diferencia significativa ($p=0,009$). Una mayor tasa de CCR en estadios avanzados fue reportada en pacientes no vigilados comparada con la de pacientes vigilados (OR: 0,46; IC 95%: 0,08-2,51), aunque el hallazgo no es estadísticamente significativo (49). La calidad de la evidencia es muy baja por el alto riesgo de sesgo, la heterogeneidad y la inconsistencia.

Una revisión sistemática puntaje AMSTAR II, de calidad baja, evaluó la eficacia comparativa de las diferentes técnicas de detección de displasia en pacientes con CU. Se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados con 924 pacientes, donde se evaluó la vigilancia colonoscópica con endoscopia de luz blanca estándar (ELBE), endoscopia de luz blanca de alta definición (ELBAD), endoscopia de imágenes de banda estrecha (NBI) y cromoendoscopia con tinción.

Los resultados mostraron que la cromoendoscopia *versus* la ELBE y ELBAD, en comparaciones directas, fue más efectiva para la detección de cualquier displasia ($p<0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre las otras diferentes técnicas de endoscopia para la detección de displasia ($p>0,05$). A continuación, se presentan los estimadores para cada una de las comparaciones.

| Detección de cualquier neoplasia | Efecto de comparaciones directas | Estudios |
|--|----------------------------------|----------------------------|
| Cromoendoscopia vs. endoscopia de luz blanca estándar | OR: 4,37; IC 95%: 1,97-9,68 | 1 estudio (165 pacientes) |
| Endoscopia con NBI vs. endoscopia de luz blanca estándar | OR: 0,68; IC 95%: 0,20-2,30 | 1 estudio (42 pacientes) |
| Cromoendoscopia vs. endoscopia de luz blanca de alta definición | OR: 3,05; IC 95%: 1,07-8,71 | 1 estudio (103 pacientes) |
| Endoscopia con NBI vs. endoscopia de luz blanca de alta definición | OR: 1,09; IC 95%: 0,46-2,58 | 2 estudios (160 pacientes) |
| Cromoendoscopia vs. endoscopia con NBI | OR: 0,95; IC 95%: 0,56-1,63 | 3 estudios (454 pacientes) |

En cuanto a la detección de neoplasias avanzadas, ninguna de las técnicas de vigilancia endoscópica mostró superioridad sobre las otras en comparaciones directas ($p>0,05$). Al realizar las comparaciones indirectas, ninguna de las técnicas mostró superioridad ($p>0,05$). El uso de cromoendoscopia comparado con el uso de ELBE (OR: 1,96; IC 95%: 0,72-5,34), NBI (OR: 1,41; IC 95%: 0,7-2,84) y ELBAD (OR: 2,37; IC 95%: 0,81-6,94) no mostró diferencias significativas en la detección de cualquier displasia (50). La calidad de la evidencia es baja por riesgo de sesgo e imprecisión.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|--|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia es de baja calidad por riesgo de sesgo e imprecisión. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel consideró que los beneficios son mayores a los riesgos dado que la endoscopia tiene una muy baja tasa de complicaciones y la detección de cáncer de colon en estadios tempranos aumentará la supervivencia de los pacientes. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben tener comunicación constante con los clínicos y recibir respuesta oportuna a las preguntas (Bewer, 2013). |
| Costos (asignación de recursos) | La endoscopia se encuentra en el plan de beneficios, así como en los programas de vigilancia de cáncer de colon. |
| Aceptabilidad y viabilidad | La vigilancia colonoscópica es aceptada y de fácil acceso por los pacientes y el personal de salud. Se requiere disponibilidad de las tinciones apropiadas de acuerdo con el tipo de tecnología disponible. El índigo carmín no tiene indicación INVIMA para uso en medicina y la endoscopia con NBI se encuentra en pocos sitios en Colombia. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 17 | Se recomienda la vigilancia endoscópica en pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa (siguiendo los criterios de calidad de la colonoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal), para la detección temprana de lesiones malignas o premalignas y para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Fuerte a favor | 18 | Se recomienda que se realice preferiblemente la vigilancia endoscópica con cromoendoscopia con tinción y biopsias dirigidas en pacientes adultos diagnosticados con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| Punto de buena práctica | ✓ | Si se dispone de cromoendoscopia digital y se cuenta con experiencia en la identificación de las lesiones, esta puede ser una opción para tomar biopsias dirigidas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no contar con la experiencia con cromoendoscopia con tinción o endoscopias con cromoendoscopia digital, se deberán tomar biopsias en los 4 cuadrantes cada 10 cm, desde el colon ascendente hasta el colon descendente, y cada 5 cm, en el sigmoides y el recto. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Debe realizarse colonoscopia después de 8 años del diagnóstico de colitis ulcerativa con cromoendoscopia y biopsias dirigidas de áreas anormales. Es preferible que el paciente se encuentre en remisión clínica. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En todo paciente, independientemente de la edad de inicio de la enfermedad, se debe determinar el riesgo individual. En pacientes de bajo riesgo, definido como colitis ulcerativa sin actividad endoscópica, el seguimiento endoscópico se realiza cada 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes en riesgo moderado, definido como colitis extensa con actividad endoscópica leve o con antecedente de cáncer de colon en familiar de primer grado mayor de 50 años, debe realizarse seguimiento endoscópico entre 1 y 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes de alto riesgo, definido como colitis extensa, con actividad endoscópica moderada o grave, o con antecedente de estenosis o displasia en los 5 años previos, o historia familiar de cáncer de colon en familiares de primer grado menores de 50 años, o con antecedente de colangitis esclerosante primaria, debe realizarse anualmente. |

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

¿Cuál es la escala más útil para establecer la actividad de colitis ulcerativa en pacientes diagnosticados?

| Dirección | n.º | Resumen |
|-----------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 1 | Se recomienda que la actividad de colitis ulcerativa se determine mediante la utilización del Índice de actividad de colitis ulcerativa desarrollado por el Colegio Americano de Gastroenterología. Calidad de evidencia muy baja ⊕⊕○○ (opinión de expertos) |

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para inducir y mantener la remisión de los pacientes mayores de 16 años con colitis ulcerativa de acuerdo con su extensión y gravedad?

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------------------------|-----|--|
| Objetivos del tratamiento | | |
| Fuerte a favor | 2 | Se recomienda que el objetivo del tratamiento sea la remisión clínica y la cicatrización mucosa (remisión profunda y sostenida); esta última se asocia a una menor tasa de colectomía y menor riesgo de displasia y cáncer colorrectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | La selección del tratamiento de colitis ulcerativa debe estar basada en la extensión, la gravedad y de acuerdo con el pronóstico individual de cada paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Se consideran factores de mal pronóstico en colitis ulcerativa, para ayudar a orientar el tratamiento, los pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • edad <30 años; • compromiso endoscópico grave; • colitis extensa; • hospitalización por actividad de colitis; • PCR elevada; • albúmina baja; • uso de esteroides al inicio de la enfermedad; • colangitis esclerosante asociada; • infección por <i>Clostridium</i>/citomegalovirus. |
| Inducción de remisión | | |
| Fuerte a favor | 3 | Se recomienda el uso de mesalazina como primera elección para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada en dosis estándar (2 a 3 g/d). Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕○ |
| Fuerte a favor | 4 | En pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada izquierda o extensa se recomienda la combinación de mesalazina tópica y oral para la inducción de la remisión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 5 | En pacientes con proctitis ulcerativa se recomienda el manejo con ASA tópico rectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 6 | Se recomienda el uso de glucocorticoides como terapia de primera línea para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa activa moderada a grave de cualquier extensión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | | |
|-------------------------------------|----|---|
| Fuerte a favor | 7 | Se recomienda el uso de budesonida MMX o prednisona oral para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa con actividad leve a moderada, que no respondan a las dosis apropiadas de 5-ASA oral más 5-ASA tóxico. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | La dosis sugerida de inducción de budesonida MMX es de 9 mg/d por 8 semanas. |
| Fuerte en contra | 8 | No se recomienda el uso de azatioprina para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Mantenimiento de la remisión | | |
| Fuerte a favor | 9 | Se recomienda el uso de inmunosupresores tiopurínicos para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa dependiente de esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 10 | Se recomienda el uso de 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa que presentan intolerancia a la administración de azatioprina. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Condiciona l a favor | 11 | Se sugiere el uso de VSL#3 (probiótico) para inducir la remisión en los pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada, como terapia adjunta al tratamiento con 5-ASA y esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | 12 | No se recomienda el uso de probióticos como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

¿Cuál es la efectividad y la seguridad del uso de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave?

| Dirección | n.º | Resumen |
|---|-----|---|
| Colitis ulcerativa moderada a severa | | |
| Condiciona l a favor | 13 | Se sugiere el uso de tofacitinib para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave, no respondedores o intolerantes a anti-FNT. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes con colitis ulcerativa que usan tofacitinib deben tener monitorización del perfil lipídico y recibir vacunación previa contra herpes zóster. |

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes refractarios al tratamiento o en quienes no sea posible obtener remisión deben ser remitidos a centros especializados en el manejo de pacientes con colitis ulcerativa. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En julio de 2019, la FDA recomendó utilizar tofacitinib con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso (mayores de 65 años, antecedente previo de trombosis, inmobilizados, trastornos de la coagulación, malignidad, infarto de miocardio, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, HDL <40 mg/dL, enfermedad coronaria, falla cardíaca, uso de anticonceptivos o terapia de remplazo hormonal), debido a que se encontró un riesgo incrementado de trombosis en un estudio en artritis reumatoide con la dosis de 10 mg cada 12 h. Por lo anterior, en pacientes con CU, el tratamiento de inducción con la dosis de 10 mg cada 12 h no debe darse por más de 16 semanas, y en caso de respuesta, continuar la dosis de mantenimiento de 5 mg cada 12 h. En caso de sospecha clínica de tromboembolismo venoso, debe suspenderse inmediatamente el tofacitinib. |
| | | No existe suficiente evidencia que permita recomendar o no el uso de la cúrcuma o del <i>cannabis</i> en pacientes con colitis ulcerativa activa. |
| Condiciona l a favor | 14 | Se sugiere el trasplante de microbiota de materia fecal para el tratamiento de la colitis ulcerativa moderada a grave refractaria a tratamiento médico. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | El trasplante de materia fecal debe hacerse en centros especializados con experiencia en este procedimiento. |

¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la terapia biológica para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave?

| Dirección | n.º | Resumen |
|-----------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 15 | Se recomienda el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) (infliximab, adalimumab y golimumab), inhibidor de integrina α4β7 (vedolizumab) e inhibidor de IL-12 e IL-23 (ustekinumab) en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |

| | | |
|--------------------------------|----|---|
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes con falla previa a los anti-FNT se sugiere utilizar ustekinumab o tofacitinib. Vedolizumab tiene el riesgo más bajo de infección entre los biológicos. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no respuesta inicial, pérdida de respuesta o no tolerancia a un primer biológico, se sugiere utilizar un segundo biológico con diferente mecanismo de acción. Si se presenta pérdida de respuesta a un anti-TNF, se recomienda medir los niveles del medicamento (infliximab, adalimumab, golimumab) y anticuerpos anti-TNF. Si los niveles del medicamento están por debajo del rango terapéutico y no hay anticuerpos contra él, se recomienda aumentar la dosis o acortar los intervalos. Si los niveles están en el rango terapéutico, se recomienda cambiar a otro biológico con diferente mecanismo de acción. |
| Fuerte a favor | 16 | Se recomienda el uso del biosimilar del agente antagonista del FNT- α infliximab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | No se debe realizar el intercambio entre el innovador y el biosimilar en caso de falla terapéutica inicial de uno de ellos. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de realizarse intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse al médico tratante para farmacovigilancia y debe tener consentimiento por parte del paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección. Los pacientes con colitis ulcerativa mayores de 65 años tienen mayor riesgo de linfoma con el uso de tiopurinas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En estos casos debe usarse monoterapia con anti-FNT. |

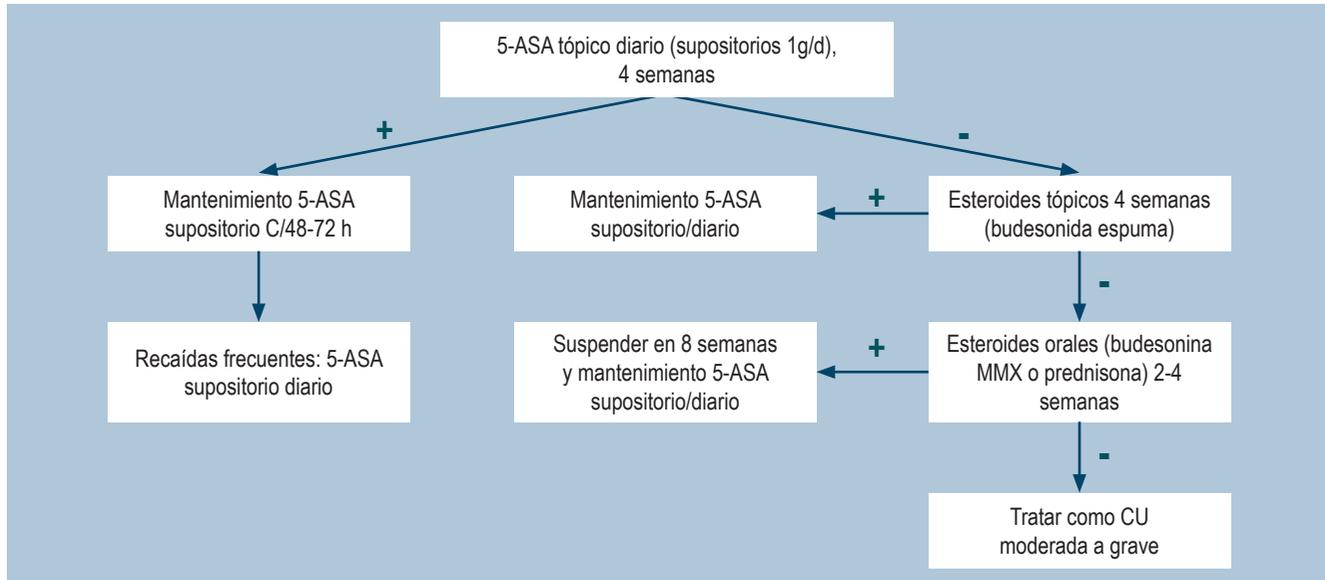
¿Cuál es la eficacia de la tamización y la vigilancia colonoscópica para la detección de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa?

| Dirección | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 17 | Se recomienda la vigilancia endoscópica en pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa (siguiendo los criterios de calidad de la colonoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal) para la detección temprana de lesiones malignas o premalignas y para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Fuerte a favor | 18 | Se recomienda que se realice preferiblemente la vigilancia endoscópica con cromoendoscopia con tinción y biopsias dirigidas en pacientes adultos diagnosticados con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | Si se dispone de cromoendoscopia digital y se cuenta con experiencia en la identificación de las lesiones, esta puede ser una opción para tomar biopsias dirigidas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no contar con la experiencia con cromoendoscopia con tinción o endoscopias con cromoendoscopia digital, se deberán tomar biopsias en los 4 cuadrantes cada 10 cm, desde el colon ascendente hasta el colon descendente, y cada 5 cm, en el sigmoide y recto. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Debe realizarse colonoscopia después de 8 años del diagnóstico de colitis ulcerativa con cromoendoscopia y biopsias dirigidas de áreas anormales. Es preferible que el paciente se encuentre en remisión clínica. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En todo paciente, independientemente de la edad de inicio de la enfermedad, se debe determinar el riesgo individual. En pacientes de bajo riesgo, definido como colitis ulcerativa sin actividad endoscópica, el seguimiento endoscópico se realiza cada 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes en riesgo moderado, definido como colitis extensa con actividad endoscópica leve o con antecedente de cáncer de colon en familiar de primer grado mayor de 50 años, debe realizarse seguimiento endoscópico entre 1 y 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes de alto riesgo, definido como colitis extensa, con actividad endoscópica moderada o grave, o con antecedente de estenosis o displasia en los 5 años previos, o historia familiar de cáncer de colon en familiares de primer grado menores de 50 años, o con antecedente de colangitis esclerosante primaria, debe realizarse anualmente. |

ALGORITMOS

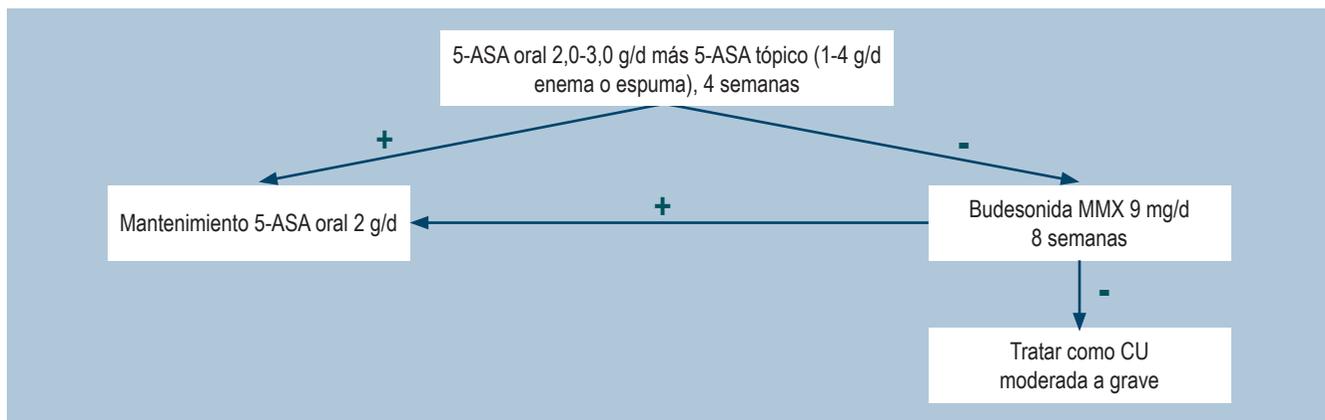
ALGORITMO 1

Proctitis ulcerativa activa leve



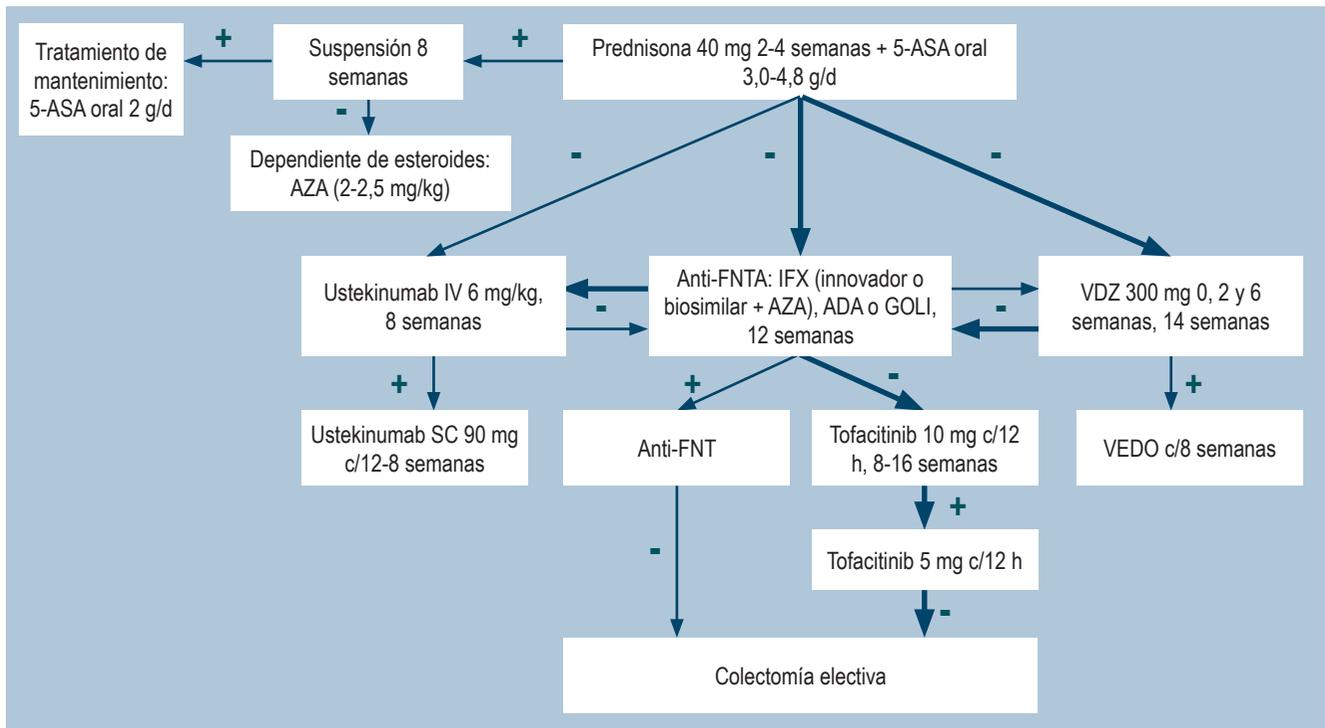
ALGORITMO 2

Colitis ulcerativa izquierda o extensa activa leve



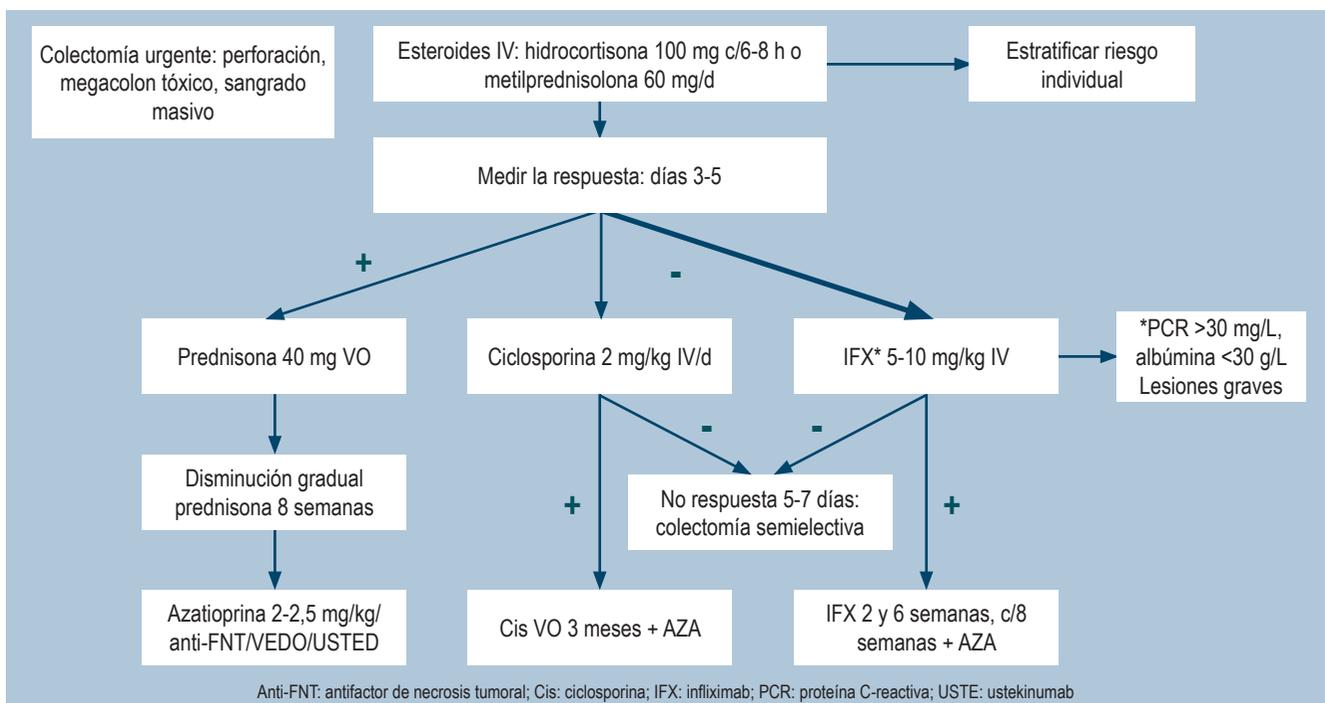
ALGORITMO 3

Colitis ulcerativa izquierda o extensa activa moderada-grave



ALGORITMO 4

Colitis ulcerativa aguda grave



ANEXOS

ANEXO 1

Análisis de conflictos de interés

| Experto | Declaración | Tipo de conflicto | Decisión |
|----------------------|--|----------------------|---|
| Fabián Juliao | Conferencista e invitado de Janssen, Takeda, Abbvie y RB Pharmaceutical. Terapia biológica: infliximab, adalimumab y vedolizumab | Económico directo | Exclusión de la pregunta de terapia biológica |
| Alejandro Concha | No declarado | Sin conflicto | Participación completa |
| María Teresa Galiano | Ponente y asesor para Abbvie, Janssen y Takeda. Terapia biológica para colitis ulcerativa | Económico directo | Exclusión de la pregunta de terapia biológica |
| Juan Márquez | Parte del centro de investigaciones: Instituto de Coloproctología ICO S.A.S, que realiza ensayos clínicos. Ponente de Abbvie. Protocolo Abbvie PI-ABS-1146: estudio de unas moléculas nuevas (biológicos) para determinar la eficacia en la colitis ulcerativa | Económico directo | Exclusión de la pregunta de terapia biológica |
| William Otero | Invitado de Abbvie a una conferencia no relacionada con colitis ulcerativa | Económico no directo | Participación completa |
| Fabio Gil | Invitado de Abbvie a una conferencia no relacionada con colitis ulcerativa | Económico no directo | Participación completa |

ANEXO 2

Preguntas pico

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las intervenciones terapéuticas para inducir y mantener la remisión en pacientes adultos con colitis ulcerativa?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|--|---|
| Población mayor de 16 años con diagnóstico confirmado de CU activo o en remisión | <ul style="list-style-type: none">Mesalazina/mesalamina (5-ASA) oral, tópicaMesalazina de liberación prolongadaEsteroides IVEsteroides orales (prednisolona, prednisona, budesonida)Inmunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato)TofacitinibCúrcumaTrasplante de materia fecalProbióticosCannabis | <ul style="list-style-type: none">Tasa de respuestaTasa de remisiónTasa de remisión libre de esteroidesTasa de recaídaTasa de cicatrización mucosaTasa de hospitalizaciónTasa de colectomíaTasa de eventos adversos (infecciones, cáncer y otros)Adherencia al tratamientoCalidad de vidaCicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico |

¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la terapia biológica para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|--|---|
| Población mayor de 16 años con diagnóstico confirmado de colitis ulcerativa activa o en remisión | <ul style="list-style-type: none">InfliximabAdalimumabGolimumabVedolizumabCertolizumab pegolUstekinumabBiosimilares anti-FNT:<ul style="list-style-type: none">InfliximabAdalimumab | <ul style="list-style-type: none">Tasa de respuestaTasa de remisiónTasa de remisión libre de esteroidesTasa de recaídaTasa de cicatrización mucosaTasa de hospitalizaciónTasa de colectomíaTasa de eventos adversos (infecciones, cáncer y otros)Adherencia al tratamientoCalidad de vidaCicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico |

ANEXO 3

Estrategias de búsqueda

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | | | |
|---|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización | | |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE □ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations □ MEDLINE Daily Update | | |
| Plataforma | Ovid | | |
| Fecha de búsqueda | 02/02/2019 | | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | | |
| Otros límites | Filtro: revisiones sistemáticas | | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32555) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32777) 3. 1 or 2 (41312) 4. exp Child/ (1808600) 5. child\$.tw. (1170547) 6. 4 or 5 (2137708) 7. 3 not 6 (36390) 8. exp Mesalamine/ (3286) 9. mesalazine.tw. (1231) 10. mesalamine.tw. (807) 11. (aminosalicylic adj5 acid).tw. (2809) 12. aminosalicylate.tw. (510) 13. exp Hydrocortisone/ (70871) 14. hydrocortisone.tw. (15080) 15. exp Budesonide/ (4246) 16. budesonide.tw. (4498) 17. exp Prednisone/ (38215) 18. prednisone.tw. (23879) 19. exp Prednisolone/ (49318) 20. prednisolone.tw. (22535) 21. exp Methylprednisolone/ (18659) 22. methylprednisolone.tw. (13616) 23. exp Glucocorticoids/ (184416) 24. glucocorticoid\$.tw. (59562) 25. exp Azathioprine/ (14255) 26. 'azathioprine.tw. (13507) 27. exp 6-Mercaptopurine/ (19150) 28. mercaptopurin\$.tw. (4086) 29. (thiopurine adj5 derivative).tw. (6) </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <ol style="list-style-type: none"> 30. (thiopurine adj5 series).tw. (2) 31. (purinethiol adj5 derivative).tw. (0) 32. exp Adjuvants, Immunologic/ (161148) 33. immunomodula\$.tw. (46045) 34. tofacitinib.tw. (602) 35. exp Probiotics/ (14619) 36. probiotic\$.tw. (16131) 37. exp Fecal Microbiota Transplantation/ (708) 38. (fecal adj5 transplant\$.tw. (943) 39. (stool adj5 transplant\$.tw. (95) 40. (intestinal adj5 transfer\$.tw. (624) 41. (feces adj5 infusion\$.tw. (33) 42. exp Curcuma/ (1691) 43. curcuma\$.tw. (2472) 44. tu?meric\$.tw. (2194) 45. (zedoary adj2 zedoaria\$.tw. (6) 46. exp Cannabis/ (8166) 47. cannabi\$.tw. (26130) 48. hemp\$.tw. (1149) 49. mari?uana\$.tw. (11613) 50. ganja\$.tw. (99) 51. hashish\$.tw. (530) 52. bhang\$.tw. (39) 53. charas.tw. (29) 54. or/8-53 (565457) 55. 7 and 54 (5797) 56. limit 55 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (258) </td> </tr> </table> | <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32555) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32777) 3. 1 or 2 (41312) 4. exp Child/ (1808600) 5. child\$.tw. (1170547) 6. 4 or 5 (2137708) 7. 3 not 6 (36390) 8. exp Mesalamine/ (3286) 9. mesalazine.tw. (1231) 10. mesalamine.tw. (807) 11. (aminosalicylic adj5 acid).tw. (2809) 12. aminosalicylate.tw. (510) 13. exp Hydrocortisone/ (70871) 14. hydrocortisone.tw. (15080) 15. exp Budesonide/ (4246) 16. budesonide.tw. (4498) 17. exp Prednisone/ (38215) 18. prednisone.tw. (23879) 19. exp Prednisolone/ (49318) 20. prednisolone.tw. (22535) 21. exp Methylprednisolone/ (18659) 22. methylprednisolone.tw. (13616) 23. exp Glucocorticoids/ (184416) 24. glucocorticoid\$.tw. (59562) 25. exp Azathioprine/ (14255) 26. 'azathioprine.tw. (13507) 27. exp 6-Mercaptopurine/ (19150) 28. mercaptopurin\$.tw. (4086) 29. (thiopurine adj5 derivative).tw. (6) | <ol style="list-style-type: none"> 30. (thiopurine adj5 series).tw. (2) 31. (purinethiol adj5 derivative).tw. (0) 32. exp Adjuvants, Immunologic/ (161148) 33. immunomodula\$.tw. (46045) 34. tofacitinib.tw. (602) 35. exp Probiotics/ (14619) 36. probiotic\$.tw. (16131) 37. exp Fecal Microbiota Transplantation/ (708) 38. (fecal adj5 transplant\$.tw. (943) 39. (stool adj5 transplant\$.tw. (95) 40. (intestinal adj5 transfer\$.tw. (624) 41. (feces adj5 infusion\$.tw. (33) 42. exp Curcuma/ (1691) 43. curcuma\$.tw. (2472) 44. tu?meric\$.tw. (2194) 45. (zedoary adj2 zedoaria\$.tw. (6) 46. exp Cannabis/ (8166) 47. cannabi\$.tw. (26130) 48. hemp\$.tw. (1149) 49. mari?uana\$.tw. (11613) 50. ganja\$.tw. (99) 51. hashish\$.tw. (530) 52. bhang\$.tw. (39) 53. charas.tw. (29) 54. or/8-53 (565457) 55. 7 and 54 (5797) 56. limit 55 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (258) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32555) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32777) 3. 1 or 2 (41312) 4. exp Child/ (1808600) 5. child\$.tw. (1170547) 6. 4 or 5 (2137708) 7. 3 not 6 (36390) 8. exp Mesalamine/ (3286) 9. mesalazine.tw. (1231) 10. mesalamine.tw. (807) 11. (aminosalicylic adj5 acid).tw. (2809) 12. aminosalicylate.tw. (510) 13. exp Hydrocortisone/ (70871) 14. hydrocortisone.tw. (15080) 15. exp Budesonide/ (4246) 16. budesonide.tw. (4498) 17. exp Prednisone/ (38215) 18. prednisone.tw. (23879) 19. exp Prednisolone/ (49318) 20. prednisolone.tw. (22535) 21. exp Methylprednisolone/ (18659) 22. methylprednisolone.tw. (13616) 23. exp Glucocorticoids/ (184416) 24. glucocorticoid\$.tw. (59562) 25. exp Azathioprine/ (14255) 26. 'azathioprine.tw. (13507) 27. exp 6-Mercaptopurine/ (19150) 28. mercaptopurin\$.tw. (4086) 29. (thiopurine adj5 derivative).tw. (6) | <ol style="list-style-type: none"> 30. (thiopurine adj5 series).tw. (2) 31. (purinethiol adj5 derivative).tw. (0) 32. exp Adjuvants, Immunologic/ (161148) 33. immunomodula\$.tw. (46045) 34. tofacitinib.tw. (602) 35. exp Probiotics/ (14619) 36. probiotic\$.tw. (16131) 37. exp Fecal Microbiota Transplantation/ (708) 38. (fecal adj5 transplant\$.tw. (943) 39. (stool adj5 transplant\$.tw. (95) 40. (intestinal adj5 transfer\$.tw. (624) 41. (feces adj5 infusion\$.tw. (33) 42. exp Curcuma/ (1691) 43. curcuma\$.tw. (2472) 44. tu?meric\$.tw. (2194) 45. (zedoary adj2 zedoaria\$.tw. (6) 46. exp Cannabis/ (8166) 47. cannabi\$.tw. (26130) 48. hemp\$.tw. (1149) 49. mari?uana\$.tw. (11613) 50. ganja\$.tw. (99) 51. hashish\$.tw. (530) 52. bhang\$.tw. (39) 53. charas.tw. (29) 54. or/8-53 (565457) 55. 7 and 54 (5797) 56. limit 55 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (258) | | |
| # de referencias identificadas | 258 | | |
| # de referencias sin duplicados | 247 | | |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|--|---|---|
| Tipo de búsqueda | Actualización | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 02/02/2019 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 'ulcerative colitis'/exp (69934) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (57591) 3. #1 OR #2 (76181) 4. 'child'/exp (2681753) 5. child*:ab,ti (1666883) 6. #4 OR #5 (3150722) 7. #3 NOT #6 (68532) 8. 'mesalazine'/exp (16653) 9. mesalazine:ab,ti (2445) 10. mesalamine:ab,ti (1952) 11. (aminosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (3694) 12. (5 NEAR/5 asa):ab,ti (4821) 13. aminosalicylate:ab,ti (762) 14. 'hydrocortisone'/exp (128502) 15. hydrocortisone:ab,ti (20802) 16. 'budesonide'/exp (19397) 17. budesonide:ab,ti (7716) 18. 'prednisone'/exp (166138) 19. prednisone:ab,ti (43781) 20. 'prednisolone'/exp (122304) 21. prednisolone:ab,ti (36472) 22. 'methylprednisolone'/exp (88449) 23. methylprednisolone:ab,ti (23111) 24. 'glucocorticoid'/exp (707105) 25. glucocorticoid*:ab,ti (82222) 26. 'azathioprine'/exp (89585) 27. 'azathioprine':ab,ti (24216) 28. 'mercaptopurine'/exp (26270) 29. mercaptopurin*:ab,ti (6272) 30. '6 mercaptopurine derivative'/exp (979) 31. (mercaptopurine NEAR/5 derivative):ab,ti (27) 32. (thiopurine NEAR/5 derivative):ab,ti (7) 33. (thiopurine NEAR/5 series):ab,ti (6) 34. (purinethiol NEAR/5 derivative):ab,ti (0) 35. 'immunomodulating agent'/exp (1160071) | <ol style="list-style-type: none"> 36. immunomodula*:ab,ti (75631) 37. 'tofacitinib'/exp (3199) 38. tofacitinib:ab,ti (1783) 39. 'probiotic agent'/exp (30379) 40. probiotic*:ab,ti (25649) 41. 'fecal microbiota transplantation'/exp (2145) 42. (fecal NEAR/5 transplant*):ab,ti (2031) 43. (stool NEAR/5 transplant*):ab,ti (184) 44. (intestinal NEAR/5 transfer*):ab,ti (766) 45. (feces NEAR/5 infusion*):ab,ti (43) 46. 'curcuma'/exp (3783) 47. curcuma*:ab,ti (4402) 48. tu?meric*:ab,ti (3629) 49. (zedoary NEAR/2 zedoaria*):ab,ti (10) 50. 'cannabis'/exp (32545) 51. cannabis*:ab,ti (40001) 52. hemp*:ab,ti (1682) 53. mari?uana*:ab,ti (16433) 54. ganja*:ab,ti (177) 55. hashish*:ab,ti (825) 56. bhang*:ab,ti (77) 57. charas:ab,ti (37) 58. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 (1582660) 59. #7 AND #58 (24006) 60. #7 AND #58 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2015-2019]/py (353) |
| # de referencias identificadas | 353 | |
| # de referencias sin duplicados | 318 | |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | |
|--|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick |
| Plataforma | Wiley |
| Fecha de búsqueda | 05/02/2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees (1331) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (2875) 3. #1 or # (23028) 4. MeSH descriptor: [Child] explode all trees (1111) 5. child*:ab,ti (86882) 6. #4 or #5 (86978) 7. #3 not #6 (2906) 8. MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees 504 9. mesalazine:ab,ti (406) 10. mesalamine:ab,ti (300) 11. (aminosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (326) 12. (5 NEAR/5 asa):ab,ti (521) 13. (aminosalicylate):ab,ti (34) 14. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees (5628) 15. hydrocortisone:ab,ti (1779) 16. MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees (1655) 17. budesonide:ab,ti (3382) 18. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (3614) 19. prednisone:ab,ti (5287) 20. MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees (4417) 21. prednisolone:ab,ti (3585) 22. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (2361) 23. methylprednisolone:ab,ti (2513) 24. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (4206) 25. glucocorticoid*:ab,ti (3237) 26. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1159) 27. azathioprine:ab,ti (1810) 28. MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees (338) 29. (mercaptopurin*):ab,ti (384) 30. (thiopurine NEAR/5 derivative):ab,ti (0) 31. (thiopurine NEAR/5 series):ab,ti (1) 32. (purinethiol NEAR/5 derivative):ab,ti (0) 33. MeSH descriptor: [Adjuvants, Immunologic] explode all trees (1988) 34. immunomodula*:ab,ti (3151) 35. tofacitinib:ab,ti (370) 36. MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees (1709) 37. probiotic*:ab,ti (3769) 38. MeSH descriptor: [Fecal Microbiota Transplantation] explode all trees (21) 39. (fecal NEAR/5 transplant*):ab,ti (244) 40. (stool NEAR/5 transplant*):ab,ti (23) 41. (intestinal NEAR/5 transfer*):ab,ti (13) 42. (feces NEAR/5 infusion*):ab,ti (9) 43. MeSH descriptor: [Curcuma] explode all trees (62) 44. curcuma*:ab,ti (123) 45. tu?meric*:ab,ti (1322985) 46. (zedoary NEAR/2 zedoaria*):ab,ti (2) 47. MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees (286) 48. cannabi*:ab,ti (1737) 49. hemp*:ab,ti (57) 50. mari?uana*:ab,ti (1322985) 51. ganja*:ab,ti (16) 52. hashish*:ab,ti (10) 53. bhang*:ab,ti (4) 54. charas:ab,ti (1) 55. #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 (1322985) 56. #7 and #55 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Jan 2019, in Cochrane Reviews, Clinical Answers (24) |
| # de referencias identificadas | 24 |
| # de referencias sin duplicados | 21 |

Reporte de búsqueda electrónica #1

| | | |
|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización | |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update | |
| Plataforma | Ovid | |
| Fecha de búsqueda | 06/02/2019 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Filtro: revisiones sistemáticas | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32561) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32782) 3. 1 or 2 (41319) 4. exp Child/ (1808941) 5. child\$.tw. (1170778) 6. 4 or 5 (2138082) 7. 3 not 6 (36397) 8. exp Colonoscopy/ (28005) 9. colonoscop\$.tw. (23758) 10. colo?scopy.tw. (502) 11. exp Endoscopy/ (328156) 12. exp Endoscopy, Gastrointestinal/ (83710) 13. endoscop\$.tw. (167309) 14. or/8-13 (398624) 15. neoplas\$.mp. (2695462) 16. tumor\$.mp. (1654976) | <ol style="list-style-type: none"> 17. cancer\$.mp. (1441716) 18. malignan\$.mp. (483341) 19. dysplasia.mp. (68577) 20. or/15-19 (3535008) 21. follow\$.mp. (3109726) 22. detect\$.mp. (1937507) 23. screen\$.mp. (662099) 24. diagnos\$.mp. (4378734) 25. assess\$.mp. (2640971) 26. surveillance.mp. (186649) 27. monitoring.mp. (552539) 28. or/21-27 (9702662) 29. 7 and 14 and 20 and 28 (1589) 30. limit 29 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (76) |
| # de referencias identificadas | 76 | |
| # de referencias sin duplicados | 76 | |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|-----------------------------------|-------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 06/02/2019 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas | |

| | | |
|--|---|--|
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 1. 'ulcerative colitis'/exp (69948) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (57599) 3. #1 OR #2 (76196) 4. 'child'/exp (2682129) 5. child*:ab,ti (1667138) 6. #4 OR #5 (3151161) 7. #3 NOT #6 (68546) 8. 'colonoscopy'/exp (70459) 9. colonoscop*:ab,ti (51668) 10. colo?scopy:ab,ti (384) 11. 'endoscopy'/exp (582171) 12. 'digestive tract endoscopy'/exp (196094) 13. endoscop*:ab,ti (293362) 14. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 (709544) 15. neoplas* (1143514) 16. tumor* (2979663) | 17. cancer* (3838559) 18. malignan* (916353) 19. dysplasia (124748) 20. #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 (5468935) 21. follow* (4736989) 22. detect* (2802512) 23. screen* (1209211) 24. diagnos* (6280598) 25. assess* (4626986) 26. surveillance (277377) 27. monitoring (894998) 28. #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 (14596755) 29. #7 AND #14 AND #20 AND #28 (4742) 30. #7 AND #14 AND #20 AND #28 AND [embase]/lim AND [2015-2015]/py AND [(cochrane review)/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) (12) |
| # de referencias identificadas | 12 | |
| # de referencias sin duplicados | 11 | |

| Reporte de búsqueda electrónica #3 | |
|--|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick |
| Plataforma | Wiley |
| Fecha de búsqueda | 06/02/2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 1. MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees (1331) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (2875) 3. #1 or #2 (3028) 4. MeSH descriptor: [Child] explode all trees (1111) 5. child*:ab,ti (86882) 6. #4 or #5 (86978) 7. #3 not #6 (2906) 8. MeSH descriptor: [Colonoscopy] explode all trees (1840) 9. colonoscop*:ab,ti (3808) 10. colo?scopy:ab,ti (51) 11. MeSH descriptor: [Endoscopy] explode all trees (15946) 12. MeSH descriptor: [Endoscopy, Gastrointestinal] explode all trees (4230) 13. endoscop*:ab,ti (16702) 14. #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (29169) |
| # de referencias identificadas | 7 |
| # de referencias sin duplicados | 5 |

Perfiles de evidencia

Pregunta: trasplante de microbiota de material fecal comparado con placebo en pacientes con colitis ulcerativa.

Configuración: pacientes adultos con colitis ulcerativa activa clínica y endoscópicamente de acuerdo con las escalas usadas convencionalmente en la evaluación de actividad de la enfermedad.

Bibliografía: Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, Moayyedi P. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1702-9.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|---|----------------------|-----------------|------------------------|---------------------|------------------------|---|--|-----------------|---------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Trasplante de microbiota de material fecal | Placebo | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Remisión clínica con remisión o respuesta endoscópica (seguimiento: rango 7 semanas a 12 semanas; evaluado con: número de pacientes que no presentaron remisión clínica o remisión o respuesta endoscópica) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serio ^a | No es serio | Serio ^b | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c | 81/140 (57,9%) | 106/137 (77,4%) | RR 0,76 (0,62 a 0,93) | 186 menos por 1000 (de 294 menos a 54 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 7 a 12 semanas; evaluado con: remisión endoscópica) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | Muy serio ^d | No es serio | Muy serio ^e | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c | 103/140 (73,6%) | 123/137 (89,8%) | RR 0,85 (0,69 a 1,05) | 135 menos por 1000 (de 278 menos a 45 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Valor I² = 31%.
- Intervalo de confianza cruza por 0,75.
- Autores declaran presentar conflictos de interés. No se reporta fuente de financiación de la revisión.
- Muy alta heterogeneidad (I² = 77%), hay intervalos que no se solapan.
- Intervalo del estimador de resumen cruza por 0,75 y valor nulo.

Pregunta: probióticos comparados con placebo en pacientes con colitis ulcerativa en remisión.

Configuración: pacientes de cualquier edad con colitis ulcerativa en remisión. La definición de *remisión* fue aquella reportada por los autores de los estudios primarios (clínica, endoscópica e histológica).

Bibliografía: Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(2). pii: E293.

| | | Certainty assessment | | | | Efecto | | Certainty | | | | |
|---|--------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|---------------------------------|--|-------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Nº de pacientes | | Importancia | | | |
| | | | | | | | Probióticos | Placebo | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | |
| Recalida (seguimiento: 12 meses; evaluado con: puntaje SCCAI >4 o cambios histológicos) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 15/20 (75,0%) | 11/12 (91,7%) | OR 0,27 (0,03 a 2,68) | 169 menos por 1000 (de 669 menos a 51 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

a. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador de asociación cruza por 0,75, valor nulo y 1,25.

Pregunta: cúrcuma comparada con placebo en pacientes con colitis ulcerativa.

Configuración: pacientes adultos con colitis ulcerativa activa clínica y endoscópicamente de acuerdo con las escalas usadas convencionalmente en la evaluación de actividad de la enfermedad.

Bibliografía: Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X, Asteriou E, Forbes A, Bogdanos DP. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11). pii: E1737.

| Certainty assessment | | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|--|--------------------|--------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|---|------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Nº de pacientes | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 4 semanas a 12 meses; evaluado con: remisión clínica de acuerdo con la definición establecida por los estudios primarios) | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | Muy serio ^b | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 64/100 (64,0%) | 40/101 (39,6%) | OR 4,33 (de 58 menos a 544 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos (seguimiento: rango 4 semanas a 12 meses; evaluado con: discontinuación del tratamiento, sin otra especificación) | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | Serio ^d | Serio ^e | Muy serio ^c | Ninguno | 19/122 (15,6%) ^f | 17/126 (13,5%) ^f | OR 1,15 (de 75 menos a 199 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Hay una inconsistencia entre los reportes de la evaluación del riesgo de sesgo. De acuerdo con el reporte, hay un estudio (Banerjee) con bajo puntaje Jadad y la gráfica muestra otro estudio (Hanai) con alto riesgo de sesgo de reporte selectivo).
- Muy alta heterogeneidad (I² = 73%).
- Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0,75, valor nulo y 1,25.
- Alta heterogeneidad (I² = 34%) calculado con la información reportada por los autores de la revisión.
- Desenlace de seguridad de interés: eventos adversos.
- Datos estimados con lo reportado por los autores.

Pregunta: *cannabis* comparada con placebo en pacientes con colitis ulcerativa.

Configuración: pacientes adultos con colitis ulcerativa activa o quiescente, de acuerdo con las definiciones y las escalas de medición de actividad usadas por los estudios primarios.

Bibliografía: Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(11):CD012954.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|--|----------------------|-----------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|----------------|---------------|---------------------------------|--|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cannabis | Placebo | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Remisión clínica (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: cambios en el puntaje de actividad seleccionado por los estudios primarios) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 7/29 (24,1%) | 8/31 (25,8%) | RR 0,94 (0,39 a 2,25) | 15 menos por 1000 (de 157 menos a 323 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Respuesta clínica (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: respuesta clínica definida de acuerdo con los autores de los estudios primarios) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 9/29 (31,0%) | 7/31 (22,6%) | RR 1,37 (0,59 a 3,21) | 84 más por 1000 (de 93 menos a 499 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: cualquier evento adverso) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | 29/29 (100,0%) | 24/31 (77,4%) | RR 1,28 (1,05 a 1,56) | 217 más por 1000 (de 39 más a 434 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador cruza por 0,75, valor nulo y 1,25.

b. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 1,25.

Pregunta: tofacitinib comparado con vedolizumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|--|----------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|--------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción Mayo Clinic score de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | |
| 4 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | RR 0,76 (0,37 a 1,60) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: Mayo Clinic score de 2 puntos o menor; con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | |
| 5 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | RR 0,58 (0,19 a 1,82) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: Mayo Clinic score - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | |
| 4 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | RR 0,71 (0,32 a 1,57) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | |
| 6 ^g | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^h | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | RR 1,71 (0,82 a 3,57) | 2 menos por 1000 (de 4 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- 2 estudios, vedolizumab vs. placebo; 2 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.
- Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- 2 estudios, vedolizumab vs. placebo; 3 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- 2 estudios, vedolizumab vs. placebo; 4 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- Intervalo de confianza cruza por valor nulo y 1,25.

Pregunta: tofacitinib comparado con placebo en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | | | | Efecto | Certainty | Importancia | | | |
|--|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|---|-----------------|----------------|------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | | | | Nº de pacientes | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción Mayo Clinic score de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 281/440 (63,9%) | 58/137 (42,3%) | RR 2,42 (1,61 a 5,86) | 601 más por 1000 (de 258 más a 1000 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: Mayo Clinic score de 2 puntos o menor; con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 89/440 (20,2%) | 18/137 (13,1%) | RR 2,47 (1,41 a 4,34) | 193 más por 1000 (de 54 más a 439 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: Mayo Clinic score - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^c | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 159/417 (38,1%) | 24/104 (23,1%) | RR 2,06 (1,25 a 3,39) | 245 más por 1000 (de 58 más a 552 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 57/1332 (4,3%) | 31/480 (6,5%) | RR 0,69 (0,43 a 1,09) | 20 menos por 1000 (de 37 menos a 6 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1,25.
- Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75 y valor nulo.

Pregunta: tofacitinib comparado con infliximab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | № de pacientes | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|-------------|------------|---------------------------------|---|------------------|---------|
| № de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tofacitinib | Infliximab | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic score</i> de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,47 (0,89 a 2,43) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> de 2 puntos o menor; con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 7 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,48 (0,83 a 2,65) | 1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,48 (0,83 a 2,65) | 1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^h | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,04 (0,58 a 1,89) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- 4 estudios, infliximab vs. placebo; 2 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- La revisión no realiza la evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.
- Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1,25.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- 4 estudios, infliximab vs. placebo; 3 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.
- 4 estudios, infliximab vs. placebo; 4 estudios, tofacitinib vs. placebo.

Pregunta: tofacitinib comparado con golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|-------------|--------------------------|--|-------------------|-------------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | | | Otras consideraciones | Nº de pacientes | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic score</i> de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | |
| 5 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | Tofacitinib | RR 0,88 (0,53 a 1,48) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> de 2 puntos o menor; con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | |
| 6 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | Golimumab | RR 1,14 (0,53 a 2,44) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | |
| 5 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | Tofacitinib | RR 0,85 (0,46 a 1,54) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | |
| 7 ^g | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | Golimumab | RR 1,26 (0,64 a 2,47) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- 3 estudios, golimumab vs. placebo; 2 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para autorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.
- Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- 3 estudios, golimumab vs. placebo; 3 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- 3 estudios, golimumab vs. placebo; 4 estudios, tofacitinib vs. placebo.

Pregunta: tofacitinib comparado con adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | Efecto | | Certainty | | Importancia | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|-----------------|-------------|---|-----------------------|----------|----------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Nº de pacientes | | Absoluto (IC 95%) | Relativo (IC 95%) | MUY BAJA | MUY BAJA | CRÍTICO |
| | | | | | | | Tofacitinib | Adalimumab | | | | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic score</i> de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | Serío ^c | Serío ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos) | RR 0,73 (0,45 a 1,19) | ⊕○○○ | MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> de 2 puntos o menor; con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | | |
| 7 ^f | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | Serío ^c | Muy serío ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | RR 0,78 (0,39 a 1,55) | ⊕○○○ | MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | Serío ^c | Muy serío ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos) | RR 0,79 (0,45 a 1,40) | ⊕○○○ | MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^h | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | Serío ^c | Muy serío ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | RR 1,17 (0,64 a 2,14) | ⊕○○○ | MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- 4 estudios, adalimumab *vs.* placebo; 2 estudios, tofacitinib *vs.* placebo.
- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.
- Intervalo del estimador de resumen cruza por 0,75 y valor nulo.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- 4 estudios, adalimumab *vs.* placebo; 3 estudios, tofacitinib *vs.* placebo.
- Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.
- 4 estudios, adalimumab *vs.* placebo; 4 estudios, tofacitinib *vs.* placebo.

Pregunta: ¿Debería realizarse la detección endoscópica comparado con la no detección para la vigilancia de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa?
Bibliografía: Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017; (9):CD000279. DOI: 10.1002/14651858.CD000279.pub4

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------|----------------------------------|--|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Detección endoscópica | No detección | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Detección de cáncer colorrectal | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | Serio ^b | Serio ^c | No es serio | Ninguno | 53/2895 (1,8%) | 135/4256 (3,2%) | OR 0,58 (0,42 a 0,80) | 13 menos por 1000 (de 18 menos a 6 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mortalidad por cáncer colorrectal | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | No es serio | Serio ^c | No es serio | Ninguno | 15/176 (8,5%) | 79/354 (22,3%) | OR 0,36 (0,19 a 0,69) | 129 menos por 1000 (de 171 menos a 58 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Detección de cáncer colorrectal en estadios tempranos | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Ninguno | 17/110 (15,5%) | 0,0% | OR 5,40 (1,51 a 19,30) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Colectomía | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Ninguno | 33 casos, 51 controles | 0,0% | OR 0,49 (0,27 a 0,88) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Detección de cáncer colorrectal estados avanzados | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | Muy serio ^e | Serio ^c | Muy serio ^d | Ninguno | 17/110 (15,5%) | 9/117 (7,7%) | OR 5,40 (1,51 a 19,30) | 233 más por 1000 (de 35 más a 540 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Se presenta alto riesgo de sesgo por sesgo de selección de participantes, sesgo de detección, sesgo de memoria y cortos seguimientos.
- Se presenta moderada inconsistencia: I² = 48%.
- Los pacientes presentan enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.
- El tamaño de la muestra no tiene suficiente poder para observar diferencias (n<300).
- Se presenta alta inconsistencia: I² = 71%.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con endoscopia de luz blanca para la detección de neoplasias en pacientes con colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessisow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------------------|-----------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Endoscopia de luz blanca | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | |
| Cualquier lesión displásica | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^b | Ninguno | 14/50 (28,0%) | 6/53 (11,3%) | OR 3,05 (1,07 a 8,71) | 167 más por 1000 (de 7 más a 413 más) | ⊕⊕○○ BAJA |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- a. No se presenta cegamiento de los investigadores y los participantes para la intervención y los desenlaces. Sin embargo, debido a la naturaleza, es esperado.
- b. El tamaño de la muestra es menor de 300, lo cual no permite tener suficiente poder en el estudio para ver diferencias.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con endoscopia de luz blanca para la detección de neoplasias en pacientes con colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessisow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|------------------------|--|-----------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Endoscopia de luz blanca | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | |
| Cualquier lesión displásica | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^b | Ninguno | 32/84 (38,1%) | 10/81 (12,3%) | OR 4,37 (1,97 a 9,68) | 258 más por 1000 (de 94 más a 453 más) | ⊕⊕○○ BAJA |
| Neoplasia avanzada | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^b | Ninguno | 8/84 (9,5%) | 2/81 (2,5%) | OR 4,16 (0,86 a 20,21) | 71 más por 1000 (de 3 menos a 314 más) | ⊕⊕○○ BAJA |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- a. No se presenta cegamiento de los investigadores y los participantes para la intervención y los desenlaces. Sin embargo, debido a la naturaleza, es esperado.
- b. El tamaño de la muestra es menor de 300, lo cual no permite tener suficiente poder en el estudio para ver diferencias.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con imágenes de banda ancha para la detección de displasias en la vigilancia de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-2526. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | № de pacientes | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------|---|------------------|---------|
| № de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Imágenes de banda ancha | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Displasia (análisis en red) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Muy serio ^b | Serio ^c | Ninguno | | | OR 1,41 (0,70 a 2,84) | 1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- a. Se presenta sesgo de detección, no es clara la aleatorización y no existe cegamiento debido a la naturaleza de la intervención.
- b. El análisis proviene de *network* metaanálisis.
- c. El número total de participantes no da suficiente poder; se refleja en los intervalos de confianza, que superan el 1,25% del estimador.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con ecoendoscopia de luz blanca para la detección de displasias en la vigilancia de colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | № de pacientes | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------|---|------------------|---------|
| № de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Ecoendoscopia de luz blanca | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Displasia (análisis en red) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Muy serio ^b | Serio ^c | Ninguno | 0/0 | 0/0 | OR 1,96 (0,72 a 5,34) | 2 menos por 1000 (de 5 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- a. Se presenta sesgo de detección, no es clara la aleatorización y no existe cegamiento debido a la naturaleza de la intervención.
- b. El análisis proviene de *network* metaanálisis.
- c. El número total de participantes no da suficiente poder; se refleja en los intervalos de confianza, que superan el 1,25% del estimador.

Question: Should adalimumab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| Quality assessment | | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | | Importance |
|--|-------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|--|---------|------------|------------|
| No of studies | Design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adalimumab | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | Quality | Importance | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of ≥ 3 points and $\geq 30\%$ change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥ 1 point or absolute rectal bleeding sub score of ≤ 1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | No serious imprecision | None | 205/370 (55.4%) | 157/371 (42.3%) | OR 1.89 (1.41 to 2.5) | 158 more per 1000 (from 85 more to 224 more) | ⊕⊕⊕○ | MODERATE | CRITICAL |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A complete Mayo score of < 2 points and no individual subscore > 1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 65/370 (17.6%) | 39/371 (10.5%) | OR 1.82 (1.19 to 2.83) | 71 more per 1000 (from 18 more to 144 more) | ⊕⊕⊕○ | MODERATE | CRITICAL |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of < 1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 172/370 (46.5%) | 134/371 (36.1%) | OR 1.53 (1.14 to 2.07) | 103 more per 1000 (from 31 more to 178 more) | ⊕⊕⊕○ | MODERATE | CRITICAL |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Very serious ^{1,2} | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ³ | None | 80/171 (46.8%) | 41/90 (45.6%) | OR 1.33 (0.77 to 2.22) | 71 more per 1000 (from 64 fewer to 194 more) | ⊕○○○ | VERY LOW | CRITICAL |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A complete Mayo score of < 2 points and no individual subscore > 1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Very serious ^{1,2} | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 52/171 (30.4%) | 20/89 (22.5%) | OR 1.97 (1.13 to 3.5) | 139 more per 1000 (from 22 more to 279 more) | ⊕⊕○○ | LOW | |
| Mucosal healing (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of < 1 point at the end of maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Very serious ^{1,2} | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ³ | None | 98/171 (57.3%) | 43/89 (48.3%) | OR 1.49 (0.95 to 2.39) | 99 more per 1000 (from 13 fewer to 208 more) | ⊕○○○ | VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | | |

¹ Some studies with unclear risk of bias in allocation concealment and blinding of care providers, participants, or outcome assessors.

² One study non-randomized (Suzuki 2014).

³ Include "no effect" AND appreciable harm or benefit.

Date: 2019-03-04

Question: Should golimumab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | | Importance |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|------------------------|---|---------|------|------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Golimumab | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | ⊕⊕⊕⊕ | ⊕⊕⊕ | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 133/257 (51.8%) | 76/256 (29.7%) | OR 2.54 (1.79 to 3.7) | 221 more per 1000 (from 134 more to 313 more) | ⊕⊕⊕⊕ | HIGH | CRITICAL |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 48/257 (18.7%) | 16/256 (6.3%) | OR 3.54 (2 to 6.56) | 128 more per 1000 (from 55 more to 242 more) | ⊕⊕⊕⊕ | HIGH | CRITICAL |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 111/257 (43.2%) | 73/256 (28.5%) | OR 1.91 (1.33 to 2.73) | 147 more per 1000 (from 61 more to 236 more) | ⊕⊕⊕⊕ | HIGH | CRITICAL |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 72/153 (47.1%) | 49/156 (31.4%) | OR 2.27 (1.39 to 3.6) | 196 more per 1000 (from 75 more to 308 more) | ⊕⊕⊕⊕ | HIGH | CRITICAL |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 51/153 (33.3%) | 35/156 (22.4%) | OR 1.79 (1.09 to 3.04) | 117 more per 1000 (from 15 more to 244 more) | ⊕⊕⊕⊕ | HIGH | CRITICAL |

Date: 2019-03-04

Question: Should infliximab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | | No of patients | | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|------------------------|---|--------|----------|----------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Infliximab | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | | | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 162/242 (66.9%) | 81/244 (33.2%) | OR 4.11 (2.84 to 6.1) | 339 more per 1000 (from 253 more to 420 more) | ⊕⊕⊕○ | MODERATE | CRITICAL | |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 88/242 (36.4%) | 25/244 (10.2%) | OR 5.12 (3.18 to 8.58) | 266 more per 1000 (from 164 more to 392 more) | ⊕⊕⊕○ | MODERATE | CRITICAL | |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 73/121 (60.3%) | 38/123 (30.9%) | OR 3.42 (2 to 5.94) | 296 more per 1000 (from 163 more to 417 more) | ⊕⊕⊕○ | MODERATE | CRITICAL | |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 55/84 (65.5%) | 24/45 (53.3%) | OR 1.66 (0.79 to 3.5) | 121 more per 1000 (from 59 fewer to 267 more) | ⊕⊕○○ | LOW | CRITICAL | |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 42/84 (50%) | 20/45 (44.4%) | OR 1.24 (0.61 to 2.67) | 54 more per 1000 (from 116 fewer to 237 more) | ⊕⊕○○ | LOW | CRITICAL | |
| Mucosa healing (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 55/84 (65.5%) | 22/45 (48.9%) | OR 1.98 (0.96 to 4.04) | 166 more per 1000 (from 10 fewer to 306 more) | ⊕⊕○○ | LOW | CRITICAL | |

¹ Unclear selection and attrition bias.

² Include "no effect" AND appreciable harm or benefit.

Date: 2019-03-05

Question: Should vedolizumab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | No of patients | | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|----------------|---------------|------------------------|---|--------------|----------|------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Vedolizumab | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 69/130 (53.1%) | 20/76 (26.3%) | OR 3.17 (1.72 to 6.16) | 268 more per 1000 (from 117 more to 424 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 30/130 (23.1%) | 5/76 (6.6%) | OR 4.42 (1.72 to 14) | 172 more per 1000 (from 42 more to 431 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 64/130 (49.2%) | 19/76 (25%) | OR 2.97 (1.59 to 5.37) | 247 more per 1000 (from 96 more to 392 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 43/72 (59.7%) | 19/79 (24.1%) | OR 5.27 (2.68 to 11.6) | 385 more per 1000 (from 219 more to 546 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 33/72 (45.8%) | 5/79 (6.3%) | OR 3.63 (1.75 to 7.72) | 134 more per 1000 (from 42 more to 280 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Mucosa healing (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point at the end of maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 43/72 (59.7%) | 19/79 (24.1%) | OR 4.79 (2.33 to 9.93) | 362 more per 1000 (from 184 more to 518 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |

Date: 2019-03-05

Question: Should biosimilar of infliximab (CT-P13) be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakubara A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1043-57.

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------------------------|---------|--|----------|------------------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Biosimilar of infliximab (CT-P13) | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Clinical response rates at 8-14 weeks (follow-up 14-54 weeks; assessed with: In general, decrease of Mayo score of ≥ 3 [or partial Mayo score of ≥ 2]) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ² | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 135/180 (75%) | - | Pooled clinical response rates 0.74 (0.65 to 0.82) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Clinical remission rates at 8-14 weeks (follow-up 14-54 weeks; assessed with: Partial Mayo score of ≤ 2 or < 2) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 107/202 (53%) | - | Pooled clinical remission rates 0.50 (0.41 to 0.59) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Overall adverse events (follow-up 14-54 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 5/78 (6.4%) | - | Pooled rates of overall adverse events 0.08 (0.03 to 0.17) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Infections (follow-up 14-54 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 3/140 (2.1%) | - | Pooled rates of infections 0.03 (0.01 to 0.08) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Infusion reactions (follow-up 14-54 weeks) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 4/140 (2.9%) | - | Pooled rates of infusion reactions 0.03 (0.01 to 0.08) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Sustained clinical response at 30-32 weeks after switching from infliximab to CT-P13 | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | 0% | Rate sustained clinical response (30-32 weeks) 0.96 (0.58 to 1) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Sustained clinical remission at 51 weeks after switching from infliximab to CT-P13 (Copy) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | 0% | Rate sustained clinical remission (51 weeks) 0.83 (0.19 to 0.99) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |

¹ All studies received 2-5 stars in the assessment by the Newcastle-Ottawa Scale.

² I²= 34.3%

³ I²=0%

Date: 2019-03-05

Question: Should biologic drugs (safety profile) be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):870-9.

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|---------------------------------|-----------------|------------------------|--|------|----------|------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Biologic drugs (safety profile) | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Adalimumab any adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 208/530 (39.2%) | 118/319 (37%) | OR 1.18 (0.87 to 1.61) | 39 more per 1000 (from 32 fewer to 116 more) | ⊕⊕○○ | CRITICAL | |
| Adalimumab serious adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 20/530 (3.8%) | 24/319 (7.5%) | OR 0.48 (0.26 to 0.89) | 38 fewer per 1000 (from 8 fewer to 55 fewer) | ⊕⊕⊕○ | CRITICAL | |
| Adalimumab infection vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 86/530 (16.2%) | 20/319 (6.3%) | OR 1.04 (0.71 to 1.53) | 2 more per 1000 (from 17 fewer to 30 more) | ⊕⊕○○ | CRITICAL | |
| Adalimumab infection site reaction vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 32/530 (6%) | 9/319 (2.8%) | OR 2.16 (1.01 to 4.62) | 31 more per 1000 (from 0 more to 90 more) | ⊕⊕⊕○ | CRITICAL | |
| Adalimumab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 304/434 (70%) | 252/356 (70.8%) | OR 1.33 (0.65 to 2.71) | 55 more per 1000 (from 96 fewer to 160 more) | ⊕⊕○○ | CRITICAL | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|---|------------------|----------|
| Adalimumab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 64/434 (14.7%) | 46/356 (12.9%) | OR 1.10 (0.73 to 1.67) | 11 more per 1000 (from 31 fewer to 69 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection site reaction vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 51/434 (11.8%) | 14/356 (3.9%) | OR 3.27 (1.77 to 6.02) | 79 more per 1000 (from 28 more to 158 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Adalimumab infection vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 250/434 (57.6%) | 173/356 (48.6%) | OR 1.23 (0.31 to 1.65) | 52 more per 1000 (from 259 fewer to 123 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 158/402 (39.3%) | 126/330 (38.2%) | OR 1.05 (0.78 to 1.41) | 12 more per 1000 (from 57 fewer to 84 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 11/402 (2.7%) | 20/330 (6.1%) | OR 0.44 (0.21 to 0.92) | 33 fewer per 1000 (from 5 fewer to 47 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Golimumab infection site reaction vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 15/402 (3.7%) | 5/330 (1.5%) | OR 2.52 (0.9 to 7.02) | 22 more per 1000 (from 1 fewer to 82 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|--|---------------|----------|
| Golimumab infection vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 47/402 (11.7%) | 5/330 (1.5%) | OR 0.96 (0.61 to 1.51) | 1 fewer per 1000 (from 6 fewer to 8 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 226/308 (73.4%) | 103/156 (66%) | OR 1.42 (0.93 to 2.15) | 74 more per 1000 (from 16 fewer to 147 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 35/308 (11.4%) | 12/156 (7.7%) | OR 1.54 (0.77 to 3.06) | 37 more per 1000 (from 17 fewer to 126 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab infection site reaction vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 46/308 (14.9%) | 18/156 (11.5%) | OR 1.35 (0.75 to 2.41) | 34 more per 1000 (from 26 fewer to 124 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab infection vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision ² | None | 120/308 (39%) | 44/156 (28.2%) | OR 1.62 (1.07 to 2.47) | 107 more per 1000 (from 14 more to 210 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Infliximab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 106/121 (87.6%) | 103/121 (85.1%) | OR 1.23 (0.59 to 2.59) | 24 more per 1000 (from 80 fewer to 86 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|----------------|----------------|------------------------|---|---------------|----------|
| Infliximab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 26/121 (21.5%) | 31/121 (25.6%) | OR 0.79 (0.44 to 1.45) | 42 fewer per 1000 (from 125 fewer to 77 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Infliximab infection site reaction vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 12/121 (9.9%) | 13/121 (10.7%) | OR 0.91 (0.4 to 2.1) | 9 fewer per 1000 (from 62 fewer to 94 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Infliximab infection vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 26/121 (21.5%) | 47/121 (38.8%) | OR 1.23 (0.73 to 2.05) | 50 more per 1000 (from 72 fewer to 177 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Vedolizumab any adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 90/225 (40%) | 69/149 (46.3%) | OR 0.77 (0.51 to 1.18) | 64 fewer per 1000 (from 158 fewer to 41 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Vedolizumab serious adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 5/225 (2.2%) | 10/149 (6.7%) | OR 0.32 (0.11 to 0.95) | 45 fewer per 1000 (from 3 fewer to 59 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Vedolizumab infection vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 31/225 (13.8%) | 22/149 (14.8%) | OR 0.92 (0.51 to 1.67) | 10 fewer per 1000 (from 66 fewer to 77 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|--|---------------|----------|
| Vedolizumab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 497/650 (76.5%) | 16/275 (5.8%) | OR 1.01 (0.71 to 1.44) | 1 more per 1000 (from 16 fewer to 24 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Vedolizumab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 77/650 (11.8%) | 37/275 (13.5%) | OR 0.91 (0.6 to 1.39) | 11 fewer per 1000 (from 49 fewer to 43 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Vedolizumab infection vs placebo (maintenance) (Copy) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 371/650 (57.1%) | 155/275 (56.4%) | OR 1.15 (0.87 to 1.54) | 34 more per 1000 (from 35 fewer to 102 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Adalimumab any adverse event vs golimumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.14 (0.6 to 2.3) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Adalimumab serious event vs golimumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.14 (0.18 to 6.38) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Adalimumab infection site reaction vs golimumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 0.88 (0.14 to 6.26) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Adalimumab infection vs golimumab (induction) NMA | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.06 (0.59 to 1.93) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |
| Adalimumab any adverse event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.53 (0.75 to 3.29) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | | | - | | |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------|---|---|-------------------------|----|------------------|----------|
| Adalimumab serious event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | None | - | - | OR 1.53 (0.24 to 11.01) | 0% | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | None | - | - | OR 1.13 (0.56 to 2.2) | 0% | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | None | - | - | OR 1.33 (0.61 to 2.92) | 0% | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious indirectness | None | - | - | OR 1.37 (0.17 to 12.69) | 0% | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab infection vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | None | - | - | OR 1.07 (0.49 to 2.2) | 0% | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab any adverse event vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious indirectness | None | - | - | OR 0.94 (0.29 to 2.95) | 0% | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab serious adverse event vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | None | - | - | OR 0.73 (0.27 to 1.3) | 0% | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection site reaction vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious indirectness | None | - | - | OR 2.44 (0.45 to 12.95) | 0% | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | None | - | - | OR 0.76 (0.33 to 1.69) | 0% | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|---|---|-------------------------|---------|------------------|----------|
| Adalimumab any adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.07 (0.28 to 3.91) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab serious adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.40 (0.56 to 3.47) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection site reaction vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 3.60 (0.57 to 24.17) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.00 (0.41 to 2.37) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab any adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.30 (0.43 to 4.14) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab serious adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.20 (0.55 to 2.7) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab infection vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis (Copy) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.06 (0.47 to 2.28) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.16 (0.27 to 4.75) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.90 (0.65 to 5.79) | 0% - | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRITICAL |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|---|---|-------------------------|----|---|------------------|----------|
| Golimumab infection site reaction vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.47 (0.17 to 12.41) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab infection vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.31 (0.49 to 3.48) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.39 (0.39 to 5.24) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.66 (0.61 to 4.67) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab infection vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.40 (0.58 to 3.44) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Infliximab any adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.22 (0.3 to 5.36) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Infliximab serious adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 0.87 (0.33 to 2.29) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Infliximab infection vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.07 (0.41 to 2.7) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

¹ Particularly in the case of the "Incomplete outcome data (attrition bias)" domain.

² 95% CI include "no effect" AND appreciable harm or benefit.

Date: 2019-03-05

Question: Should biologic drugs (health-related quality of life) be used for moderate-to-severe ulcerative colitis?

Bibliography: Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme OM, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1174-85.

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | No of patients | Biologic drugs (health-related quality of life) | Control | Relative (95% CI) | Absolute | Quality | Importance |
|--|-------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|--------------|----------------|---|---------|--|---------------|----------|------------|
| | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Risk of bias | | | | | | | |
| Infliximab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | - | 529 | - | - | MD 18.58 higher (13.19 to 23.97 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Vedolizumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | - | 363 | - | - | MD 18.00 higher (11.08 to 24.92 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Golimumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | - | 640 | - | - | MD 10.97 higher (5.94 to 16 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Adalimumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | - | 363 | - | - | MD 9.00 higher (2.65 to 15.35 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Adalimumab versus golimumab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | - | 363 | - | - | MD 1.97 lower (10.07 lower to 6.13 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL | |
| Adalimumab versus infliximab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | - | 363 | - | - | MD 9.58 lower (17.91 to 1.25 lower) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Adalimumab versus vedolizumab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | - | 363 | - | - | MD 9.00 lower (18.39 lower to 0.39 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |

| | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------------|---|--|------------------------|
| Golimumab versus infliximab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | Serious ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | MD 7.61 lower (14.99 to 0.24 lower) | ⊕⊕○○ LOW CRITICAL |
| Golimumab versus vedolizumab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | Serious ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | MD 7.03 lower (15.59 lower to 1.52 higher) | ⊕⊕○○ LOW CRITICAL |
| Vedolizumab versus infliximab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | MD 0.58 lower (9.35 lower to 8.2 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE CRITICAL |
| Vedolizumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at maintenance therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Very serious ⁴ | Serious ⁵ | No serious indirectness | Serious ¹ imprecision | Reporting bias ² | 248 | - | MD 21.10 higher (11.94 to 30.26 higher) | ⊕○○○ VERY LOW CRITICAL |
| Infliximab versus placebo response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ⁴ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 486/0 (0%) | - | OR 2.35 (1.62 to 3.41) | ⊕⊕○○ LOW CRITICAL |
| Vedolizumab versus placebo response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 374/0 (0%) | - | OR 1.98 (1.34 to 3.16) | ⊕⊕⊕○ MODERATE CRITICAL |
| Adalimumab versus placebo response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 940/0 (0%) | - | OR 1.38 (1.07 to 1.79) | ⊕⊕⊕○ MODERATE CRITICAL |
| Adalimumab versus vedolizumab response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | - | - | OR 0.70 (0.41 to 1.19) | ⊕⊕⊕○ MODERATE CRITICAL |

¹ Confidence intervals cross the one boundary of margin of equivalence* (MD: -16 to 16).

² Asymmetry in comparison-adjusted funnel plot. Downgraded by one level.

³ Confidence and prediction intervals do not agree in one direction in relation to clinically important effect.

⁴ Majority of evidence is from studies judged at high risk of bias.

⁵ Small number of studies. Predictive intervals could not be estimated.

Date: 2019-03-08

Question: Should infliximab vs adalimumab be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Trigos-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network metaanalysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1411-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | | No of patients | | | Effect | | Quality | Importance |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|------------|----------------|------------------------|----------|------------------|--|---------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Infliximab | Adalimumab | Relative (95% CI) | Absolute | | | | |
| Clinical remission at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - | OR 2.35 (1.35 to 4.14) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | | | |
| Clinical response at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - | OR 2.10 (1.33 to 3.27) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | | | |
| Mucosa healing at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - | OR 2.01 (1.28 to 3.16) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | | | |

¹ Risk of bias of one study was unclear due to the method of randomization and allocation concealment.

Date: 2019-03-08

Question: Should infliximab vs golimumab be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Trigos-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network metaanalysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1411-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | | No of patients | | | Effect | | Quality | Importance |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|------------|----------------|------------------------|----------|--------------|--|---------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Infliximab | Golimumab | Relative (95% CI) | Absolute | | | | |
| Clinical response at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - | OR 1.60 (1.01 to 2.56) | - | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | | | |
| Mucosa healing at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - | OR 1.67 (1.04 to 2.67) | - | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | | | |

REFERENCIAS

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreriro M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
4. Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002;31(1):1-20. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(01\)00002-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(01)00002-4)
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
6. Juliao-Baños F, Damas OM, Arrubla M, Calixto O, Camargo J, Cruz L, et al. The Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Colombia is Increasing: Report on the National Prevalence of IBD and Description of IBD Phenotype. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-405. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37865-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37865-5)
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
8. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2113-16. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x>
9. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: Results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171-6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01680.x>
10. Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of Helicobacter pylori infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:469-76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x>
11. Lönnfors S, Vermeire S, Avenado L. IBD and health-related quality of life -- Discovering the true impact. *J Crohn Colitis*. 2014;8(10):1281-6. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.005>
12. Juliao F, Ruiz M, Flórez JF, Donado J, Marín J, Monsalve C, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Col Gastro*. 2010;23(3):240-51.
13. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5-36. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
15. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>
16. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
17. Rioux K. What is the prognosis of ulcerative colitis? *Inflamm Bowel disease*. 2008; 14(Suppl 2):S52-3. <https://doi.org/10.1002/ibd.20574>
18. Roda G, Narula N, Pinotti R, Skamnelos A, Katsanos K, Ungaro R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1481-92. <https://doi.org/10.1111/apt.14063>
19. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan G. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
20. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):769-808. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.008>
21. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1465-96. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.007>
22. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49145>
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>

24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
25. Higgins JPT, Deeks JJ, Davenport C, Clarke MJ (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.2.0 (actualizada en febrero de 2017), Cochrane, 2017.
26. Bewtra M, Johnsson R. Assessing Patient Preferences for Treatment Options and Process of Care in Inflammatory Bowel Disease: A Critical Review of Quantitative Data. *Patient*. 2013;6(4):241-55. <https://doi.org/10.1007/s40271-013-0031-2>
27. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated with Improved Long-term Outcomes of Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.015>
28. National Clinical Guideline Centre (UK). *Ulcerative Colitis: Management in Adults, Children and Young People* [Internet]. Londres: Royal College of Physicians; 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247597/PubMed>
29. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115. <https://doi.org/10.1002/14651858>
30. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of Oral vs. Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):167-76. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.410>
31. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub4>
32. Ford A, Bernstein C, Khan K, Abreu M, Marshall J, Talley N, et al. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590-9; quiz 600. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.70>
33. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007698. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007698.pub3>
34. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD000478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
35. Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(2).pii:E293. <https://doi.org/10.3390/nu11020293>
36. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454-65. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>
37. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572-82. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>
38. Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X, Asteriou E, Forbes A, Bogdanos DP. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11).pii: E1737. <https://doi.org/10.3390/nu10111737>
39. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11):CD012954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012954>
40. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1702-9. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001228>
41. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling C, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165435>
42. Trigos-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate to severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:1411-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>
43. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüneret M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905725>
44. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakubara A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumor necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1043-57. <https://doi.org/10.1111/apt.13990>
45. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien Ch, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and

- Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>
46. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):870-9. <https://doi.org/10.1002/phar.1785>
 47. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme OM, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1174-85. <https://doi.org/10.1111/apt.15005>
 48. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):P2179-2191.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>
 49. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9):CD000279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4>
 50. Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy188>

Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta

Clinical practice guidelines for the treatment of Crohn's disease in the adult population

Fabián Juliao-Baños,¹ Carlos Fernando Grillo-A.,² Luis Fernando Pineda,³ William Otero-Regino,⁴ María Teresa Galiano,⁵ Rafael García-Duperly,⁶ María Teresa Vallejo-O.,⁷ Marcela Torres-Amaya.⁸

ACCESO ABIERTO

Citación:

Juliao-Baños F, Grillo CF, Pineda LF, Otero-Regino W, Galiano MT, García-Duperly R, Vallejo MT, Torres-Amaya M. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta. Rev Colomb Gastroenterol. 2020;35(Supl 2):63-200. <https://doi.org/10.22516/25007440.637>

¹ Médico internista, especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Coordinador, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia. Investigador principal, líder de la Guía. Medellín, Colombia.

² Médico cirujano, especialista en Obstetricia y Ginecología. Magíster en Epidemiología Clínica. Profesor, departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Médico cirujano, especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Centro de Enfermedades Digestivas, GUT Médica. Bogotá, Colombia.

⁴ Médico cirujano, especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Profesor titular, facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Médica cirujana, especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Unidad de Gastroenterología, SERVIMED S.A.S y Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

⁶ Médico cirujano. Cirujano coloproctólogo, Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia.

⁷ Médica cirujana, magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁸ Química farmacéuta, magíster en Epidemiología Clínica. Doctorado en Salud Pública, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 11/08/20
Fecha aceptado: 16/10/20



Resumen

Objetivo: la enfermedad de Crohn es un trastorno inflamatorio idiopático de etiología desconocida con características genéticas, inmunológicas e influencias del medio ambiente. La incidencia y la prevalencia de la enfermedad de Crohn han aumentado en Colombia. El tratamiento de estos pacientes no es fácil y ha evolucionado en los últimos años; por lo tanto, es necesario desarrollar una guía de práctica clínica en Colombia, orientada al tratamiento de esta compleja enfermedad, para unificar criterios. **Materiales y métodos:** esta guía fue desarrollada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, el Grupo Cochrane ITS y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Se desarrollaron preguntas clínicas relevantes a la entidad y se realizó la búsqueda de guías nacionales e internacionales en bases de datos especializadas. Las guías existentes fueron evaluadas en términos de calidad y aplicabilidad. El Grupo Cochrane realizó la búsqueda sistemática de la literatura. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas usando la metodología GRADE. **Resultados:** se realizó una guía de práctica clínica basada en la evidencia, para el tratamiento tanto médico como quirúrgico de la enfermedad de Crohn en población adulta en Colombia. Se diseñaron algoritmos de manejo teniendo en cuenta la actividad, el comportamiento y la localización de la enfermedad. **Conclusiones:** se estableció que una adecuada evaluación clínica, endoscópica e imagenológica, así como una estratificación de riesgo individual son importantes para el manejo, y se especificaron las indicaciones para el adecuado tratamiento tanto médico como quirúrgico de estos pacientes.

Palabras clave

Enfermedad de Crohn, comportamiento, extensión, cicatrización de la mucosa, terapia biológica, Crohn perianal, enfermedad de Crohn posquirúrgica.

Abstract

Objective: Crohn's disease is an idiopathic inflammatory disorder of unknown origin, influenced by genetic, immunological, and environmental factors. The incidence and prevalence of Crohn's disease have increased in Colombia. The treatment of these patients is not easy and has improved in recent years. Therefore, it is necessary to develop the Colombian Clinical Practice Guideline to guide the treatment of this complex disease and unify criteria. **Materials and methods:** The present guideline was carried out by a multidisciplinary team with support from the Asociación Colombiana de Gastroenterología, the Cochrane ITS Team, and the Clinical Research Institute of the Universidad Nacional de Colombia. Clinical questions regarding this disease were developed, and national and international guidelines were searched in specialized databases. The existing guidelines were evaluated in terms of quality and applicability. The Cochrane Group conducted a systematic search of the existing literature. Evidence tables were elaborated, and recommendations were made using the GRADE methodology. **Results:** An evidence-based clinical practice guideline was developed for the medical and surgical treatment of Crohn's disease in the adult population in Colombia. Treatment algorithms were designed, taking into account the activity, behavior, and location of the disease. **Conclusions:** It was established that proper clinical, endoscopic, and imaging assessment, as well as individual risk stratification, are important for treatment. Also, the indications for adequate medical and surgical treatment of these patients were specified.

Keywords

Crohn's disease, behavior, extension, mucosal healing, biological therapy, perianal Crohn's, postoperative Crohn's.

JUSTIFICACIÓN Y MARCO TEÓRICO

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende dos entidades, la *enfermedad de Crohn* (EC) y la *colitis ulcerativa* (CU), las cuales son patologías inflamatorias crónicas del tracto gastrointestinal, poco comunes, que afectan primordialmente al colon e intestino delgado. Su curso clínico se caracteriza por presentar múltiples recaídas y durante los últimos años se ha detectado un aumento en la frecuencia de aparición a nivel mundial (1, 2). Se desconoce la causa de la enfermedad, pero resulta de una interacción compleja entre el genotipo del huésped, la microbiota intestinal y los factores ambientales, que desencadenan una alteración en la respuesta inmunitaria intestinal (3). Aunque tradicionalmente se ha considerado que la EC es una enfermedad autoinmunitaria, no cumple los criterios de dichas enfermedades (4) y, por ello, algunos consideran que en realidad es una enfermedad autoinflamatoria (5, 6).

Históricamente, los estudios con mayor prevalencia de EII provienen de los países escandinavos, Reino Unido y Norteamérica. La EII afecta aproximadamente a 5 millones de personas en el mundo, entre ellos, 1,4 millones en Estados Unidos y cerca de 3 millones de personas en Europa (7). Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos en EII encontró una prevalencia de EC en Europa de 0,6-322 por cada 100.000 habitantes, de 16,7-318,5 por cada 100.000 habitantes en Norteamérica y de 0,88-67,9 por cada 100.000 habitantes en Asia. Se demostró un incremento en la incidencia con el tiempo en el 75% de los estudios en EC (8). Una más reciente revisión sistemática de 147 estudios reportó altas tasas de prevalencia para EC en Europa (la más alta en Alemania, de 322 por cada 100.000 habitantes) y Norteamérica (la más alta en Canadá, de 319 por cada 100.000 habitantes), las cuales se han mantenido estables (9). Sin embargo, los estudios poblacionales realizados desde 1990 han demostrado un incremento en la incidencia y la prevalencia de EC en países en vía de desarrollo en Asia y en Suramérica, como en Brasil, México y Colombia (9-13). En Colombia se ha encontrado que la EC es menos frecuente que la CU. Uno de los primeros estudios se publicó en 1991, con 108 casos de EII, 98 con CU y 10 con EC, diagnosticados entre 1968 y 1990 en Bogotá (Colombia), para una razón CU/EC de 9,8:1 (14). En 2010, un trabajo del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (Colombia) encontró que en 202 pacientes con EII diagnosticados entre 2001-2009, la EC representó el 15,8%, la CU el 80,7% y no clasificable el 3,5%. La razón de CU/EC en este estudio fue 5,1:1 (15). Una actualización reciente en este mismo centro encontró, en 649 pacientes con EII, 478 individuos con CU (73,7%), 159 pacientes con EC (24,5%) y 12 con EII no clasificable (1,8%), con una relación CU/EC de 3,0:1, con predominio de la EC

en hombres (13). Otras series en Colombia también han documentado una proporción mayor de CU sobre EC (16, 17). Estos datos muestran que cada vez se diagnostican más pacientes con EC en el contexto de la EII, lo que semeja lo documentado en países desarrollados (18).

Por su baja prevalencia, la EC, a diferencia de la CU, cumple los criterios de una *enfermedad huérfana*. En Colombia, una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un período particular de tiempo) menor de 1 por cada 5000 personas (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011) (19).

La EC usualmente se manifiesta entre la segunda y la cuarta década de la vida, con un pequeño pico adicional entre los 50 y 60 años (20). El diagnóstico se basa en la evaluación simultánea de síntomas clínicos, alteraciones de imágenes endoscópicas o radiológicas, bioquímicas e histopatológicas. Las alteraciones histológicas aisladas no hacen el diagnóstico. Las recientes guías de ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation), han ratificado que no existe un "estándar de oro" para el diagnóstico de la EC. No recomiendan el uso de pruebas genéticas ni serológicas para el diagnóstico (21, 22). Clínicamente, es una entidad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, que afecta principalmente al colon y al intestino delgado, aunque puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el área perianal. Así mismo, puede afectar a los órganos extraintestinales, su curso clínico es variable con períodos alternantes de actividad y remisión de los síntomas. La inflamación es segmentaria, asimétrica y transmural, clínicamente es una entidad heterogénea, insidiosa y progresiva. Los síntomas más comunes son dolor abdominal, diarrea, sangrado gastrointestinal y pérdida de peso, dependiendo de la gravedad, la localización y el comportamiento (1). El tabaquismo, la vida urbana, la exposición a antibióticos y el uso de anticonceptivos orales son factores de riesgo documentados (23). Al examen físico se deben buscar signos de toxicidad sistémica, deshidratación, desnutrición, anemia y malabsorción, como también la presencia de dolor o masas en el abdomen. Examinar la región perianal es mandatorio, debido a que hasta un tercio de los pacientes presentan compromiso perianal (1). Los hallazgos de laboratorios más frecuentemente encontrados son anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia y elevación de la proteína C-reactiva (PCR); este último no se correlaciona bien con los hallazgos endoscópicos y en un tercio de los pacientes nunca se incrementa (21, 24). Los biomarcadores fecales como la calprotectina se correlacionan con actividad inflamatoria por neutrófilos en el intestino, y están siendo utilizados como prueba de tamizaje, con alta sensibilidad y especificidad, para el diagnóstico de EII (25). Los pacientes con síntomas de síndrome de intestino irritable (SII),

con una concentración de calprotectina fecal menor de 40 µg/g, tienen una probabilidad del 1% de padecer EII (26). Entre el 60% y el 70% de los pacientes con EC pueden tener niveles de anticuerpos antimicrobianos elevados, el más prevalente es el anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); sin embargo, la sensibilidad y la especificidad de estos anticuerpos son demasiado bajas como para diagnosticar EC (27). Los hallazgos endoscópicos en ileocolonoscopia son claves para el diagnóstico de EC. La presencia de múltiples aftas inflamatorias con compromiso segmentario, asociado a úlceras longitudinales y serpentiginosas, son hallazgos típicos. Adicionalmente, la presencia de compromiso perianal, fistulas, ileítis y estenosis soporta el diagnóstico de EC (22, 28). En caso de ileocolonoscopia negativa y sospecha clínica de EC, está indicada la realización de cápsula endoscópica de intestino delgado, en ausencia de síntomas obstructivos o estenosis conocida (21). Histológicamente el compromiso inflamatorio es crónico, focal, discontinuo y transmural. El marcador histológico de EC es el granuloma epiteloide, pero se encuentra solamente en el 15% de las biopsias de mucosa y en el 70% de los especímenes quirúrgicos (1, 29). Estudios imagenológicos como la enterorresonancia nuclear magnética (entero-RNM) y la enterotomografía axial computarizada (entero-TAC) son de utilidad en el diagnóstico de EC, para definir la extensión de la enfermedad y descartar complicaciones como estenosis y fistulas; adicionalmente, pueden ser útiles en el seguimiento para medir la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento (30). Se prefiere la entero-RNM a la entero-TAC por la menor exposición a radiación. Para el estudio de EC perianal fistulizante se recomienda el uso de RNM de pelvis (30).

Una vez establecido el diagnóstico, se deben fenotipificar a los pacientes con EC según la clasificación de Montreal (31), para determinar la localización y el comportamiento clínico. La localización de la enfermedad tiende a ser estable, pero el comportamiento suele cambiar con el transcurso del tiempo (32).

| | |
|--------------------------------|--|
| Edad al diagnóstico (A) | A1: menor de 16 años A2: entre 17 y 40 años A3: mayor de 40 años |
| Localización (L) | L1: ileal L2: colónico L3: ileocolónico L4: digestivo superior aislado |
| Comportamiento (B) | B1: no estenosante, ni penetrante B2: estenosante B3: penetrante P: enfermedad perianal |

Una revisión sistemática basada en estudios poblacionales encontró que el riesgo de cirugía en EC fue del 16,3%, 33,3% y 46,6%, a 1, 5 y 10 años de seguimiento, respecti-

vamente (33). Infortunadamente, la cirugía no es curativa: 50% de los pacientes reportan recurrencia clínica, 80% recurrencia endoscópica y 30% requieren manejo quirúrgico adicional (34). Adicionalmente, los pacientes con EC se estratifican según el riesgo de desarrollar complicaciones (35). Son alteraciones de mal pronóstico las siguientes: localización ileal aislada o ileocólica, compromiso digestivo superior grave o extenso de intestino delgado, lesiones perianales, compromiso rectal grave, úlceras profundas en colonoscopia, resecciones quirúrgicas intestinales previas, comportamiento estenosante y penetrante, requerimiento de esteroides al diagnóstico, edad joven al diagnóstico (<30 años) y sujetos fumadores (35, 36).

La finalidad actual del tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica, para evitar la progresión de la enfermedad (37, 38). En el pasado, el objetivo era el control de los síntomas; sin embargo, estos no se correlacionan con la actividad inflamatoria de los sitios comprometidos. La evidencia de esta falta de correlación ha modificado los objetivos del tratamiento hacia la “remisión profunda”, que incluye tanto la remisión clínica como la cicatrización endoscópica (1, 39). Cuando se logra la “remisión profunda”, hay menos recaídas, menos cirugías y menor daño intestinal (38). Teniendo en cuenta que la remisión profunda es la meta del tratamiento, se han identificado los blancos terapéuticos para el tratamiento (“*Treat to Target*”) (40), y estudios recientes sugieren que esta estrategia debe impactar la progresión de la EC y mejorar los resultados, además de ser costo-efectiva (41).

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EC tienen como objetivo atenuar o disminuir la inflamatoria crónica anormal, actuando sobre las vías inmunológicas de la enfermedad (1). Ninguno de los tratamientos disponibles cura la enfermedad. El arsenal terapéutico incluye 5-aminosalicilatos (5-ASA); esteroides sistémicos (prednisona, prednisolona) o tópicos (budesonida); inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato); terapia biológica (antifactor de necrosis tumoral alfa [anti-FNT- α]): infliximab, adalimumab y certolizumab pegol; antiintegri- nas: natalizumab, vedolizumab, anti-L12/23 subunidad p40, ustekinumab; probióticos, antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol) y cirugía. La expiración de la patente de infliximab permitió la introducción de su biosimilar (37, 42-44).

Dada la complejidad de la entidad, es necesario un manejo por un equipo multidisciplinario, que además del gastroenterólogo, incluye la participación fundamental un cirujano de colon y recto experto en la entidad, así como también enfermera, radiólogo, patólogo, nutricionista y psicólogo, entre otros (45).

En el estándar de cuidado hace parte la educación del paciente y sus familiares, la prohibición absoluta del tabaquismo y la vacunación de los pacientes (46-49).

Una vez que el diagnóstico se ha establecido, es fundamental descartar la existencia de enfermedades que puedan reaparecer o exacerbarse al iniciar un tratamiento inmunosupresor (esteroides, inmunomoduladores o terapia biológica) (50). Por lo anterior, es necesario realizar algunas pruebas, en las que se incluyen la prueba de tuberculina, radiografía de tórax, virus B: antígeno de superficie, anticuerpos anti-superficie, anticore total, antihepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), varicela zóster y virus de Epstein-Barr (51). Una preocupación de la terapia biológica es el riesgo de infección, infección seria e infección oportunista. Una infección seria es la que requiere hospitalización o antibióticos intravenosos y una infección oportunista es la que se produce por debilitamiento del sistema inmunitario y no en personas inmunocompetentes. Ejemplos de esta son *Clostridium difficile*, micobacteria, cándida, citomegalovirus y varicela zóster (50). La actividad de la EC, *per se*, también aumenta el riesgo de infecciones: cuando es moderada-grave, el riesgo de enfermedad seria aumenta dos veces. Por cada 100 puntos de actividad, el riesgo de infección seria aumenta 39% y las infecciones oportunistas, 31% (51).

El tratamiento de la EC involucra un esquema de inducción y posteriormente un régimen de mantenimiento. La escogencia de la medicación depende de la gravedad de la enfermedad, del uso de tratamiento previo y de la presencia de los factores de riesgo para desarrollar complicaciones (35, 37, 52, 53).

En la actualidad se cuenta con intervenciones farmacológicas y quirúrgicas para el manejo de la enfermedad; sin embargo, y pese a la existencia de múltiples estudios aleatorizados, algunas de las situaciones clínicas relacionadas con la entidad continúan siendo respondidas mediante el juicio clínico y la opinión de expertos, lo que se ha visto reflejado en las diferencias conceptuales para el tratamiento de estos pacientes. Por lo anterior, y tratándose de una enfermedad crónica que afecta en su mayoría a la población joven, con las consecuentes implicaciones sociales y económicas, es necesario desarrollar una guía de práctica clínica (GPC) nacional, que reúna la mejor y más reciente evidencia disponible, con el ánimo de unificar los criterios para el manejo acertado de la entidad, contando para ello con la participación de grupos multidisciplinarios. La amplia variedad de escenarios clínicos con circunstancias individuales y sociales tan diversas hace difícil el ejercicio médico en esta población de pacientes, lo cual es una de las justificaciones para elaborar esta guía, con el objetivo de disminuir la variabilidad injustificada de criterios para el tratamiento de los pacientes con EC. No obstante que los conceptos emitidos están basados en la mejor evidencia científica publicada, esta guía proporciona unas recomendaciones que serán utilizadas de acuerdo con el juicio clínico del médico tratante.

OBJETIVOS

Esta guía de práctica clínica se desarrolló con los siguientes objetivos:

- Generar recomendaciones informadas en la evidencia para el tratamiento de los pacientes con EC.
- Apoyar al tratamiento oportuno y seguro de los pacientes con EC, considerando la minimización de las secuelas y la hospitalización.
- Apoyar a los tomadores de decisiones a formular políticas para el manejo adecuado de la EC.

POBLACIÓN

Grupos que se consideran

Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de EC, independientemente del tiempo de evolución y del estado clínico de la enfermedad, sin importar el régimen de aseguramiento.

Grupos que no se toman en consideración

- Pacientes con colitis ulcerativa.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no clasificable.
- Pacientes con manifestaciones extraintestinales de EC
- Pacientes con efectos secundarios y/o adversos del tratamiento para la EC.
- Pacientes con EC en gestación o lactancia.
- Pacientes con colitis infecciosa.

USUARIOS DE LA GUÍA

Esta guía está dirigida a los trabajadores del área de la salud, tales como gastroenterólogos, coloproctólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos familiares, médicos generales y pacientes y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de los pacientes con EC.

FINANCIACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El desarrollo de la presente guía fue financiado por la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

La entidad financiadora brindó acompañamiento durante la elaboración de la guía garantizando con ello la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto colombiano. El trabajo científico de investigación, así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente

por el grupo desarrollador de la guía (GDG). La entidad financiadora no influyó en el contenido de la guía.

ALCANCE

Esta guía de práctica clínica está dirigida a los profesionales de la salud que atienden directamente a los pacientes con EC, pero también indirectamente a quienes toman decisiones en salud tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, a los pagadores del gasto en salud y a quienes generan políticas en salud. Esta guía de práctica clínica pretende establecer los lineamientos para el tratamiento de la EC. La guía está limitada a la población diana.

Ámbito asistencial

La presente guía pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de EC en los diferentes niveles de atención en salud. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con Crohn amerita recomendaciones también específicas, que exceden el alcance de la presente guía.

Esta GPC ofrece recomendaciones para todos los niveles de atención que brindan asistencia a los pacientes con EC. La GPC suministra a los profesionales de la salud la información necesaria para brindar pautas para el manejo adecuado de la entidad.

Aspectos clínicos centrales

Aspectos clínicos abordados por la guía:

- La GPC hará referencia al tratamiento médico-quirúrgico de la EC y a los factores de mal pronóstico en pacientes mayores de 16 años.
- No se abordan los aspectos relacionados con el diagnóstico o la rehabilitación de los pacientes con EC debido a que, por su extensión, se consideran guías independientes que deben ser desarrolladas *de novo* (NICE, 2010).

SOPORTE PARA AUDITORÍA EN LA GUÍA

La guía de práctica clínica incorpora criterios de revisión e indicadores de evaluación.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta guía deben actualizarse en los próximos tres (3) años o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas. Se espera que este proceso se lleve a cabo

mediante la construcción de un panel de expertos que realice los cambios requeridos.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia

Calidad global de la evidencia GRADE

| Calificación | Juicio | Características |
|--------------|------------------|---|
| A | Alta ⊕⊕⊕⊕ | Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado. |
| B | Moderada ⊕⊕⊕○ | Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. |
| C | Baja ⊕⊕○○ | Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. |
| D | Muy baja ⊕○○○ | Cualquier resultado estimado es muy incierto. |

Grados de recomendación

Fuerza de la recomendación GRADE

| Fuerza de la recomendación | Significado |
|----------------------------|---|
| Fuerte a favor | Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo |
| Débil a favor | Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo |
| Débil en contra | Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo |
| Fuerte en contra | Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo |
| Punto de buena práctica | Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía. |

GLOSARIO

- Enfermedad activa: la enfermedad clínicamente se clasifica como *leve*, *moderada* y *grave*. La graduación de la enfermedad se basa en el índice de actividad de la EC

(CDAI). En la mayoría de los estudios clínicos se clasifica así: leve: 150-220 puntos; moderada: 220-450 puntos; y grave: >450 puntos.

- Enfermedad dependiente de esteroides:
 - pacientes incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente a 10 mg/d de prednisona (budesonida 3 mg/d) dentro de los primeros 3 meses de recibir los esteroides, sin recurrencia de la enfermedad; o
 - pacientes que tienen recaída en los primeros 3 meses después de discontinuar los esteroides.
 - la duración total del tratamiento con esteroides no debe exceder los 3 meses.
- Enfermedad extendida: compromiso intestinal por EC >100 cm, sin importar la localización. Incluye la suma de áreas inflamadas alternadas con áreas sin compromiso.
- Enfermedad localizada: afectación intestinal de la EC menor de 30 cm.
- Enfermedad refractaria a esteroides: pacientes con actividad de la enfermedad a pesar de la administración de prednisona de hasta 1 mg/kg/d durante un período de 4 semanas.
- Recaída: exacerbación de síntomas en un paciente con EC que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después del tratamiento médico; un incremento de setenta puntos en el CDAI. Se sugiere en la práctica clínica confirmar recaída con laboratorios, estudios endoscópicos o radiológicos.
- Recaída temprana: exacerbación de síntomas en menos de 3 meses en un paciente con EC en remisión clínica bajo tratamiento médico.
- Recurrencia: reaparición de lesiones endoscópicas después de someterse a una resección quirúrgica.
- Recurrencia clínica: reaparición de los síntomas después de una resección macroscópica completa de la enfermedad, después de confirmar la recurrencia de lesiones. Es importante la confirmación de las lesiones, ya que hay entidades que pueden simular los síntomas de la EC (malabsorción de sales biliares, trastornos de la motilidad, sobrecrecimiento bacteriano, entre otras).
- Recurrencia morfológica: aparición de nuevas lesiones de EC después de resección macroscópica de la enfermedad, usualmente en el *neóleon terminal* o en la *anastomosis*, y suele ser detectada por endoscopia, radiología o cirugía. La recurrencia endoscópica se clasifica según el puntaje de Rutgeerts: 0: no hay lesiones evidentes. 1: menos de 5 lesiones aftosas. 2: más de 5 lesiones con mucosa normal entre lesiones. 3: ileítis aftosa difusa con mucosa inflamada. 4: inflamación ileal con nódulos, úlceras y estenosis.
- Remisión clínica: CDAI <150 puntos. Se sugiere en la práctica clínica confirmar remisión clínica por pará-

metros objetivos con laboratorios (calprotectina fecal, PCR), estudios endoscópicos o radiológicos.

- Respuesta a tratamiento: cambio de puntaje en el CDAI, disminución ≥ 100 puntos en el CDAI.

METODOLOGÍA

Esta sección es una adaptación de la plantilla de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), que se encuentra en la *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia*, de 2018.

Composición del grupo

El GDG contó con la participación de expertos temáticos en gastroenterología, coloproctología, ginecología, epidemiología, química farmacéutica y salud pública. Adicionalmente, se contó con el soporte del Grupo Cochrane STI de Colombia. El Grupo Cochrane STI realizó para el GDG la búsqueda sistemática de la literatura, la obtención de los estudios en texto completo y la construcción de tablas GRADE.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declararán por escrito y de antemano sus conflictos de interés frente a estas.

Se realizó un análisis de los conflictos de interés y de acuerdo con el conflicto declarado se tomó la decisión de participación parcial o completa. Dos expertos temáticos fueron excluidos de la formulación de las recomendaciones relacionadas con medicamentos biológicos debido a que son ponentes de varios laboratorios farmacéuticos sobre el uso de medicamentos biológicos para EC. El análisis se encuentra en el **Anexo 1**.

Definición de los alcances y objetivos de la guía de práctica clínica

Los alcances y objetivos de esta guía fueron definidos por la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con el propósito de servir de apoyo a los profesionales de la salud involucrados en el proceso de atención de los pacientes con EC y así brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia. Luego de la revisión de la literatura sobre el tema, el GDG redactó un documento considerando la heterogeneidad en la práctica clínica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la inadecuada utilización de los recursos y los problemas de calidad en la práctica derivados

de la atención en salud. También se definieron los temas abordados y no abordados, la población objeto de la guía y los aspectos clínicos centrales.

Decisión sobre el desarrollo o la adaptación

EL GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las GPC nacionales e internacionales que abordaran el manejo de pacientes con EC y que guardaran similitud con los alcances y objetivos propuestos para esta guía. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el instrumento AGREE II (54) y cada documento fue calificado independientemente por dos evaluadores con el fin de obtener la calidad global de la guía. Luego del proceso de calificación y de acuerdo con los lineamientos propuestos por desarrolladores de guías internacionales, se evaluaron los niveles de discrepancia para cada guía, para así identificar los dominios que necesitaban ser revisados. Esta discrepancia fue evaluada usando el sistema de calificación propuesto por el grupo AGREE (54).

Una vez se obtuvo la calidad global de cada guía y se identificaron los dominios que necesitaban ser revisados, se realizaron reuniones de consenso no formal para establecer la posibilidad de adaptación o de desarrollo *de novo*. Para ello, el GDG tomó como insumo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo *de novo* de la GPC (55).

La matriz de decisión considera los siguientes aspectos:

- Las guías identificadas deben guardar relación con los alcances y objetivos de la GPC, objeto de desarrollo.
- Las guías identificadas fueron desarrolladas mediante metodologías basadas en la evidencia, disponen de tablas de evidencia y tienen menos de 5 años de publicación.
- Las guías deben obtener un puntaje adecuado en calidad metodológica e independencia editorial al ser evaluadas con la herramienta AGREE II.
- Las guías deben ser recomendadas por parte de ambos evaluadores.

Con base en los resultados de la matriz de decisión se consideró que ninguna de las guías elegibles cumplía la totalidad de los criterios para ser adaptada, por lo que se procedió a un desarrollo *de novo*.

Formulación de preguntas clínicas de la guía de práctica clínica

El GDG revisó los aspectos clínicos relevantes que debían ser incluidos y con base en estos formuló preguntas básicas, las cuales fueron posteriormente reestructuradas en formato PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). Las preguntas resultantes se encuentran en el **Anexo 2**.

Identificación y graduación de los desenlaces de la guía de práctica clínica

Búsqueda para el desarrollo de novo

El primer paso desarrollado fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía Ovid) EMBASE (vía embase.com) y Cochrane Library, la cual incluye *Health Technology Assessment* (HTA) database, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) y *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED).

El diseño y ejecución de las estrategias de búsqueda fue desarrollado por el coordinador de búsquedas del Grupo Cochrane STI con apoyo del GDG. Para esto, se usaron formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que permitieran la selección de términos de lenguaje controlado y lenguaje libre, con los cuales se crearon las sintaxis de búsqueda para cada plataforma consultada (**Anexo 4**). No se aplicaron restricciones de fecha o idioma en la búsqueda. Por otro lado, se incluyeron estudios clásicos y relevantes enviados por expertos temáticos. Las preguntas que no contaron con revisiones sistemáticas fueron contestadas mediante la inclusión de estudios primarios.

Calificación de la evidencia

La calificación de la evidencia se realizó de acuerdo con el tipo de evidencia. Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR (56); además de esta lista, se evaluaron aspectos de contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica, las cuales fueron incorporadas a la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios utilizando la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (57).

Para la síntesis de la evidencia encontrada se construyeron perfiles de evidencia a través del portal www.guideline-development.org y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE, que califica la calidad de la evidencia en cuatro niveles (58).

| Juicio | Características |
|------------------|---|
| Alta ⊕⊕⊕⊕ | Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado. |
| Moderada ⊕⊕⊕○ | Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. |
| Baja ⊕⊕○○ | Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado. |
| Muy baja ⊕○○○ | Cualquier resultado estimado es muy incierto. |

Graduación de la fuerza de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos. Primero, el GDG elaboró las recomendaciones preliminares considerando el balance riesgo-beneficio, las preferencias de los pacientes y el contexto colombiano. Posteriormente, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de usuarios y de pacientes. Esta se determinó con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que fueron revisadas en pleno por el GDG, el ente gestor y el panel de expertos considerando los diferentes escenarios del contexto colombiano.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: “Fuerte” y “Débil”. Una vez se contempló el balance riesgo-beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto colombiano, se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

| Fuerza de la recomendación | Significado |
|----------------------------|---|
| Fuerte a favor | Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo |
| Débil a favor | Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo |
| Débil en contra | Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo |
| Fuerte en contra | Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo |

Finalmente se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes. El grado de recomendación y cada recomendación fueron votadas.

Buenas prácticas

Las buenas prácticas son sugerencias operativas basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferentes grupos de interés; aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes. Las buenas prácticas tienen como objetivo apoyar las recomendaciones formuladas.

Incorporación de costos y preferencias de pacientes

En la presente guía no se realizó una evaluación de costo-efectividad. Se identificaron las preferencias de los pacientes

a través de una revisión sistemática de la literatura, donde se evaluaron los valores y las preferencias de tratamiento y la percepción de la EC, las cuales ayudaron a fortalecer las recomendaciones.

En la presente guía no se incluyeron consideraciones de costos dada la variabilidad del contexto latinoamericano, por lo que no se incluyen en la tabla de juicio de valor de las recomendaciones. Adicionalmente, no se identificó alguna recomendación cuya formulación se encontrará influenciada por los costos. Con respecto a las preferencias y los valores de los pacientes, se realizó una búsqueda que arrojó solo un estudio. Sin embargo, dada la patología, la estrategia de manejo y la población diana, existen pocas recomendaciones donde la preferencia de los padres o cuidadores pueda influenciar la recomendación.

Formulación de preguntas por consenso de expertos

Para las preguntas en las que no se encontró evidencia o esta fue controvertida, el GDG elaboró unas recomendaciones basadas en la experiencia profesional y en la buena práctica, que fueron sometidas a consenso formal en las mesas de trabajo de GRADE.

PREGUNTAS CLÍNICAS

PREGUNTA 1. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES QUE PERMITEN PREDECIR RECAÍDAS EN PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN?

Lista de recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|---|
| Fuerte a favor | | Se recomienda la medición de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y el uso de velocidad de sedimentación globular (VSG) para predecir la recaída en los pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere la medición de ASCA para predecir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere la medición de los niveles de calprotectina fecal para predecir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | La periodicidad de la medición de calprotectina fecal debe ser cada 3 a 6 meses. |

| | |
|--------------------------------|---|
| Punto de buena práctica | Se sugiere, para la medición de la calprotectina fecal, tomar la primera muestra del día y un punto de corte de 250 µg/g es el valor más confiable para diferenciar cicatrización de la mucosa de inflamación en enfermedad de Crohn. Se considera un punto de corte de 100 µg/g como el valor predictor de recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. |
| Punto de buena práctica | En los pacientes con enfermedad de Crohn que se encuentren en tratamiento con infliximab se pueden medir los niveles séricos del medicamento para predecir la remisión clínica y endoscópica. |
| Débil a favor | Se sugiere utilizar la resonancia nuclear magnética como prueba radiológica para predecir la remisión profunda en pacientes con enfermedad de Crohn perianal fistulizante. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere implementar la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se sugiere el estudio con cápsula endoscópica para determinar la cicatrización de la mucosa del intestino delgado. |

Resumen de la evidencia

Proteína C-reactiva, velocidad de eritrosedimentación y ASCA

Una revisión sistemática de la literatura (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la capacidad predictiva de la proteína C-reactiva (PCR), la velocidad de eritrosedimentación y los anticuerpos ASCA en pacientes con EC en período de remisión. El desenlace de interés fue el desarrollo de recaída, definida como el hallazgo de un puntaje CDAI >150; el valor pronóstico fue expresado en razones de daño (HR) o riesgos relativos (RR) (59).

Los estudios identificados en la revisión fueron heterogéneos en el reporte y en los puntos de corte evaluados, no siendo posible resumir la evidencia mediante técnicas de metaanálisis.

Proteína C-reactiva: un estudio de cohorte realizó un modelo de predicción de recaída basado en los parámetros biológicos de 101 participantes con EC fistulizante, inflamatoria o estenosante, intestinal o extraintestinal. Basados en este estudio se pudo establecer que, durante el primer año de seguimiento, el hallazgo de una PCR mayor de 10 mg/L incrementa de forma sustancial la probabilidad de recaída (HR: 1,5; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,1-1,9) durante los próximos 92 días. El modelo fue ajustado por enfermedad fistulizante, presencia de colitis y grado de estrés (60).

Un segundo estudio de cohorte evaluó, en esta ocasión, el valor pronóstico de la PCR en 71 pacientes con EC ileal, ileocolónica o colónica, utilizando como punto de corte 20 mg/L. Este estudio documentó que la positividad en este marcador aumenta notoriamente el riesgo de recaída (RR: 10,5; IC 95%: 2,3-48,1) durante las próximas 6 semanas (61). Finalmente, un tercer estudio analizó el papel de la PCR junto con otras pruebas serológicas como marcadores predictivos en 53 pacientes con EC colónica. Al ajustar por los valores de calprotectina, género, hábito de fumar, extensión de la enfermedad y consumo de azatioprina, los autores no encontraron diferencias significativas en el riesgo de recurrencia cuando el valor de la PCR superó los 9 mg/L (HR: 9,1; IC 95%: 0,5-53,3) (62).

Un metaanálisis ya mencionado (24) encontró una sensibilidad del 49% (IC 95%: 0,34-0,64) y una especificidad del 92% (IC 95%: 0,72-0,96) para la actividad endoscópica en enfermedad inflamatoria intestinal.

Velocidad de eritrosedimentación (VSG): un primer estudio de cohorte analizó el valor predictivo de diferentes pruebas biológicas en 101 pacientes con EC fistulizante, inflamatoria o estenosante, intestinal o extraintestinal. Al análisis bivariado no se encontró asociación entre los valores de VSG y el riesgo ulterior de recaída (HR: 1,3; IC 95%: 1,0-1,7) (60). Por otra parte, un segundo estudio de cohorte con 71 participantes determinó la utilidad pronóstica de la VSG en pacientes con EC ileal, ileocolónica o colónica. Este estudio documentó que, cuando la VSG superó los 15 mm, el riesgo de recaída se incrementó durante las próximas 6 semanas (RR: 6,1; IC 95%: 1,9-18,9). Finalmente, este mismo estudio reportó que los niveles altos de PCR (>20 mg/L) y VSG (>15 mm) se asociaron de forma significativa a la reaparición de enfermedad activa en las próximas 6 semanas (RR: 9,9; IC 95%: 3,3-29,7) (61).

Anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA): solo un estudio de cohorte determinó el papel de este marcador biológico como predictor de recaída en 101 pacientes con EC fistulizante, inflamatoria o estenosante, intestinal o extraintestinal. El análisis de este estudio falló en demostrar la asociación entre la positividad de este marcador y el desarrollo ulterior de enfermedad activa (HR: 1,2; IC 95%: 0,54-2,5) (60).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Calprotectina fecal

Una revisión sistemática con metaanálisis (63) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la exactitud diagnóstica de la calprotectina fecal para predecir la recaída en pacientes con EC. El estándar de referencia fue la presencia de enfermedad activa, definida como CDAI >150 o índice Harvey-Bradshaw mayor de 4 y la exactitud diagnóstica fue reportada en valores de

sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa (LR+, LR-) y el área bajo la curva.

A partir de la información provista por los seis estudios incluidos, la revisión encontró que el hallazgo de un valor positivo en los niveles de calprotectina fecal (rango de positividad de 130 µg/g a 340 µg/g) predice aceptablemente el desarrollo de recurrencia en pacientes con EC (sensibilidad, 75%; IC 95%: 64%-84%; especificidad, 71%; IC 95%: 64%-76%; LR+, 2,37; IC 95%: 1,56-3,61; LR-, 0,41; IC 95%: 0,27-0,61), con un área bajo la curva (AUC) de 0,79 (IC 95%: 0,74-0,64). Desempeño de la prueba que fue bastante similar cuando se trató de pacientes con enfermedad colónica (sensibilidad, 76%; IC 95%: 59%-88%; especificidad, 77%; IC 95%: 69%-83%; LR+, 3,26; IC 95%: 1,89-5,25; LR-, 0,34; IC 95%: 0,19-0,60), con un AUC de 0,81 (IC 95%: 0,76-0,86) (63).

Para recurrencia endoscópica posquirúrgica en EC, el valor de sensibilidad es de 0,90 y el de especificidad es de 0,36, para un punto de corte de niveles de calprotectina de 50 µg/g; de 0,81 y 0,57, para un punto de corte de 100 µg/g; de 0,70 y 0,69, para un punto de corte de 150 µg/g; y de 0,55 y 0,71, respectivamente, para un punto de corte de 200 µg/g. Para EC de intestino delgado confirmada por cápsula endoscópica, la sensibilidad es de 0,83 y la especificidad es de 0,53, para un punto de corte de niveles de calprotectina de 50 µg/g, y de 0,42 y 0,94, respectivamente, para un punto de corte de 200 µg/g (64).

El estudio CALM, publicado recientemente, combinó calprotectina fecal y PCR y encontró una tasa de cicatrización de la mucosa en 79% de los pacientes con niveles de calprotectina <250 µg/g y PCR <5 mg/L (65).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Niveles séricos de infliximab

Una revisión sistemática con metaanálisis (66) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la utilidad pronóstica de los niveles séricos de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El desenlace primario fue la frecuencia de remisión clínica, en tanto que los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes con remisión endoscópica y el requerimiento de colectomía. La revisión recuperó 22 estudios observacionales, de los cuales, 11 fueron realizados de forma exclusiva en pacientes con EC, 4 en pacientes con colitis ulcerativa y 7 en participantes con enfermedad inflamatoria intestinal no especificada. Basados en los hallazgos de esta revisión sistemática, se pudo documentar que, cuando a las 14 semanas los niveles de infliximab superaron los 2 µg/mL, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentaron una mayor probabilidad de alcanzar la remisión (RR: 2,91; IC 95%: 1,79-4,73) y de lograr la cicatrización de la mucosa intestinal (RR: 3,04; IC 95%: 1,42-6,51). Finalmente, la presencia de valores

indetectables de infliximab incrementó la probabilidad de requerir colectomía comparada frente a los pacientes con niveles detectables (RR: 5,4; IC 95%: 3,10-9,30) (66).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Resonancia magnética nuclear para remisión profunda

Un estudio de cohorte prospectiva (67) evaluó la utilidad de la resonancia magnética nuclear para predecir la remisión profunda en pacientes con EC fistulizante perianal. Los desenlaces de interés fueron la presencia de remisión y remisión profunda, la cual fue establecida mediante el índice de Van Assche, que evalúa la complejidad de la fístula, su extensión y localización, la captación del medio de contraste, el compromiso de la mucosa rectal y la presencia de abscesos; esta evaluación fue realizada de forma independiente por dos radiólogos expertos en imágenes de tracto gastrointestinal, quienes estuvieron enmascarados al cuadro clínico de los pacientes.

La cohorte incluyó 49 pacientes que se encontraban recibiendo terapia anti-FNT concomitantemente con inmunosupresores para inducir o mantener la remisión. Basados en este estudio, se pudo establecer que los factores asociados a la presencia de remisión fueron la ausencia de compromiso rectal a la resonancia magnética (OR: 4,7; IC 95%: 1,21-49,0) y la ausencia de cambio de anti-FNT (OR: 7,7; IC 95%: no reportado; $p < 0,05$). En cuanto a la remisión profunda, se encontró que la ausencia de compromiso rectal a la resonancia se asoció fuertemente a la carencia de úlceras en el canal anal (OR: 4,6; IC 95%: 1,03-20,5) (67).

Un metaanálisis de 12 estudios de entero-RNM con una nueva técnica con imagen ponderada por difusión (DWI) que, a diferencia de la técnica convencional, es más rápida y no requiere medio de contraste intravenoso, reportó una sensibilidad del 92,9% (IC 95%: 85,8%-96,6%) y una especificidad del 91% (IC 95%: 79,7%-96,3%) para detectar inflamación; sin embargo, se encontró heterogeneidad en los estudios y los autores concluyeron que puede haber sobreestimación de los resultados (68). Una reciente revisión considera esta nueva técnica una alternativa válida a la técnica convencional, menos invasiva, más rápida, que no requiere ayuno ni preparación intestinal (69).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Cápsula endoscópica para cicatrización de la mucosa de intestino delgado

Una revisión sistemática y metaanálisis de 5 estudios observacionales, que incluyó 142 pacientes con EC, que completaron los criterios de inclusión, encontraron que un marcador de cicatrización de la mucosa en cápsula endoscópica (Niv o Lewis) se asoció a remisión clínica a 12 semanas y 24 meses de seguimiento (*odds ratio* [OR]: 11,06; IC 95%: 3,74-32,73; $p < 0,001$) (70).

Cicatrización de la mucosa

Una revisión sistemática (38) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó el valor pronóstico de la cicatrización de la mucosa intestinal en la ocurrencia de desenlaces clínicos favorables en pacientes con EC. Los resultados considerados fueron la frecuencia de remisión clínica a largo plazo (CDAI <150), la necesidad de tratamiento quirúrgico y la tasa de cicatrización de la mucosa a largo plazo.

La revisión recuperó 12 estudios observacionales realizados en participantes con EC estenosante o fistulizante, localizada en intestino delgado, ileocolónica, colónica o perianal. Basados en esta revisión, se pudo documentar que la presencia de mucosa sana incrementa la posibilidad de continuar en remisión clínica por al menos 50 semanas (OR: 2,7; IC 95%: 1,82-3,99; 304 pacientes), independientemente del tipo de tratamiento proporcionado (terapia biológica [OR: 2,89; IC 95%: 1,82-4,59] o terapia no biológica [OR: 2,48; IC 95%: 1,26-4,89]). Finalmente, la

presencia de mucosa sana también se asoció a una mayor frecuencia de remisión endoscópica a largo plazo (OR: 14,3; IC 95%: 5,57-36,74), sin que esto se viera reflejado en una mayor o menor frecuencia de requerir intervención quirúrgica (OR: 0,22; IC 95%: 0,86-5,69) (38).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

El panel expresó que los niveles de PCR y la VSG son de bajo costo y deben ser solicitados de forma simultánea. La fuerza de la recomendación es fuerte porque las pruebas deben realizarse como parte del manejo adecuado de la enfermedad, buscando los mejores desenlaces para los pacientes con EC.

La identificación de los niveles séricos de infliximab no se formuló como recomendación debido a su costo; se encontró evidencia de un solo medicamento biológico, que no está incluido en el plan de beneficios.

| Problema | Juicio de valor | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseables | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balance de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

PREGUNTA 2. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES NO BIOLÓGICAS MÁS SEGURAS Y EFECTIVAS PARA INDUCIR LA REMISIÓN EN PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN?

Lista de recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|--|
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de probióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere el uso de antibióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina como monoterapia para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | | Se recomienda adicionar azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn activa que van a recibir terapia biológica con infliximab, como terapia combinada, para inducir la remisión. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere el uso de sulfasalazina ni de mesalazina para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de metotrexato para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de budesonida de liberación ileal para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | | La dosis inicial recomendada de budesonida es de 9 mg/d; a los 2 meses se disminuye a 6 mg/d, y en los siguientes 2 meses se reduce a 3 mg/d, para luego suspender. La duración del tratamiento de inducción no debe ser mayor de 6 meses. |
| Punto de buena práctica | | Se deben monitorizar los eventos adversos asociados al uso de esteroides sistémicos luego de 12 semanas de uso. |
| Fuerte a favor | | Se recomienda el uso de esteroides sistémicos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |

| | |
|-------------------------|--|
| Punto de buena práctica | Los esteroides sistémicos son tratamiento de primera elección en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave ileocolónica, colónica o con compromiso extenso de intestino delgado. |
| Punto de buena práctica | La dosis inicial recomendada de prednisona oral es 40 mg/d. |
| Punto de buena práctica | La respuesta con esteroides se debe evaluar luego de 2 a 4 semanas de tratamiento. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar el tratamiento. |
| Débil a favor | Se sugiere como primera elección el uso de esteroides orales sistémicos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de budesonida de liberación ileal como primera alternativa para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn ileal o ileocecal de bajo riesgo. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | En caso de no disponer de budesonida, se pueden usar corticoides sistémicos, como la prednisona. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de trasplante de células madre autólogo para el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a tratamiento médico. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | El trasplante de células madre debe hacerse en centros con experiencia. |

Resumen de la evidencia

Probióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (71) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de probióticos para inducir la remisión en pacientes con EC. Para este estudio, el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron remisión clínica (definida como CDAI <150 o menos de 100 puntos con respecto al valor basal) durante los 3 a 24 meses de seguimiento. Esta revisión recuperó tres ensayos clínicos controlados que reclutaron 74 participantes. Basados en los hallazgos reportados, la administración de probióticos falló en incrementar la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión, ya sea cuando se utilizaron en monoterapia (RR: 0,89; IC 95%: 0,70-1,13) o como adyuvante al tratamiento convencional (RR: 0,89; IC 95%: 0,70-1,13) (71). Una reciente revisión de Cochrane, que incluyó 2 estudios

con probióticos en inducción de remisión en EC, concluyó que la evidencia disponible es muy incierta acerca de la eficacia o la seguridad de los probióticos, al compararlos con placebo, para la inducción de la remisión en la EC (72).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Antibióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura (73) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de antibióticos para inducir la remisión en los pacientes con EC activa. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores) y, para esta revisión, el desenlace reportado fue la proporción de pacientes que lograron mejoría clínica o remisión (CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o reducción >50% en el número de las fistulas por al menos 4 semanas) durante el seguimiento.

La revisión recuperó tres ensayos clínicos aleatorios para un total de 222 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de antibióticos durante los 3 a 6 primeros meses, no incrementó la frecuencia de participantes que experimentaron mejoría clínica o remisión (RR: 1,15; IC 95%: 0,56-2,36). Cuando se realizó un análisis de subgrupos acorde con el tipo de medicamento utilizado, se pudo evidenciar que tanto la administración de ciprofloxacina, rifaximina y de 5-nitroimidazoles mostró resultados similares (73).

Una reciente revisión de Cochrane de 13 estudios sugiere un beneficio modesto de los antibióticos en EC activa, y el beneficio en el mantenimiento de la remisión es incierto; por lo tanto, considera que no se pueden realizar conclusiones firmes con respecto a la eficacia de los antibióticos en EC (74).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Azatioprina o 6-mercaptopurina para inducir la remisión en pacientes con EC activa

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (75) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para inducir la remisión en pacientes con EC. Para este estudio, el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron remisión o mejoría clínica (definidas como CDAI <150 puntos o HBI menor de 3), la proporción de pacientes en los que fue posible disminuir la dosis de esteroides (evaluado con prednisona en dosis <10 mg/d), que experimentaron mejoría o cierre de la fistula (cura de la lesión o disminución de la descarga) y, finalmente, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos serios o que abandonaron la terapia.

Nueve estudios evaluaron el efecto de esta intervención en comparación frente al placebo, para un total de 506 participantes. Basados en esta revisión, se pudo documentar que los pacientes asignados a recibir azatioprina o 6-mercaptopurina experimentaron una mayor frecuencia de mejoría clínica (RR: 1,53; IC 95%: 1,05-2,22) y menores dosis de esteroides (RR: 1,34; IC 95%: 1,02-1,77), sin que esto se viera reflejado en una mayor frecuencia de los pacientes que alcanzaron criterios clínicos de remisión (RR: 1,23; IC 95%: 0,97-1,55) o que presentaron mejoría o cierre de la fistula (RR: 2,00; IC 95%: 0,67-5,93). No obstante, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina tampoco incrementó el abandono de la terapia (RR: 1,70; IC 95%: 0,94-3,08) o la frecuencia de eventos adversos (RR: 2,57; IC 95%: 0,92-7,13) (75).

Un segundo análisis de esta revisión comparó la efectividad y la seguridad de la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina frente a cualquier otra intervención farmacológica para inducir la remisión en pacientes con EC. Cuando se comparó frente al metotrexato, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina, no incrementó el número de pacientes que presentaron remisión libre del uso de esteroides (RR: 1,13; IC 95%: 0,85-1,49; 2 estudios, 143 participantes) o en la frecuencia de abandono de la terapia (RR: 0,78; IC 95%: 0,23-2,71; 2 estudios, 85 participantes). Por otra parte, cuando el grupo control recibió 5-aminosalicilatos o sulfasalazina, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (remisión libre de esteroides [RR: 1,24; IC 95%: 0,80-1,91] y abandono de la terapia [RR: 0,98; IC 95%: 0,38-2,54]; 2 estudios, 156 pacientes) (75).

Ahora bien, cuando se comparó la administración de azatioprina frente al uso de infliximab (1 estudio, 339 participantes), el uso de azatioprina se asoció a una menor frecuencia de participantes que alcanzaron la remisión clínica (RR: 0,66; IC 95%: 0,51-0,87), remisión libre de esteroides (RR: 0,68; IC 95%: 0,51-0,90) o que presentaron mucosa de aspecto sano a la evaluación endoscópica (RR: 0,55; IC 95%: 0,33-0,94), sin que la frecuencia de eventos adversos fuese diferente entre los grupos (RR: 1,47; IC 95%: 0,96-2,23). Finalmente, cuando se comparó la terapia combinada con azatioprina más infliximab frente a la monoterapia con este medicamento biológico, el uso de la terapia combinada incrementó la proporción de pacientes que lograron la remisión clínica (RR: 1,26; IC 95%: 1,03-1,54), remisión libre del uso de esteroides (RR: 1,23; IC 95%: 1,02-1,47) o que presentaron mucosa de aspecto sano a la evaluación endoscópica (RR: 1,50; IC 95%: 1,02-2,19), sin incrementar la frecuencia de eventos adversos (RR: 1,16; IC 95%: 0,75-1,80) (75).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

5-aminosalicilatos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura (76) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de sulfasalazina para inducir la remisión en los pacientes con EC leve a moderada. Para esta revisión, el desenlace reportado fue la proporción de pacientes que lograron mejoría clínica o remisión (CDAI <150 o disminución en el índice VHI >25%), la frecuencia de eventos adversos serios y el retiro de la terapia debido por efectos indeseables.

La revisión recuperó tres ensayos clínicos controlados, para un total de 289 participantes, que compararon el uso de esta intervención frente al placebo. Con base en los estudios recuperados, se pudo documentar que la administración de sulfasalazina incrementó la frecuencia de remisión (RR: 1,38; IC 95%: 1,01-1,90), pero no de mejoría clínica (RR: 1,52; IC 95%: 0,95-2,43), sin incrementar la incidencia de eventos adversos serios (RR: 0,35; IC 95%: 0,01-8,38) o el retiro de la terapia (RR: 1,00; IC 95%: 0,26-8,83). Un segundo análisis de esta revisión contrastó la efectividad y la seguridad de la administración de sulfasalazina frente a cualquier otra intervención farmacológica. Cuando se confrontó frente a la terapia con esteroides, el uso de sulfasalazina se asoció a una menor frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,43; IC 95%: 0,22-0,82; 2 estudios, 159 participantes) a costa de una menor proporción de pacientes que lograron la remisión (RR: 0,68; IC 95%: 0,51-0,91; 2 estudios, 260 pacientes). Los grupos no fueron diferentes entre sí en la incidencia de abandono de la terapia (RR: 0,72; IC 95%: 0,33-1,59; 2 estudios, 260 pacientes) (76).

Por otra parte, cuando se comparó la monoterapia con 5-aminosalicilatos frente a la terapia combinada de sulfasalazina con esteroides, se evidenció que el uso de sulfasalazina en monoterapia se asoció a una menor frecuencia de participantes que alcanzaron la remisión clínica (RR: 0,64; IC 95%: 0,47-0,86; 1 estudio, 110 pacientes) sin evidencia estadísticamente significativa en la tasa de retiro de la terapia (RR: 0,52; IC 95%: 0,05-5,55; 1 ensayo, 110 participantes). Finalmente, esta revisión realizó un análisis de subgrupo acorde al tipo de 5-aminosalicilatos. Cuando se comparó a la mesalazina con la sulfasalazina, no se encontraron diferencias entre los grupos en términos de efectividad (inducción de la remisión [RR: 1,02; IC 95%: 0,84-1,24] o seguridad [eventos adversos serios: RR: 0,35; IC 95%: 0,11-1,09]) (76).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Metotrexato para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Se recuperó una revisión sistemática (77) (AMSTAR 8/11) que evaluó la seguridad y la efectividad del uso de

metotrexato para la inducción de la remisión en pacientes con EC. La pesquisa recuperó tres estudios que reclutaron 226 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, los pacientes asignados al brazo de metotrexato no experimentaron una frecuencia mayor de remisión clínica (RR: 1,02; IC 95%: 0,60-1,73), pero sí de abandono de la terapia (RR: 6,97; IC 95%: 1,61-30,10) (77).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Budesonida para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (78) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de budesonida para inducir la remisión en pacientes con EC. Para este estudio, el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron la remisión (definida como CDAI <150 puntos), mejoría clínica (disminución en CDAI >100 o total <150 puntos) y la proporción de pacientes que abandonaron la terapia por eventos adversos serios. Tres estudios evaluaron el efecto de esta intervención en comparación frente al placebo, para un total de 379 participantes. Basados en esta revisión, se pudo documentar que los pacientes asignados a recibir budesonida experimentaron una mayor frecuencia de remisión (RR: 1,93; IC 95%: 1,37-2,73, en dosis de 9 mg; RR: 2,25; IC 95%: 1,35-3,76, en dosis de 15 mg) y de mejoría clínica (RR: 1,46; IC 95%: 1,03-2,07, en dosis de 9 mg; RR: 2,34; IC 95%: 0,83-6,63, en dosis de 15 mg), sin incrementar la proporción de pacientes que abandonaron la terapia (RR: 1,14; IC 95%: 0,46-2,79, en dosis de 9 mg; RR: 1,55; IC 95%: 0,45-5,34, en dosis de 15 mg).

Un segundo análisis de esta revisión comparó la efectividad y la seguridad de la administración de budesonida frente a cualquier otra intervención farmacológica para inducir la remisión en pacientes con EC. Cuando se comparó frente a mesalazina, el uso de budesonida en dosis de 9 mg incrementó el número de pacientes que presentaron remisión a las 12 semanas (RR: 1,59; IC 95%: 1,17-2,15; 1 estudio, 182 participantes) y 16 semanas de seguimiento (RR: 1,79; IC 95%: 1,28-2,50; 1 estudio, 182 participantes), sin incrementar la frecuencia de mejoría clínica (RR: 1,18; IC 95%: 0,99-1,42; 2 estudios, 489 pacientes) o de abandono de la terapia (RR: 0,43; IC 95%: 0,18-1,03; 2 estudios, 489 pacientes). Por otra parte, cuando el grupo control recibió esteroides tradicionales, los pacientes asignados al brazo de budesonida en 9 mg experimentaron una menor frecuencia de remisión a mediano (RR: 0,85; IC 95%: 0,75-0,97; para 8 semanas), pero no a largo plazo (RR: 1,02; IC 95%: 0,81-1,30; para 12 semanas). Finalmente, los pacientes que recibieron budesonida reportaron una menor proporción de eventos adversos

(RR: 0,64; IC 95%: 0,54-0,76) sin que esto se viera reflejado en una mayor o menor frecuencia de abandono de la terapia (RR: 0,57; IC 95%: 0,18-1,84) (78).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Corticoides orales o intravenosos para inducir la remisión en pacientes con EC activa

Una revisión sistemática de la literatura (79) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de los corticoides orales o intravenosos para inducir la remisión en pacientes con EC. Para este estudio, el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron la remisión (definida como CDAI <150 puntos) y la proporción de pacientes que abandonaron la terapia por eventos adversos serios. Dos estudios evaluaron el efecto de esta intervención en comparación frente al placebo, para un total de 267 participantes. Basados en esta revisión, se pudo documentar que los pacientes asignados a recibir corticoides experimentaron una mayor frecuencia de remisión (RR: 1,99; IC 95%: 1,51-2,64), sin incrementar la proporción de pacientes que abandonaron la terapia (RR: 4,57; IC 95%: 0,75-27,83). Por otra parte, un segundo análisis de esta revisión comparó la administración de esteroides frente a 5-aminosalicilatos. Comparados frente a esta intervención, los corticoides también se asociaron a una mayor frecuencia de remisión (RR: 1,65; IC 95%: 1,33-2,03; 2 estudios, 332 participantes) sin que esto se viera reflejado en una mayor frecuencia de abandono (RR: 1,18; IC 95%: 0,61-2,29; 6 ensayos, 478 pacientes) (79).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Seguridad y efectividad del uso de mesalazina, sulfasalazina, corticoesteroides y budesonida para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Resultados de un metaanálisis en red

Una revisión sistemática con metaanálisis en red (80) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y la seguridad de diferentes estrategias para inducir la remisión en los pacientes con EC. Los participantes incluidos se caracterizaron por tener enfermedad activa (puntaje CDAI entre 150 y 400) localizada en íleon, colon, ciego o recto. Se excluyeron estudios que permitieron la administración de terapia combinada o participantes con enfermedad posquirúrgica. Las intervenciones evaluadas fueron la administración de mesalazina, sulfasalazina, corticoesteroides o budesonida y los desenlaces reportados fueron inducción de la remisión (CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor) y el retiro de la terapia debido a eventos adversos (evaluado de acuerdo con el criterio clínico).

La revisión recuperó 24 ensayos clínicos aleatorios. Cuando se comparó frente al placebo la administración de corticosteroides (OR: 3,86; IC 95%: 2,51-6,06), budesonida (OR: 3,18; IC 95%: 2,11-4,30; mayores de 6 mg/d) o de mesalazina (OR: 2,11; IC 95%: 1,39-3,31; mayores de 2,4 g/d) en altas dosis, fueron significativamente superiores al placebo cuando se trató de inducir la remisión. Sin embargo, la terapia con sulfasalazina no demostró un claro beneficio cuando se confrontó frente al placebo (OR: 1,56; IC 95%: 0,83-2,88). Por su parte, cuando se trató de establecer qué intervención podría constituir la mejor opción terapéutica, los corticoides ocuparon el primer lugar, seguidos por budesonida en dosis >6 mg/d, mesalazina en dosis >2,4 g/d y, finalmente, con una probabilidad similar, budesonida en dosis bajas y sulfasalazina (80).

Los esteroides y las altas dosis de budesonida fueron significativamente superiores al uso de mesalazina, sulfasalazina o budesonida en dosis bajas. Los corticosteroides fueron superiores al uso de dosis altas de mesalazina (OR: 1,83; IC 95%: 1,16-2,88), pero con una efectividad similar cuando se comparó frente a la terapia con dosis altas de budesonida (OR: 1,21; IC 95%: 0,84-1,76). Finalmente, cuando se trató de abandono de la terapia, todas las intervenciones mostraron una frecuencia similar al placebo: mesalazina, baja (OR: 1,74; IC 95%: 0,33-8,99) y en dosis altas (OR: 1,07; IC 95%: 0,36-3,43), sulfasalazina (OR: 0,79; IC 95%: 0,01-14,36), budesonida en dosis bajas (OR: 0,35; IC 95%: 0,03-2,45) y en dosis altas (OR: 0,94; IC 95%: 0,36-2,81) y, finalmente, corticosteroides (OR: 2,19; IC 95%: 0,59-8,70). No obstante, los corticosteroides tuvieron un 93% y un 90% más de probabilidad de retiro por eventos adversos cuando se compararon frente a la terapia con budesonida o con mesalazina en dosis altas, respectivamente (80).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Terapia con células madre

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (81) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia con células madre en pacientes con EC activa. Como intervenciones, los autores consideraron el uso de células madre mesenquimales provenientes de médula ósea, tejido adiposo o hematopoyéticas; como desenlaces, estimaron la eficacia clínica, definida como la respuesta o remisión clínica, la frecuencia de eventos adversos, la remisión endoscópica y la recurrencia clínica. La revisión recuperó 20 estudios prospectivos experimentales, con un total de 563 pacientes. La frecuencia global de respuesta clínica fue del 56% (IC 95%: 33%-76%), la de remisión endos-

cópica fue del 15% (IC 95%: 0%-50%) y la de recurrencia fue del 16% (IC 95%: 4%-34%). La frecuencia global de eventos adversos fue del 12% (IC 95%: 0,06-0,23).

Cuando se realizó el análisis de subgrupos de acuerdo con la forma de administración, los pacientes que recibieron terapia sistémica tuvieron una frecuencia de respuesta del 66% (IC 95%: 39%-86%) y una remisión clínica del 46% (IC 95%: 25%-69%) (81).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

El panel expresó la importancia de que este grupo de recomendaciones actualiza los lineamientos de agencias internacionales. De forma general, los medicamentos metotrexato, sulfasalazina y azatioprina no son recomendados para inducir la remisión. Los tiempos de uso de esteroides son reportados como buena práctica con el fin de darles un manejo adecuado, minimizando los efectos secundarios.

| Juicio de valor | | | | | | |
|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Problema | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseables | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balace de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

PREGUNTA 3. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES NO BIOLÓGICAS MÁS SEGURAS Y EFECTIVAS PARA MANTENER EN REMISIÓN A LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN?

Lista de recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|---|
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de mesalazina para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en quienes se logró inducir la remisión con el uso de esteroides sistémicos. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | La dosis recomendada de azatioprina es de 2,0 a 2,5 mg/kg/d y de 6-mercaptopurina es de 0,75 a 1,5 mg/kg/d. |
| Punto de buena práctica | | Se puede realizar la medición de la actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) antes del inicio de tiopurinas; esto permite identificar a los pacientes que pueden desarrollar inmunosupresión grave con el uso de estos medicamentos. |
| Débil en contra | | No se sugiere el uso de budesonida para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de metotrexato para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn que logran la remisión con esteroides. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Los pacientes con enfermedad de Crohn dependientes de esteroides deben ser tratados inicialmente con tiopurinas o metotrexato como “ahorradores” de esteroides. |
| Punto de buena práctica | | Se debe considerar el uso de metotrexato en lugar de tiopurinas en pacientes jóvenes hombres <35 años, por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo que en sujetos intolerantes o que presenten efectos adversos a las tiopurinas. |
| Punto de buena práctica | | La dosis recomendada de mantenimiento de metotrexato es de 25 mg/semana vía intramuscular. |

| | |
|------------------|--|
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de nutrición elemental para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de probióticos para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de esteroides sistémicos para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Resumen de la evidencia: generalidades

5-aminosalicilatos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (82) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de 5-aminosalicilatos para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para esta revisión, los desenlaces evaluados fueron la recurrencia clínica o endoscópica a los 12 o 24 meses de seguimiento (definida como CDAI >150 o el incremento en más de 60 puntos o HBI >4) y la proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos serios o que suspendieron la terapia a causa de este.

La revisión recuperó 11 ensayos clínicos aleatorios para un total de 2014 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de 5-aminosalicilatos no se asoció a una menor recurrencia clínica o endoscópica a mediano (RR: 0,98; IC 95%: 0,91-1,07; para los 12 meses) o a largo plazo (RR: 0,99; IC 95%: 0,80-1,23; para los 24 meses), al igual que tampoco incrementó la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 1,43; IC 95%: 0,24-8,44) o de suspensión de la terapia (RR: 1,11; IC 95%: 0,88-1,38) (82).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (83) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con EC. En esta ocasión, los desenlaces evaluados fueron la proporción de pacientes que permanecieron en remisión (evaluado con CDAI <150), la disminución en la dosis de esteroides y la frecuencia de eventos adversos serios o de pacientes que abandonaron la terapia.

La revisión recuperó ocho ensayos clínicos controlados que compararon el uso de esta intervención frente al placebo y que reclutó 532 participantes. Con base en la

evidencia recuperada, se pudo establecer que el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina incrementó la proporción de pacientes que continuaron en período de remisión (RR: 1,25; IC 95%: 1,11-1,42) a expensas de una mayor frecuencia de eventos adversos serios (RR: 2,45; IC 95%: 1,22-4,90) o de abandono de la terapia (RR: 3,12; IC 95%: 1,59-6,09), sin modificar la proporción de pacientes en los que fue factible reducir la dosis de esteroide (RR: 1,59; IC 95%: 0,97-2,61) (83).

Un segundo análisis realizado al interior de esta revisión comparó en esta ocasión la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina frente a la terapia con mesalazina o sulfasalazina. Cuando se comparó frente al uso de 5-aminosalicilatos, la terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina no se asoció a una mayor o menor frecuencia de pacientes que permanecieron en remisión (RR: 1,09; IC 95%: 0,88-1,34) o que experimentaron abandono de la terapia (RR: 1,86; IC 95%: 0,87-3,97), pero sí con una mayor incidencia de eventos adversos serios (RR: 9,37; IC 95%: 1,84-47,72). Finalmente, el último estudio recuperado comparó la terapia combinada con azatioprina más infliximab frente a la monoterapia con este medicamento biológico. El uso de terapia combinada no fue superior a la hora de incrementar la proporción de pacientes que continuaron en remisión (RR: 1,02; IC 95%: 0,74-1,40). No obstante, tampoco aumentó la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 2,42; IC 95%: 0,10-56,46) o de abandono de la terapia (RR: 2,42; IC 95%: 0,10-56,46) (83).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Budesonida para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (84) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la seguridad y la efectividad de la administración de budesonida para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para este estudio, los desenlaces evaluados fueron la proporción de pacientes que continuaron en remisión (evaluado con CDAI <150), el cambio en el puntaje CDAI con respecto a la línea de base, los días transcurridos al primer episodio de recaída y, finalmente, la frecuencia de pacientes que abandonaron la terapia como consecuencia de un evento adverso.

La revisión recuperó cinco ensayos clínicos aleatorizados que compararon el uso de esta intervención frente al placebo y que reclutaron 420 pacientes. Con base en la evidencia recuperada, se pudo establecer que el uso de budesonida en dosis de 6 mg/d no incrementó la frecuencia de pacientes en remisión a mediano o a largo plazo (RR: 1,15; IC 95%: 0,95-1,39; y RR: 1,13; IC 95%: 0,94-1,35; para los 6 y 12 meses, respectivamente), aunque sí dismi-

nuyó la actividad de la enfermedad a mediano y largo plazo (DM puntaje CDAI a los 6 meses: -24,30; IC 95%: -2,29 a -46,31; y puntaje CDAI a los 12 meses: -23,49; IC 95%: -0,32 a -46,65) y prolongó el tiempo al primer episodio de recaída (DM: 59,93 días; IC 95%: 19,02-100,84 días), sin incrementar la frecuencia de abandono de la terapia (RR: 1,08; IC 95%: 0,60-1,95) (84).

Cuando se realizó el análisis de subgrupos acorde con la dosis de budesonida, se observó que el aumento en la posología (6 versus 9 mg) no incrementó la frecuencia de pacientes en el período de remisión (RR: 1,07; IC 95%: 0,91-1,26) ni modificó los índices de actividad de la enfermedad (DM puntaje CDAI: -18; IC 95%: -41,06-5,06), pero tampoco incrementó la frecuencia de pacientes que abandonaron la terapia (RR: 0,31; IC 95%: 0,03-2,94). Finalmente, cuando se comparó la terapia con budesonida frente al uso de prednisolona 40 mg/d, no se encontraron diferencias entre los grupos en términos de la tasa de remisión a 6 (RR: 0,79; IC 95%: 0,56-1,12) o a 12 meses (RR: 0,79; IC 95%: 0,55-1,13) o en la frecuencia de eventos adversos (RR: 8,62; IC 95%: 0,48-155,52) (84).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Metotrexato para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática con metaanálisis (85) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad de la terapia con metotrexato para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para esta revisión, el desenlace analizado fue la proporción de pacientes que continuaron en remisión con un rango de seguimiento de 30 a 76 semanas (remisión definida como CDAI <150). Siete ensayos clínicos controlados con un total de 306 participantes compararon la administración de esta terapia frente al uso de cualquier otra intervención. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de metotrexato incrementó la tasa de pacientes que permanecieron en remisión (RR: 1,57; IC 95%: 1,10-2,23), sin que estos hallazgos fueran consistentes cuando se comparó frente al uso de 6-mercaptopurina (RR: 1,36; IC 95%: 0,92-2,00), 5-aminosalicilatos (RR: 2,62; IC 95%: 0,23-29,79) o a la terapia combinada con infliximab (RR: 1,02; IC 95%: 0,76-1,38) (85).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Nutrición elemental para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (86) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad de la nutrición elemental para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para este estudio, los desenlaces evaluados fueron man-

tenimiento de la remisión (puntaje CDAI ≤ 150 solo o Rutgeerts < 2), recaída (puntaje CDAI ≥ 200 o que se incrementa en 100 puntos, o puntaje IOIBD ≥ 2 o incremento en la dosis de esteroides), necesidad de intervención quirúrgica, retiro de esteroides y calidad de vida (evaluada con la escala *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* [IBDQ]).

La revisión recuperó dos ensayos clínicos controlados para un total de 116 participantes. Cuando se comparó frente a la no intervención, la nutrición elemental no modificó la proporción de pacientes que continuaron en remisión a corto (RR: 1,21; IC 95%: 0,92-1,58; a 6 meses), mediano (RR: 1,37; IC 95%: 0,86-2,17; a 12 meses) o largo plazo (RR: 2,06; IC 95%: 1,00-4,43; a 24 meses) o que requirieron intervención quirúrgica (RR: 1,03; IC 95%: 0,06-15,79). No obstante, el uso de esta intervención sí redujo la frecuencia de episodios de recaída durante el primer y segundo año (RR: 0,57; IC 95%: 0,38-0,84) e incrementó los índices de calidad de vida durante el primer año de seguimiento (DM, puntaje 4,9 en la escala IBDQ; IC 95%: 6,3-16,1) (86).

Por otra parte, otro de los estudios recuperados en esta revisión comparó la efectividad del uso de la nutrición elemental frente a la terapia con 6-mercaptopurina. No se encontraron diferencias entre los grupos en términos de mantenimiento de la remisión a corto (RR: 1,05; IC 95%: 0,83-1,33; a 6 meses), mediano (RR: 0,93; IC 95%: 0,64-1,35; a 12 meses) o largo plazo (RR: 0,77; IC 95%: 0,46-1,27), la frecuencia de episodios de recaída (RR: 1,61; IC 95%: 0,73-3,53) o los requerimientos de intervención quirúrgica (RR: 0,93; IC 95%: 0,06-14,32). Finalmente, tampoco se encontró diferencia en la frecuencia de pacientes que toleraron el desmonte de esteroides cuando se comparó la administración de dieta elemental frente a la nutrición polimérica (RR: 0,98; IC 95%: 0,44-2,19) (86).

Una revisión de Cochrane más reciente, que comparó nutrición enteral con corticoides en población adulta, demostró diferencia significativa a favor de los corticoides en cuanto a las tasas de remisión en EC (45% vs. 73%) (RR: 0,65; IC 95%: 0,52-0,82), con calidad de evidencia muy baja (87).

Calidad de la evidencia: muy baja $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$

Probióticos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (88) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de probióticos para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para esta revisión, los resultados analizados fueron la frecuencia de recaídas a 12 meses (CDAI > 220 o 150-220 con un incremento de ≥ 70 sobre el valor basal) y la incidencia de eventos adversos derivados de la intervención. Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorios con un total de 233 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de probióticos no redujo la frecuencia de episodios de recaída (RR: 1,03; IC 95%: 0,70-1,51), pero tampoco incrementó la frecuencia de eventos adversos (RR: 1,05; IC 95%: 0,80-1,37) (88).

Calidad de la evidencia: baja $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$

Corticoides para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (89) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de corticoides para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para esta revisión, el desenlace reportado fue la frecuencia de recaída a los 6, 12 y 24 meses (CDAI > 150 acompañado de síntomas sugestivos). Se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorios con un total de 303 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de corticoides no redujo la frecuencia de episodios de recaída a corto (RR: 0,71; IC 95%: 0,38-1,31), mediano (RR: 0,82; IC 95%: 0,47-1,44) o a largo plazo (RR: 0,72; IC 95%: 0,39-1,35) (89).

Calidad de la evidencia: muy baja $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$

De la evidencia a la recomendación

Colombia no cuenta con la prueba de la enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT); sin embargo, sería ideal realizarla debido a que los pacientes con tiopurinas pueden presentar inmunosupresión. A futuro se sugiere su inclusión en el plan de beneficios.

| Juicio de valor | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Problema | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balance de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

PREGUNTA 4. ¿CUÁL ES LA SEGURIDAD Y LA EFECTIVIDAD DEL USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN MODERADA A GRAVE?

Lista de recomendaciones

| Recomendación n.º | Resumen |
|--------------------------------|--|
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab o ustekinumab para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada a grave. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se deben elegir, como primera opción, los medicamentos anti-FNT (infliximab, adalimumab o certolizumab pegol) sobre otros biológicos para el manejo inicial de la enfermedad de Crohn moderada a grave. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección (90). |

| | |
|--------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada de anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En este caso, debe usarse monoterapia con anti-FNT. |
| Punto de buena práctica | En pacientes con contraindicaciones para el uso de anti-FNT (falla cardíaca grave, enfermedad desmielinizante, entre otras) se debe considerar el uso de vedolizumab o ustekinumab. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser evaluados en 12-14 semanas luego del inicio de la inducción con terapia biológica para determinar la respuesta y la necesidad de modificar el tratamiento. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de medicamentos anti-FNT (infliximab o adalimumab) para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | La eficacia del infliximab podría incrementarse cuando se administra en conjunto con tiopurinas. |

| | |
|--------------------------------|--|
| Débil a favor | Se sugiere el uso de ustekinumab para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave, que hayan presentado falla terapéutica a anti-FNT. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | La dosis inicial recomendada de inducción de ustekinumab es 260 mg intravenosos (hasta 55 kg de peso), 390 mg (entre 56 y 85 kg) y 520 mg (mayor de 85 kg). Para el tratamiento de mantenimiento se recomienda continuar con 90 mg subcutáneos cada 8 semanas. |
| Débil a favor | Se sugiere la vigilancia clínica de las infecciones oportunistas en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciban terapia biológica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se debe contraindicar el uso de tratamiento con anti-FNT en pacientes con infección activa. |
| Punto de buena práctica | Previo al inicio de la terapia biológica se debe indagar la presencia de síntomas respiratorios y se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina, dado el riesgo de reactivación de tuberculosis latente. |
| Punto de buena práctica | Previo al inicio de la terapia biológica se debe solicitar serología para hepatitis B, C y prueba de VIH. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser vacunados contra influenza, neumococo, hepatitis B, varicela (al menos 3 semanas antes del inicio del inmunosupresor) y virus del papiloma humano (previo al inicio de los medicamentos inmunosupresores esteroides, tiopurinas y biológicos). |
| Débil a favor | Se sugiere utilizar un segundo anti-FNT cuando no haya respuesta primaria o posterior a la pérdida secundaria de respuesta a un primer anti-FNT. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se debe individualizar el cambio de tratamiento de acuerdo con los resultados de los niveles séricos y de anticuerpos contra el medicamento anti-FNT. |
| Punto de buena práctica | Pacientes con niveles adecuados de anti-FNT y con anticuerpos (+) deben tratarse con otro tipo de anti-FNT u otra clase de biológico. |
| Punto de buena práctica | En sujetos con niveles subterapéuticos de anti-FNT y anticuerpos (-) debe acortarse el intervalo o incrementarse la dosis del anti-FNT. |

| | |
|--------------------------------|---|
| Débil a favor | Se sugiere el uso de biosimilar de infliximab para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Los pacientes en tratamiento con infliximab innovador pueden continuar el tratamiento con el biosimilar si vienen respondiendo al anterior. |
| Punto de buena práctica | No se debe realizar el intercambio entre las dos moléculas en caso de falla terapéutica inicial con cualquiera de ellas. |
| Punto de buena práctica | En caso de realizarse el intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse al médico tratante para farmacovigilancia y se debe contar con el consentimiento por parte del paciente. |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de azatioprina, metotrexato, infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Resumen de la evidencia: generalidades

Anti-FNT (infliximab, adalimumab o certolizumab pegol) o antiintegrinas (natalizumab o vedolizumab) o anti-IL-12/23 (ustekinumab) comparados con placebo para inducir o mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o grave

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis en red (91) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la eficacia del uso de medicamentos Anti-FNT (infliximab, adalimumab o certolizumab pegol) o antiintegrinas (natalizumab o vedolizumab) o antiinterleucina 12/23 (anti-IL-12/23; ustekinumab) comparado con el uso de placebo para inducir o mantener en remisión a los pacientes con EC luminal moderada o grave de localización en colon, íleon o ileocólica. Todos los estudios incluidos permitieron el uso concomitante de inmunomoduladores, corticoesteroides y/o 5-aminosalicilatos. Los desenlaces evaluados fueron la inducción de la remisión clínica (CDAI <150 o disminución en el puntaje CDAI en más de 100 o 70 puntos) y el mantenimiento de la remisión (CDAI <150 o una dismi-

nución en el puntaje CDAI en más de 100 o 70 puntos con respecto a la línea de base).

La revisión recuperó 11 ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 2530 pacientes. Al comparar el uso de los medicamentos biológicos *versus* placebo, una mayor proporción de pacientes alcanzó la remisión clínica (RR: 1,44; IC 95%: 1,19-1,75) y se mantuvieron en remisión (RR: 2,06; IC 95%: 1,73-2,45). Cuando se realizó el análisis de subgrupos y el desenlace de interés fue la inducción de la remisión, se observó que el uso de anti-FNT incrementó la proporción de pacientes que lograron este desenlace (OR: 1,63; IC 95%: 1,24-2,14), hallazgos que no fueron estadísticamente significativos cuando se trató de la familia antiintegrinas (OR: 1,20; IC 95%: 0,97-1,49) o inhibidor de IL-12/23 ustekinumab (OR: 0,79; IC 95%: 0,44-1,39). Cuando se realizó el análisis en red se documentó que infliximab (RR: 6,11; IC 95%: 2,49-18,29) y adalimumab (RR: 2,98; IC 95%: 1,12-8,18) fueron superiores al placebo en términos de inducción de la remisión, hallazgo que no fue documentado para certolizumab pegol (RR: 1,48; IC 95%: 0,76-2,93), natalizumab (RR: 1,36; IC 95%: 0,69-2,86), vedolizumab (RR: 1,40; IC 95%: 0,63-3,28) o ustekinumab (RR: 0,61; IC 95%: 0,15-2,49). El infliximab tuvo el 86% de probabilidad de ser la mejor alternativa seguido por adalimumab, con una probabilidad del 16% (91).

Por su parte, el análisis de subgrupos para el desenlace de mantenimiento de la remisión documentó que, cuando se trató de medicamentos anti-FNT (OR: 2,18; IC 95%: 1,65-2,88) o de anti-IL-12/23 ustekinumab (OR: 2,09; IC 95%: 1,49-2,92), una mayor proporción de pacientes continuaron en este estadio clínico. Estos hallazgos no fueron observados cuando se trató de antiintegrinas (OR: 1,52; IC 95%: 0,96-2,42). Cuando se realizó el análisis en red, se documentó que adalimumab (RR: 5,16; IC 95%: 1,78-18,00) fue superior al placebo, en tanto que infliximab (RR: 3,31; IC 95%: 0,98-14,01), certolizumab pegol (RR: 2,26; IC 95%: 0,38-13,57), natalizumab (RR: 4,26; IC 95%: 0,71-25,49), vedolizumab (RR: 2,20; IC 95%: 0,37-13,54) y ustekinumab (RR: 0,91; IC 95%: 0,31-12,31) no lo fueron. El adalimumab tuvo una probabilidad del 48% de ser la mejor alternativa terapéutica, seguido por natalizumab, con un 29%, e infliximab, con un 11% (91).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Una revisión sistemática reciente comparó la eficacia y la seguridad de biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab y ustekinumab) como terapia de primera línea (“naïve”) y segunda línea (exposición previa a anti-FNT) en pacientes con EC moderada a grave. Se incluyeron 8 estudios (ensayos clínicos aleatorizados; RCT) con biológicos como agentes de primera línea, 6 estudios con biológicos como agentes de segunda línea y 9 estudios con

biológicos como terapia de mantenimiento. No se encontraron estudios comparativos cabeza a cabeza. Los autores determinaron la superficie bajo la clasificación acumulativa (SUCRA), que representa el porcentaje de eficacia o seguridad alcanzado por un agente comparado con un agente imaginario que siempre es el mejor sin incertidumbre (es decir, SUCRA = 100%). Los autores concluyeron que infliximab (SUCRA, 0,93) y adalimumab (SUCRA, 0,75) tuvieron la más alta calificación para la inducción de la remisión clínica en EC (calidad de la evidencia moderada). En pacientes con previa exposición a anti-FNT (segunda línea), adalimumab (SUCRA, 0,91) y ustekinumab (SUCRA, 0,71) lograron la mayor calificación para la inducción de la remisión (calidad de la evidencia baja). Para el mantenimiento de la remisión, adalimumab (SUCRA, 0,97) e infliximab (SUCRA, 0,68) tuvieron la mejor puntuación. Ustekinumab tuvo el más bajo riesgo para eventos adversos (SUCRA, 0,72) e infección (SUCRA, 0,71) (92).

Efectividad del uso de un segundo anti-FNT en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla o intolerancia a un primer biológico

Una revisión sistemática de la literatura (93) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de un segundo anti-FNT en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla primaria o secundaria a un anti-FNT o intolerancia a un biológico. Los pacientes incluidos se caracterizaron por tener enfermedad luminal o fistulizante con CDAI de 220 a 450 puntos o HBI ≥ 7 o “con enfermedad moderada a grave” o con enfermedad “dependiente de esteroides” o con “fallo a inmunomoduladores”. De los estudios, 32 evaluaron el cambio de infliximab a adalimumab, 4 evaluaron el cambio de infliximab a certolizumab y 1 evaluó el cambio de adalimumab a infliximab.

Los desenlaces evaluados fueron las tasas globales de remisión o respuesta a falla primaria de infliximab a adalimumab, de infliximab a adalimumab o certolizumab pegol y, finalmente, la tasa global de remisión o respuesta secundaria en caso de intolerancia a infliximab. Basados en este metaanálisis, se pudo establecer que el porcentaje de remisión a corto, mediano y largo plazo fue del 18%, 30% y 28%, respectivamente. Cuando se trató de la respuesta, las fracciones alcanzadas correspondieron al 35%, 67% y 42% para los mismos períodos de observación en los pacientes que presentaron falla primaria a infliximab y en quienes se realizó el cambio a adalimumab (93).

Ahora bien, cuando se trató de la falla primaria a infliximab con la administración posterior a adalimumab o certolizumab, se observó una tasa de remisión del 41%, 38% y 60% a corto, mediano y largo plazo y de respuesta del 66% y 42% a mediano y largo plazo. Finalmente, la frecuencia de remisión fue del 50%, 60% y 83% y de respuesta del 70% y 77% a

corto, mediano y largo plazo, cuando se trató del cambio de infliximab a adalimumab por intolerancia. Este metaanálisis no reportó la frecuencia de eventos adversos (93).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Anti-FNT (infliximab o adalimumab) comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante

Una revisión sistemática de la literatura (94) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la eficacia del uso de medicamentos anti-FNT (infliximab o adalimumab) para el tratamiento de los pacientes con EC y fistula perianal o enterocutánea o enteroenteral. Los participantes recibieron 5 mg/kg de infliximab o 40 mg a 80 mg de adalimumab, y los desenlaces evaluados fueron el cierre completo o parcial de la fistula. La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 288 pacientes; cuando se comparó frente al placebo, los pacientes asignados al brazo de anti-FNT experimentaron una mayor frecuencia de cierre completo de la fistula (RR; 2,40; IC 95%: 1,36-4,22), pero no de cierre parcial (RR: 1,27; IC 95%: 0,51-3,14) (94).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Anti-IL-12/23p40 comparado con placebo para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave

Una revisión sistemática de la literatura (95) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de anti-IL-12/23p40 comparado frente al placebo para inducir la remisión en pacientes con EC. Los pacientes asignados al manejo con ustekinumab o briakinumab presentaban EC moderada a grave y fallo previo a anti-FNT o corticosteroides o inmunosupresores. Los desenlaces evaluados fueron la falla para inducir la remisión clínica (puntaje CDAI <150) o respuesta clínica (reducción en el puntaje CDAI ≥100) y la frecuencia de eventos adversos serios o de retiro debido a eventos adversos serios.

La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 2023 participantes. Al comparar el uso de briakinumab frente al placebo, se observó que el uso de esta intervención no se asoció a una menor frecuencia de falla para alcanzar la remisión (RR: 0,92; IC 95%: 0,83-1,03). No obstante, cuando se trató de la proporción de pacientes que no lograron la respuesta clínica, el uso de briakinumab se asoció a una menor frecuencia para este desenlace (RR: 0,82; IC 95%: 0,67-0,99). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,64; IC 95%: 0,26-1,56) o de retiro por eventos adversos (RR: 0,47; IC 95%: 0,15-1,53) (95).

Ahora bien, cuando se trató de ustekinumab, se observó que los pacientes asignados a esta intervención tuvieron una menor frecuencia de falla en alcanzar la remisión

clínica (RR: 0,91; IC 95%: 0,86-0,95) o de no lograr la respuesta clínica (RR: 0,73; IC 95%: 0,66-0,81) cuando se comparó frente al placebo. De otra parte, también se observó que los grupos no fueron diferentes en relación con la presencia de eventos adversos serios (RR: 0,83; IC 95%: 0,58-1,20) o de retiro debido a eventos adversos (RR: 0,44; IC 95%: 0,18-1,05) (95).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Una reciente revisión sistemática de Cochrane evaluó la eficacia y la seguridad de los anticuerpos anti-IL-12/23p40 para el mantenimiento de la remisión en la EC. Tres ensayos controlados aleatorizados (646 participantes) cumplieron los criterios de inclusión. Dos ensayos evaluaron la eficacia de ustekinumab (542 participantes). Se evaluaron todos los estudios incluidos como de riesgo de sesgo bajo. Un estudio (n = 145) comparó ustekinumab subcutáneo (90 mg) administrado a las 8 y 16 semanas con placebo. El 58% (42/72) de los participantes del grupo ustekinumab no lograron mantener la remisión clínica a las 22 semanas en comparación con el 73% (53/73) de los participantes del grupo placebo (RR: 0,80; IC 95%: 0,63-1,02; evidencia de certeza moderada). Un segundo estudio (n = 388) comparó ustekinumab subcutáneo (90 mg) administrado cada 8 o 12 semanas con placebo durante 44 semanas. El 49% (126/257) de los participantes del grupo ustekinumab no logró mantener la remisión clínica a las 44 semanas en comparación con el 64% (84/131) de los participantes del grupo placebo (RR: 0,76; IC 95%: 0,64-0,91; evidencia de certeza moderada). La evidencia de certeza moderada indica que es probable que el uso de ustekinumab sea efectivo para el mantenimiento de la remisión clínica y la respuesta en pacientes con EC de moderada a grave en remisión, sin un mayor riesgo de eventos adversos (evidencia de certeza alta) o eventos adversos graves (evidencia de certeza moderada) en comparación con el placebo (96).

Seguridad de la terapia biológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal moderada a grave

Una revisión sistemática de la literatura (97) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó el riesgo de desarrollar patología infecciosa o neoplásica en pacientes con EC que recibían terapia biológica con adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, natalizumab o vedolizumab. Para este estudio, los desenlaces reportados fueron la frecuencia de infecciones serias (que requieren hospitalización, uso de antibióticos intravenosos o que terminan en muerte), oportunistas (presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, infección por *Nocardia*, citomegalovirus o Epstein-Barr, infección oral o esofágica por *Candida*, infección por varicela-zóster o herpes zóster, infección por *Pneumocystis jirovecii* o *Histoplasma capsulatum* o neumonía por *Legionella*,

o infección por herpes simple o cualquier otra infección considerada oportunista) o de cualquier tipo, al igual que el desarrollo de tuberculosis (diagnóstico confirmado, reactivación, miliaria o cavitaria pulmonar o de cualquier otro órgano) o malignidad.

Se incluyeron 47 estudios observacionales, para un total de 14.440 participantes. A partir de esta revisión, se pudo documentar que el uso de medicamentos biológicos incrementó la frecuencia de infecciones oportunistas (OR: 1,90; IC 95%: 1,21-3,01) y de cualquier otro tipo de infección (OR: 1,19; IC 95%: 1,10-1,29), pero no la de infecciones serias (OR: 0,89; IC 95%: 0,71-1,12), tuberculosis (OR: 2,04; IC 95%: 0,71-5,89) o de malignidad (OR: 0,90; IC 95%: 0,54-1,50). Cuando se realizó el análisis de subgrupos acorde con el tipo de medicamento, no se observaron diferencias entre anti-FNT y antiintegrinas en cuanto a la tasa de infecciones serias (anti-FNT: OR: 0,90; IC 95%: 0,69-1,17; vs. antiintegrina: OR: 0,87; IC 95%: 0,54-1,39; valor de *p* para diferencia de subgrupos de 0,89), infecciones oportunistas (anti-FNT: OR: 1,89; IC 95%: 1,15-3,12; vs. antiintegrina: OR: 1,99; IC 95%: 0,64-6,18; valor de *p* para diferencia de subgrupos = 0,94) o para cualquier otro tipo de infección (anti-FNT: OR: 1,21; IC 95%: 1,10-1,33; vs. antiintegrina: OR: 1,14; IC 95%: 0,99-1,32; valor de *p* para diferencia de subgrupos = 0,49) (97).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Una revisión sistemática evaluó el riesgo de infecciones con biológicos y terapia inmunosupresora en enfermedad inflamatoria intestinal en general, en 15 estudios observacionales. Comparados con monoterapia con anti-FNT, el riesgo de infección se incrementa con la combinación con inmunosupresores (RR: 1,19; IC 95%: 1,03-1,37) con esteroides (RR: 1,64; IC 95%: 1,33-2,03) y con la combinación de los tres medicamentos (RR: 1,35; IC 95%: 1,04-1,77). Por el contrario, el riesgo de un agente inmunosupresor fue menor comparado con anti-FNT (RR: 0,61; IC 95%: 0,44-0,84) o con la combinación anti-FNT con un inmunosupresor (RR: 0,56; IC 95%: 0,39-0,81) (98).

Seguridad y efectividad del uso de CT-P13 (biosimilar infliximab) en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave

Una revisión sistemática con metaanálisis (99) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso del biosimilar CT-P13 en pacientes con EC localizada en íleon terminal, colon, íleon y colon, o en el tracto gastrointestinal superior. Ninguno de los estudios incluidos realizó una comparación cabeza a cabeza entre el biosimilar y el anti-FNT infliximab, y para la totalidad de ellos, los pacientes fueron tratados en primera instancia con infliximab para luego recibir el biosimilar.

Para esta revisión, los desenlaces evaluados fueron la tasa de respuesta clínica (evaluada con disminución en el puntaje de la escala CDAI $\geq 25\%$ o ≥ 70 con respecto al puntaje inicial o, en caso de ser fistulizante, $\geq 50\%$ de disminución en el número o en el tamaño de las fistulas), la tasa de remisión (evaluada con CDAI < 150 o, en caso de enfermedad fistulizante, cierre completo de la fistula o HBI < 5 y fistulas no activas) y, finalmente, la frecuencia de eventos adversos (evaluada con las reacciones a la infusión, la tuberculosis latente o el desarrollo de infecciones) (99).

La revisión recuperó siete estudios observacionales tipo cohorte, para un total de 225 pacientes. Cuando el desenlace evaluado fue la tasa de respuesta clínica, la proporción de pacientes que continuaron en remisión a corto plazo (seguimiento de 8 a 14 semanas) fue del 79% (IC 95%: 65%-88%) para enfermedad no fistulizante y del 67% (IC 95%: 27%-92%) para fistulizante. Cuando el desenlace fue evaluado a mediano plazo (seguimiento de 24 a 30 semanas), se observó una respuesta del 77% (IC 95%: 63%-86%) para no fistulizante y del 67% (IC 95%: 27%-92%) para enfermedad fistulizante. Finalmente, cuando este desenlace fue valorado a largo plazo (seguimiento a 48 a 63 semanas), la tasa de respuesta fue del 75% (IC 95%: 44%-92%). No se recuperó información para enfermedad fistulizante (99).

Por otra parte, con respecto a la tasa de remisión a corto plazo (seguimiento de 8 a 14 semanas), esta fue del 66% (IC 95%: 53%-77%) para no fistulizante y del 33% (IC 95%: 8%-73%) para enfermedad fistulizante. Cuando este desenlace fue analizado a mediano plazo (seguimiento de 24 a 30 semanas), se observó una proporción del 60% (IC 95%: 49%-70%) para no fistulizante y del 50% (IC 95%: 17%-83%) para fistulizante. No se recuperó información para el seguimiento a largo plazo. Cuando se trató de los eventos adversos, se observó una tasa global del 10% (IC 95%: 2%-31%) (99).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Seguridad y efectividad de diferentes estrategias para inducir y mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Resultados de un metaanálisis en red

Una revisión sistemática con metaanálisis en red (100) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad y la seguridad de diferentes estrategias para inducir y mantener en remisión a los pacientes con EC. Los pacientes incluidos se caracterizaron por tener enfermedad activa (puntaje CDAI entre 150 y 450 o HBI > 7) o refractaria o dependiente a esteroide, o bien, refractaria a azatioprina.

Las intervenciones evaluadas fueron la administración de azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato, infliximab, adalimumab, certolizumab y vedolizumab como monoterapia o como parte de la terapia combinada. No se incluyó

al natalizumab, en consideración a que los estudios disponibles reclutaron pacientes con fallo a anti-FNT. Los desenlaces evaluados fueron inducción de la remisión (CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor), mantenimiento de la remisión (CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor) y el retiro de la terapia debido a eventos adversos (evaluado de acuerdo con el criterio clínico) (100).

La revisión recuperó 24 ensayos clínicos aleatorios para un total de 4694 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de azatioprina/6-mercaptopurina o de metotrexato no incrementó la probabilidad de inducir remisión (OR: 1,2; IC 95%: 0,76-2,1; y OR: 1,5; IC 95%: 0,72-3,2; respectivamente) en los pacientes con EC. Por otra parte, la administración de infliximab en monoterapia (OR: 2,8; IC 95%: 1,4 -7,2), infliximab más azatioprina (OR: 4,3; IC 95%: 2,0-9,8), adalimumab en monoterapia (OR: 2,9; IC 95%: 1,6-5,5) y vedolizumab en monoterapia (OR: 2,0; IC 95%: 1,2-3,3) incrementó la proporción de pacientes en los cuales se alcanzó la remisión clínica. Estas intervenciones tuvieron más de un 99% de probabilidad de ser superiores al placebo (100).

Cuando el desenlace de interés fue el mantenimiento de la remisión, todas las intervenciones evaluadas demostraron ser superiores al placebo: azatioprina/6-mercaptopurina (OR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,6), metotrexato en monoterapia (OR: 2,4; IC 95%: 1,1-4,8), infliximab en monoterapia (OR: 2,8;

IC 95%: 1,8-4,5), certolizumab en monoterapia (OR: 2,0; IC 95%: 1,4-3,0), infliximab más azatioprina (OR: 5,2; IC 95%: 2,8-11,0), adalimumab en monoterapia (OR: 5,1; IC 95%: 3,3-8,1) y vedolizumab en monoterapia (OR: 2,2; IC 95%: 1,3-3,7). Estas intervenciones tuvieron más de un 99% de probabilidad de ser superiores al placebo (100).

Finalmente, cuando se evaluó la frecuencia de eventos adversos, esta resultó ser mayor para las intervenciones de azatioprina/6-mercaptopurina (OR: 3,9; IC 95%: 2,4-6,4), metotrexato en monoterapia (OR: 13; IC 95%: 3,2-109), infliximab en monoterapia (OR: 2,7; IC 95%: 1,6-4,7) e infliximab más azatioprina (OR: 3,2; IC 95%: 1,6-6,1). Ninguna de las otras opciones, ya sea en monoterapia o como parte de la terapia combinada, se asociaron a una mayor o menor frecuencia de eventos adversos cuando se compararon frente al placebo (100).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

El panel expresó la necesidad de un uso adecuado de los medicamentos biológicos dado que deben ser utilizados considerando las preferencias de los pacientes y su historia clínica y el seguimiento de los eventos adversos potenciales con vigilancia clínica. El uso de biosimilares permitirá acceder con mayor facilidad al tratamiento.

| Juicio de valor | | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Problema | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseables | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balance de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de la implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

PREGUNTA 5. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES MÁS SEGURAS Y EFECTIVAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL EN PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS?

Lista de recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|---|
| Débil a favor | | Se sugiere manejo con ciprofloxacina como terapia adjunta al manejo quirúrgico o inmunosupresor para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con fistulas perianales. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | | El uso de antibióticos en conjunto con la cirugía y la terapia biológica es recomendable para intentar el cierre de las fistulas perianales. |
| Punto de buena práctica | | Debe realizarse resonancia nuclear magnética de pelvis o endosonografía rectal previo al drenaje. |
| Punto de buena práctica | | Los pacientes con fistulas perianales simples sintomáticos deben ser manejados con fistulotomía o colocación de setón asociadas a manejo con antibióticos (ciprofloxacina en 500 mg, cada 12 horas, y/o metronidazol en 500 mg, cada 8 horas, durante 6-8 semanas). |
| Punto de buena práctica | | Se deben clasificar las fistulas perianales en: <ul style="list-style-type: none"> • simples: superficiales o bajas interesfintéricas o bajas transesfintéricas, con un solo orificio externo; • complejas: altas interesfintéricas, altas transesfintéricas o supraesfintéricas, rectovaginales, con absceso perianal, actividad inflamatoria en mucosa rectal o estenosis anorrectal. |
| Punto de buena práctica | | Debe realizarse resonancia nuclear magnética de pelvis o endosonografía rectal ante la sospecha de enfermedad de Crohn perianal para el diagnóstico y el seguimiento. |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de infliximab para el mantenimiento de la remisión de fistulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Se debe iniciar infliximab siempre en terapia combinada con tiopurinas, a no ser que esta última este contraindicada. |
| Punto de buena práctica | | Se debe adicionar ciprofloxacina en 500 mg, cada 12 horas, durante 12 semanas, a la terapia anti-FNT para mejorar los resultados a corto plazo en pacientes con fistulas perianales complejas. |

| | |
|-------------------------|--|
| Fuerte a favor | Se recomienda la terapia combinada, anti-FNT más colocación de setón, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja, para incrementar el cierre completo de la fistula. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | En fistulas complejas debe realizarse drenaje quirúrgico de abscesos antes de iniciar el tratamiento médico con anti-FNT. |
| Punto de buena práctica | Se debe retirar el setón de drenaje una vez se controle la infección, para permitir el cierre de la fistula perianal. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes con enfermedad de Crohn perianal requieren de manejo multidisciplinario con coloproctología. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de tacrólimus para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes refractarios al tratamiento con terapia biológica y antibióticos. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de pegantes de fibrina en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el abordaje transrectal o transvaginal para el cierre de las fistulas rectovaginales en las pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se debe escoger el abordaje transrectal como primera alternativa para el cierre de las fistulas rectovaginales. |
| Punto de buena práctica | No debe haber actividad endoscópica en el recto durante al menos dos años, antes de considerar realizar el cierre quirúrgico de la fistula. |
| Débil a favor | Se sugiere la derivación fecal como terapia de rescate en los pacientes con enfermedad de Crohn perianal con falla al manejo convencional médico y quirúrgico. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere la aplicación de células madre local para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria al tratamiento médico. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Resumen de la evidencia: generalidades

Uso de antibióticos

Una revisión sistemática de la literatura (73) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de antibióticos para inducir la remisión en los pacientes con fístulas perianales secundarias a EC. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores) y fueron comparados bien sea contra placebo o contra tratamiento inmunomodulador solo o contra inmunomodulador más placebo. Como desenlace de efectividad reportado, se consideró la proporción de pacientes que logró mejoría clínica o remisión (CDAI <150 y/o disminución en CDAI \geq 70 o una reducción mayor al 50% en el número de las fístulas por al menos 4 semanas) durante el seguimiento. La revisión recuperó quince ensayos clínicos aleatorios para un total de 1407 participantes. Para el subgrupo de fístula perianales, se encontró que el uso de ciprofloxacina se asoció a la mejoría de las lesiones a corto plazo (RR: 1,64; IC 95%: 1,16-2,32; 3 estudios, 63 pacientes) (73).

Calidad de la evidencia: baja $\oplus\oplus\circ\circ$

Monoterapia con biológicos

El ensayo clínico aleatorizado doble ciego ACCENT II (101) evaluó la eficacia y la seguridad del uso de infliximab comparado con placebo en pacientes con EC fistulizante que no habían recibido tratamiento previo con infliximab. Los participantes se distribuyeron en dos grupos, acorde con si experimentaron o no respuesta a la terapia inicial; a su vez, en cada uno de los grupos, los participantes fueron aleatorizados a recibir infliximab en 5 mg/kg, cada 8 semanas, por 32 semanas adicionales, o a placebo. Los desenlaces de eficacia fueron medidos a través del índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI), el período libre de drenaje por la fístula y la calidad de vida (medida con el cuestionario Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), en tanto que la seguridad fue establecida mediante la frecuencia de eventos adversos. El tiempo de seguimiento fue de 54 semanas posterior al inicio de la terapia.

Como resultado, fueron aleatorizados 282 pacientes con una frecuencia de EC perianal fistulizante similar entre los grupos (82% al 87%). En el grupo de participantes que habían obtenido remisión a las 14 semanas, el estudio documentó que la terapia de mantenimiento con infliximab incrementó el período libre de drenaje en la fístula (40 semanas *vs.* 14 semanas; $p < 0,001$) y el puntaje de calidad de vida (mediana de incremento infliximab 14 *vs.* mediana incremento placebo 4; $p = 0,002$) al tiempo que redujo la probabilidad de experimentar recaídas (RR estimado: 0,66; IC 95%: 0,5-0,88) (101).

Por otro lado, cuando se trató del grupo no respondedores, se pudo observar que continuar con la terapia con

infliximab no se asoció a una mayor posibilidad de alcanzar la remisión clínica (RR estimado: 1,31; IC 95%: 0,53-3,21). La frecuencia de eventos adversos serios no fue diferente entre los grupos (RR estimado: 0,6; IC 95%: 0,35-1) al igual que tampoco lo fue la proporción de pacientes que requirieron abandonar el tratamiento (RR estimado: 0,43; IC 95%: 0,15-1,2) (101).

Calidad de la evidencia: muy baja $\oplus\circ\circ\circ$

Terapia combinada anti-FNT más drenaje de setón comparados con monoterapia en pacientes con fístula perianal y enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (94) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de la terapia combinada anti-FNT más drenaje de setón para el tratamiento de los pacientes con fístula perianal y EC. El medicamento administrado fue infliximab y tres de los cuatro estudios permitieron la administración de otros tratamientos médicos concomitantes. Los desenlaces evaluados fueron el cierre completo o parcial y la frecuencia de recurrencia de la fístula, con un rango de seguimiento de 4 meses a 30 meses.

La revisión recuperó tres estudios observacionales para un total de 293 participantes. Con base en esta revisión sistemática se pudo establecer que del 45% al 100% de los pacientes que recibieron terapia combinada presentaron cierre completo de la fístula, en contraste a un 17% a 70% de los que recibieron monoterapia con setón, y del 63% al 82% con anti-FNT. Por otra parte, cuando se trató de cierre parcial, los pacientes expuestos a terapia combinada mostraron un rango de efecto del 14% al 88% frente a un 20% a 72% con monoterapia de setón y del 27% con anti-FNT. Finalmente, cuando se trató de recurrencia de la fístula, esta se presentó en el 18% al 44% de los pacientes con terapia combinada frente a un 42% a 78% anti-FNT y del 42% con terapia de setón (94).

Calidad de la evidencia: muy baja $\oplus\circ\circ\circ$

Tacrolimus

Una revisión sistemática (102) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de tacrolimus en pacientes con EC luminal o perianal. Como intervención de interés, los autores incluyeron estudios con administración oral, intravenosa o tópica y realizaron análisis de subgrupos de acuerdo con el sitio de presentación de la EC. Como desenlaces, los autores reportaron la mejoría clínica, definida como el cierre de al menos el 50% de la fístula, la remisión, definida como el cierre completo de la lesión, y la frecuencia de eventos adversos.

Para la EC perianal, los autores detectaron un ensayo clínico aleatorizado de tacrolimus vía oral comparado con placebo (103). Este ensayo encontró diferencias a favor

del uso del tacrólimus en cuanto a la frecuencia de mejoría clínica (OR ajustado: 7,74; IC 95%: 1,28-46,8), sin documentar diferencias en la frecuencia de remisión (RR calculado: 1,19; IC 95%: 0,18-7,74) o de eventos adversos serios (tacrólimus 5% vs. placebo 0%; $p=0,46$) (102, 103).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Pegante de fibrina versus tratamiento quirúrgico

Una revisión sistemática con metaanálisis (104) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de pegamento de fibrina para el manejo de los pacientes con EC perianal. La población incluida se caracterizó por tener fístulas de origen anal simples, complejas y transesfintéricas; los autores no reportaron información adicional sobre las características clínicas. En cuanto a las intervenciones realizadas, la revisión incluyó el uso de inyecciones de pegantes de fibrina (81 pacientes en total) frente a cualquier otra intervención quirúrgica (fistulotomía, dren de setón, avances de colgajos). Como desenlaces, los autores reportaron la recurrencia de la fístula y la incontinencia anal. La revisión incluyó 3 estudios (2 ensayos clínicos y 1 estudio con grupo control no aleatorizado) para un total de 311 participantes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de recurrencia de la fístula (OR: 0,33; IC 95%: 0,03-3,66) o la frecuencia de incontinencia fecal (OR: 1,00; IC 95%: 0,43-2,34) (104).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Colgajos rectovaginales en pacientes con fístulas perianales

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (105) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad y la seguridad de la aproximación transrectal comparada con la transvaginal para el tratamiento de las fístulas rectovaginales en pacientes con EC, sin otra especificación reportada por los autores. Como desenlaces, los autores consideraron el cierre primario de la fístula, el cierre secundario y la recurrencia de la fístula. La revisión incluyó 11 estudios no aleatorizados para un total de 224 procedimientos. No se encontraron diferencias significativas entre las aproximaciones en cuanto a la frecuencia de cierre primario (OR calculado: 1,02; IC 95%: 0,33-3,21), cierre global (OR calculado: 1,14; IC 95%: 0,45-2,91) o recurrencia (OR calculado: 0,36; IC 95%: 0,03-3,84) (105).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Derivación fecal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (106) (puntaje AMSTAR 9/11) determinó la efectividad de la derivación fecal temporal en pacientes con

EC perianal. Se incluyó población adulta y pediátrica con EC perianal con o sin enfermedad colónica. Como desenlace primario, los autores consideraron la proporción de restauración exitosa de la continuidad intestinal y como desenlaces secundarios se contempló la mejoría clínica temprana y la necesidad de cirugía adicional. La revisión incluyó 15 estudios no aleatorizados. De los pacientes que fueron sometidos a derivación fecal temporal, el 63,8% (IC 95%: 54%-73%; 373 pacientes) presentó respuesta clínica temprana; el 16,6% tuvo continuidad intestinal exitosa luego de la derivación (IC 95%: 11,8%-22,9%; 15 estudios, 545 pacientes); el 26,5% requirió una nueva derivación (IC 95%: 14,1%-44,2%); y el 41,6% fue llevado a proctocolectomía luego de la derivación (IC 95%: 32,6%-51,2%) (106).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Terapia con células madre

Uso de células madre óseas, de tejido adiposo o hematopoyéticas

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (81) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia con células madre en pacientes con EC activa. Como intervenciones, los autores consideraron el uso de células madre mesenquimales provenientes de médula ósea, tejido adiposo o hematopoyéticas; como desenlaces estimaron la eficacia clínica, definida como la respuesta o la remisión clínica, la curación de la fístula, la frecuencia de eventos adversos, la remisión endoscópica y la recurrencia clínica.

La revisión recuperó, para EC perianal, 13 estudios prospectivos experimentales. Cuando se realizó el análisis de subgrupos de acuerdo con el tipo celular usado, se encontró que los pacientes que recibieron células de médula ósea presentaron una respuesta clínica del 59% (IC 95%: 34%-80%; 6 estudios) con una probabilidad de cierre de la fístula del 60% (IC 95%: 44%-75%). Por otro lado, las poblaciones tratadas con células provenientes de tejido adiposo lograron una respuesta clínica del 56% (IC 95%: 13%-88%), con un 23% de remisión clínica (IC 95%: 7%-54%; 4 estudios). En los pacientes en quienes se usaron células hematopoyéticas, se encontró un 73% de remisión clínica (IC 95%: 36%-93%; 4 estudios) y una frecuencia de eventos adversos del 35% (IC 95%: 5%-86%) (81).

En cuanto al análisis de la vía de administración, los pacientes que recibieron tratamiento sistémico para el manejo de la enfermedad perianal presentaron un 29% de curación de la fístula (IC 95%: 3%-85%), mientras que los pacientes que recibieron células madre de forma local tuvieron una frecuencia de curación de la fístula del 60% (IC 95%: 47%-72%) (81).

Células madre mesenquimales estromales comparadas contra placebo para el tratamiento de las fistulas en enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática con metaanálisis (107) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la eficacia del uso de células madre mesenquimales comparadas frente a placebo para el tratamiento de las fistulas asociadas a la EC. La revisión incluyó estudios comparativos en pacientes con enfermedad activa (puntaje promedio CDAI <450 en presencia de fistulas) y el desenlace evaluado fue la frecuencia de curación de la fístula, sin contemplar los desenlaces de seguridad. Los autores compilaron 14 estudios con un total de 477 pacientes. Basados en este estudio, se pudo establecer que los pacientes asignados a la terapia con células madre experimentaron una menor proporción de fístula persistente (OR: 0,21; IC 95%: 0,09-0,32) (107).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Una segunda revisión sistemática incluyó 11 estudios que cumplieron los criterios de inclusión e incluyeron solo 3 estudios con grupo control para el metaanálisis. La terapia con células madre mesenquimales se asoció a una mayor cicatrización clínica de las fistulas perianales comparada

con los sujetos controles a las 6 y 24 semanas (OR: 3,06; IC 95%: 1,05-8,90; $p = 0,04$) y a las 24 y 52 semanas (OR: 2,37; IC 95%: 0,90-6,25; $p = 0,08$). No hubo incremento en los eventos adversos (OR: 1,07; IC 95%: 0,61-1,89; $p = 0,81$), ni en los eventos adversos serios (OR: 0,53; IC 95%: 0,28-0,98; $p = 0,04$) en los pacientes tratados con células madre mesenquimales (108).

Eficacia de la terapia médica para enfermedad de Crohn fistulizante

Una revisión sistemática de 21 estudios en EC fistulizante encontró una calidad de la evidencia moderada que soporta la eficacia de anti-FNT (RR: 2,01; IC 95%: 1,36-2,97), particularmente infliximab, ustekinumab (RR, 1,77; IC 95%: 0,93-3,37) y terapia con células madre mesenquimales (RR: 1,31; IC 95%: 0,98-1,73) para la inducción de la remisión de las fistulas. Los autores encontraron baja calidad de la evidencia para vedolizumab e inmunosupresores. Para el mantenimiento de la remisión, se encontró una calidad de la evidencia moderada para los anti-FNT comparados con placebo (RR: 1,94; IC 95%: 1,25-3,02; $p = 0,003$) (109).

De la evidencia a la recomendación

| Juicio de valor | | | | | | |
|--|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Problema | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseables | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balance de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de la implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

PREGUNTA 6. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES MÁS SEGURAS Y EFECTIVAS PARA EL ABORDAJE QUIRÚRGICO Y ENDOSCÓPICO DE LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN?

Lista de recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|--|
| Débil a favor | | Se sugiere no contraindicar el procedimiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciben terapia biológica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere continuar la azatioprina previo al procedimiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Si el procedimiento es diferible, se debe realizar la intervención quirúrgica antes del inicio de la siguiente dosis de terapia biológica. |
| Punto de buena práctica | | Se debe vigilar la posibilidad de infecciones en el período postoperatorio. |
| Débil a favor | | Se sugiere el tratamiento quirúrgico en pacientes con abscesos intraabdominales asociados a enfermedad de Crohn, solo en caso de no respuesta al tratamiento médico y/o radiológico inicial. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Los abscesos menores de 3 cm deben recibir solo tratamiento antibiótico. Los pacientes con abscesos mayores de 3 cm requieren, adicionalmente, drenaje radiológico percutáneo. |
| Punto de buena práctica | | En caso de no respuesta al tratamiento médico o de que los abscesos no puedan ser drenados percutáneamente (tabicados o de difícil acceso), se debe realizar tratamiento quirúrgico. |
| Fuerte a favor | | Se recomienda el uso de la dilatación neumática endoscópica con balón en los pacientes con estenosis asociadas a enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Se consideran indicaciones de dilatación neumática endoscópica: <ul style="list-style-type: none"> • longitud de la estenosis menor de 4 cm; • presencia de estenosis en ileon terminal o en la anastomosis ileocólica; • estenosis únicas. |
| Punto de buena práctica | | La presencia de fístulas o abscesos en el área de la estenosis representa una contraindicación para la dilatación endoscópica. |

| | |
|-------------------------|--|
| Punto de buena práctica | Se debe intentar determinar por imágenes diagnósticas si el componente de la estenosis es fibrótico o inflamatorio. |
| Fuerte a favor | Se recomienda realizar la estricturoplastia en pacientes con enfermedad de Crohn estenosante de intestino delgado. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | La estricturoplastia es altamente recomendable en pacientes con estenosis múltiples, menores de 10 cm, para evitar las resecciones extensas del intestino delgado y disminuir el riesgo de síndrome de intestino corto. Esta debe ser realizada por especialistas con experiencia en este tipo de patología. |
| Débil a favor | Se sugiere la laparoscopia o la cirugía abierta para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con enfermedad de Crohn. La selección de la técnica será de acuerdo con la experiencia local. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Siempre que sea factible, se debe preferir la cirugía mínimamente invasiva por menor riesgo de adherencias y mejores resultados estéticos. |
| Punto de buena práctica | La cirugía mínimamente invasiva debe realizarse en centros con experiencia, con un volumen adecuado de pacientes. |
| Fuerte a favor | Se recomienda la realización de anastomosis laterolaterales en los pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección quirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere la resección segmentaria en pacientes con enfermedad de Crohn localizada del colon (<30 cm). Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Resumen de la evidencia: generalidades

Medicamentos biológicos y frecuencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Una revisión sistemática de la literatura (110) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la frecuencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con EC sometidos a cirugía abierta o laparoscópica, que recibieron anti-FNT durante los tres meses previos a la intervención. De los estudios incluidos, 11 de ellos reclutaron pacientes exclusivamente con EC y 3 de ellos, pacientes con cualquier tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. En esta oportunidad, los desenlaces reportados fueron la frecuencia de complicaciones

relacionadas con la anastomosis (presencia de dehiscencia, fístula, absceso intraabdominal o desarrollo de fístula entérica), la proporción de pacientes que presentaron una complicación médica mayor (definida como que amenaza la vida o que requiere hospitalización e incluye patología trombotica, renal o cardiovascular) o menor (infección de sitio operatorio, íleo prolongado, adherencias, sangrado gástrico o dehiscencia de la herida), la necesidad de reintervención quirúrgica y, finalmente, la mortalidad asociada.

La revisión recuperó 13 estudios observacionales, para un total de 2046 pacientes. Nueve de los estudios incluyeron administraron infliximab, en tanto que cuatro proporcionaron adalimumab o certolizumab. La totalidad de los participantes recibieron de forma concomitante esteroides e inmunomoduladores. Fundamentado en los hallazgos de esta revisión, se pudo documentar que la administración de medicamentos biológicos durante los meses previos a la intervención no se asoció a una mayor o menor frecuencia de complicaciones relacionadas con la anastomosis (OR: 0,91; IC 95%: 0,56-1,47) o de reintervención quirúrgica (OR: 1,09; IC 95%: 0,61-1,95), pero sí de complicaciones médicas mayores (OR: 1,97; IC 95%: 1,23-3,14) y menores (OR: 1,40; IC 95%: 1,05-1,85). No obstante, la frecuencia de estos eventos adversos no se acompañó de un incremento de la mortalidad (OR: 4,80; IC 95%: 0,66-34,82) (110).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Una revisión sistemática evaluó el efecto del tiempo de la infusión de anti-FNT previo a la cirugía y el riesgo de infección en el sitio quirúrgico en el postoperatorio. Veintisiete estudios fueron incluidos y no se encontraron diferencias significativas en infecciones en la herida quirúrgica, formación de abscesos, ni en filtración de anastomosis en pacientes con EC cuando se aplicó el anti-FNT en las 4, 8 o 12 semanas previas a la cirugía, en comparación con los grupos controles (111).

Inmunomoduladores previos a una resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn y riesgo de complicaciones

Una revisión sistemática de la literatura (112) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la seguridad del uso de inmunomoduladores previos a la resección intestinal en pacientes con EC. En 14 de los estudios incluidos, los participantes recibieron anti-FNT; en 13, recibieron corticoides; en 8, recibieron tiopurinas; y en 6, recibieron el uso concomitante de dos inmunosupresores, durante los 3 meses previos a la intervención. El desenlace de interés para esta revisión fue la proporción de pacientes con infección postoperatoria, definida como la presencia de un foco infeccioso en tejidos

blandos o el desarrollo de dehiscencia en la herida, o bien, tener un diagnóstico de absceso intraabdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteriemia.

La revisión recuperó 21 estudios observacionales tipo cohorte y de casos y controles, para un total de 648 pacientes. Basados en esta revisión sistemática, se pudo establecer que el uso previo de anti-FNT, así como de corticoides, incrementó la proporción de pacientes que experimentaron infección postoperatoria (RR: 1,42; IC 95%: 1,05-1,92; y RR: 1,45; IC 95%: 1,01-2,08; para anti-FNT y corticoides, respectivamente). No obstante, esto no se observó cuando se trató del uso de tiopurinas (RR: 1,23; IC 95%: 0,66-2,29). Estos hallazgos permanecieron constantes cuando se realizó el análisis de subgrupos, excluyendo los estudios que reclutaron a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal diferente a EC (RR: 1,31; IC 95%: 1,06-1,64, para anti-FNT; y RR: 1,45; IC 95%: 1,13-1,87, para corticoides) (112).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Tratamiento quirúrgico versus manejo médico en abscesos intrabdominales

Una revisión sistemática con metaanálisis (113) (puntaje AMSTAR 5/11) evaluó la efectividad del manejo médico (antibióticos o antibióticos y drenaje percutáneo) comparado contra el abordaje quirúrgico (laparotomía con o sin resección intestinal) en pacientes con abscesos intrabdominales secundarios a EC. La revisión no especificó la localización de la enfermedad, ni documentó el tipo de antibiótico o la distribución de las técnicas quirúrgicas usadas. En cuanto a los desenlaces, los autores evaluaron la resolución del absceso, el tiempo de mejoría, el número de pacientes que requirieron la realización de estomas y la estancia hospitalaria; el período de seguimiento de los estudios fue de al menos 1 año, excepto en un estudio, en el cual el seguimiento fue de 3 meses.

La revisión encontró 9 estudios observacionales retrospectivos. Los autores reportaron diferencias a favor del tratamiento quirúrgico en la resolución de los abscesos (OR: 3,44; IC 95%: 1,8-6,58) y en la mejoría antes del año (OR: 4,58; IC 95%: 2,02-10,36). En cuanto a la necesidad de crear estomas, el grupo que fue sometido a tratamiento quirúrgico tuvo una mayor frecuencia en comparación con el tratamiento médico (OR: 3,35; IC 95%: 1,43-7,87). Para el desenlace de estancia hospitalaria, los autores indicaron de forma descriptiva que esta fue menor en el grupo que recibió tratamiento médico (datos cuantitativos no proporcionados) (113).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Dilatación neumática endoscópica en enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (114) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad de la dilatación neumática endoscópica en pacientes adultos con ROHN estenosante. La revisión no reportó la distribución anatómica de la enfermedad e incluyó un total de 1089 pacientes con 790 estenosis y la realización de 2664 dilataciones. Como desenlaces, los autores consideraron la respuesta sintomática y endoscópica y la presencia de complicaciones postoperatorias. La mediana de seguimiento fue de 83,5 meses (rango de 12 a 172 meses). Como resultados, la revisión incluyó 25 estudios, de los cuales, 16 incluyeron como desenlace la respuesta sintomática, cuya frecuencia agrupada fue del 70,2% (IC 95%: 60%-78,8%); en cuanto a la respuesta endoscópica, esta fue del 90,6% (IC 95%: 87,8%-92,8%; 22 estudios) y la tasa de perforación fue del 3% (IC 95%: 2,2%-4%) (114).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Plastia de la estenosis (stricturoplastia) versus resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado

Una revisión sistemática con metaanálisis (115) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y la seguridad de la stricturoplastia de la estenosis (*strictureplasty*) comparada con la resección intestinal con o sin dilatación en pacientes con EC de intestino delgado, sin otra especificación. Como desenlaces de efectividad, los autores evaluaron la recurrencia quirúrgica y médica; como desenlaces de seguridad, la obstrucción intestinal, la hemorragia, las complicaciones infecciosas y las complicaciones globales. La revisión logró identificar siete estudios no aleatorizados que reclutaron población pediátrica y adulta. En el tiempo libre de recurrencia, los autores encontraron diferencias a favor de la stricturoplastia (HR: 1,08; IC 95%: 1,02-1,15), sin documentar diferencias en la recurrencia global (OR: 1,36; IC 95%: 0,96-1,93) o en la frecuencia de complicaciones globales (OR: 0,60; IC 95%: 0,31-1,16). Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos para los desenlaces de recurrencia quirúrgica y médica (OR: 1,36; IC 95%: 0,96-1,93), obstrucción intestinal (OR: 0,8; IC 95%: 0,09-1,93), hemorragia (OR: 0,51; IC 95%: 0,13-2,0) o sepsis (OR: 0,67; IC 95%: 0,27-1,67) (115).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Laparoscopia versus cirugía abierta

Una revisión sistemática (116) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la efectividad y las tasas de reoperación y recurrencia asociadas al uso de laparoscopia en comparación con la técnica abierta en pacientes con EC localizada en intestino

delgado. Los pacientes incluidos fueron mayores de 16 años sometidos a cirugía electiva con resección ileocólica y anastomosis o resección de intestino delgado más anastomosis o stricturoplastia de estenosis intestinales (*strictureplasty*). Los autores consideraron como desenlaces primarios la morbilidad perioperatoria y la reintervención por recurrencia de la enfermedad; como desenlaces secundarios, el dolor postoperatorio, la duración del íleo, la estancia hospitalaria postoperatoria, la duración del procedimiento, la pérdida sanguínea, la mortalidad y la tasa de conversión. La mediana de seguimiento de los estudios estuvo entre 3 meses luego de la cirugía y los 10,9 años. La revisión encontró 4 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 120 pacientes. En los análisis agrupados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infecciones (OR: 0,25; IC 95%: 0,03-2,39), de fugas en las anastomosis (OR: 0,97; IC 95%: 0,13-6,98), de abscesos intrabdominales (OR: 0,19; IC 95%: 0,11-74,12), la tasa de reintervención a 30 días (OR: 0,57; IC 95%: 0,07-4,46) o a largo plazo (OR: 0,85; IC 95%: 0,32-2,27). Tampoco se encontraron diferencias en la estancia hospitalaria (OR: 0,7; IC 95%: 0,28-1,73), el íleo (OR: 0,55; IC 95%: 0,13-2,43), las pérdidas sanguíneas (cirugía: 133 ± 70 mL *versus* laparoscopia: 173 ± 123 mL; $p = 0,25$). Se encontró una tasa de conversión menor al 3% y no se reportaron casos de muerte en los estudios (116).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Tipos de anastomosis en resección ileocólica

Una revisión sistemática con metaanálisis (117) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y la seguridad de la anastomosis laterolateral comparada con la terminoterminal en pacientes con EC sometidos a resección ileocólica. Como desenlaces, la revisión evaluó la frecuencia de complicaciones, la estancia hospitalaria, la mortalidad, la recurrencia y la necesidad de reintervención. La revisión incluyó tres ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios no aleatorizados para un total de 821 pacientes. En cuanto a la frecuencia de las complicaciones, los autores encontraron diferencias a favor de la anastomosis laterolateral (complicaciones globales: OR: 0,54; IC 95%: 0,32-0,93), sin que estas diferencias fueran significativas al ser desagrupadas en fuga de la anastomosis, infección de la herida, embolismo pulmonar, absceso intrabdominal, obstrucción o estenosis intestinal. En cuanto a la recurrencia, la revisión encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la anastomosis laterolateral (OR: 0,20; IC 95%: 0,07-0,55), al igual que en la frecuencia de reintervenciones (OR: 0,18; IC 95%: 0,07-0,45). No se encontraron diferencias en los días de estancia hospitalaria (diferencia ponderada de medias: -0,59; IC 95%: -1,87 a 0,68) ni en el riesgo de mortalidad (OR: 1,94; IC 95%: 0,30-12,48) (117).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Resección quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn localizada del colon

Una revisión sistemática con metaanálisis (118) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad y la seguridad de la colectomía segmentaria comparada con la colectomía subtotal o total en pacientes con EC colónica. La revisión reclutó a los pacientes con diagnóstico de EC, definida por los criterios de Price y Morson, con compromiso inicial de colon de forma exclusiva o enfermedad activa en colon, e incluyó población pediátrica y adulta. Uno de los estudios incluyó pacientes con enfermedad ileocolónica. Como

desenlaces de interés, los autores consideraron recurrencia quirúrgica, recurrencia global, complicaciones postoperatorias y necesidad de realizar un estoma permanente. La revisión logró identificar 6 estudios observacionales comparativos, los cuales no reportaron diferencias entre las intervenciones para recurrencia quirúrgica (OR: 1,08; IC 95%: 0,39-2,95), recurrencia global (OR: 1,01; IC 95%: 0,49-2,06), complicaciones postoperatorias (OR: 1,43; IC 95%: 0,16-12,74) o en la necesidad de un estoma permanente (OR: 2,75; IC 95%: 0,78-9,71) (118).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

| Problema | Juicio de valor | | | | | |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseables | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balance de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de la implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

PREGUNTA 7. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES MÁS SEGURAS Y EFECTIVAS PARA PREVENIR LA RECURRENCIA EN LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN POSQUIRÚRGICA?

Lista de recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|---|
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de probióticos para prevenir la recurrencia de la enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | En todo paciente con enfermedad de Crohn sometido a resección quirúrgica se debe identificar la presencia de factores de riesgo para la recaída posquirúrgica, con el ánimo de implementar las intervenciones farmacológicas preventivas. <ul style="list-style-type: none"> factores de alto riesgo: edad <30 años, tabaquismo, >2 cirugías por EC penetrante (B3); factores de bajo riesgo: edad >50 años, no fumadores, primera cirugía, estenosis corta <10-20 cm, duración EC >10 años. |
| Punto de buena práctica | | Se debe realizar ileocolonoscopia de 6 a 12 meses después de la cirugía para identificar la recaída endoscópica. |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de antibióticos para prevenir la recurrencia de la enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | | El antibiótico que se debe utilizar es metronidazol, en dosis de 15 a 20 mg/kg, por un tiempo de 3 meses. Cuando se use este medicamento, se debe monitorizar estrechamente la tolerancia y la aparición de eventos adversos, especialmente neuropatía periférica. |
| Punto de buena práctica | | En pacientes de bajo riesgo, se recomienda un curso de 3 meses con metronidazol o hacer una monitorización estrecha sin medicamentos en casos de intolerancia. |
| Punto de buena práctica | | En todo paciente con enfermedad de Crohn que haya sido intervenido quirúrgicamente se debe evitar el consumo de tabaco. |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para prevenir la recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|-------------------------|---|
| Punto de buena práctica | En pacientes de alto riesgo de recaída, las tiopurinas pueden usarse concomitantemente con anti-FNT, con o sin metronidazol, durante los primeros 3 meses. Se debe monitorizar la tolerancia al medicamento. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de 5-ASA para prevenir la recurrencia clínica en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | El uso de mesalazina debe considerarse solo en pacientes de bajo riesgo de recaída posquirúrgica o en aquellos que tengan contraindicación absoluta o relativa para tiopurinas o anti-FNT. |
| Débil en contra | No se sugiere el uso de budesonida para prevenir la recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de anti-FNT como terapia de primera línea para prevenir la recurrencia endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica de alto riesgo. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | En pacientes con alto riesgo de recurrencia se recomienda iniciar el tratamiento durante 6 meses con anti-FNT ± tiopurinas, si no hay contraindicación, asociado o no a terapia con metronidazol (3 meses). |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de medicamentos anti-FNT para tratar las recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | En pacientes con recurrencia posquirúrgica de bajo riesgo se recomienda el uso inicial de tiopurinas ± metronidazol (este último durante 3 meses); en caso de no respuesta, se debe manejar con terapia anti-FNT. |
| Fuerte a favor | Se recomienda que a los pacientes con enfermedad de Crohn se les informe claramente sobre el manejo de la enfermedad y las opciones de tratamiento, con sus riesgos y beneficios. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | Se recomienda que se evalúe la presencia de signos de depresión o pérdida de la calidad de vida, y si es necesario, se remita a grupos de apoyo y de ayuda especializada. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Resumen de la evidencia: generalidades

Probióticos para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Una revisión sistemática de la literatura (71) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de probióticos para mantener en remisión a los pacientes con EC. Para esta revisión, los resultados analizados fueron la frecuencia de recaída clínica a 12 meses (CDAI >150 o un incremento de ≥ 70 sobre el valor basal) o endoscópica (puntaje Rutgeerts > 2). Cuando se comparó frente al placebo, la administración de probióticos no redujo la incidencia de recaídas clínicas (RR: 1,06; IC 95%: 0,59-1,92) o endoscópicas (RR: 1,04; IC 95%: 0,82-1,31). Esta revisión no evaluó la frecuencia de eventos adversos para esta población.

Una segunda revisión sistemática de la literatura (88) (puntaje AMSTAR 8/11) también evaluó la efectividad del uso de probióticos para mantener en remisión a los pacientes con EC posquirúrgica. En esta ocasión, el desenlace reportado fue la incidencia de recaída endoscópica (puntaje de Rutgeerts) con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses. Tres estudios con 200 participantes compararon el uso de esta intervención frente al placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (RR: 1,08; IC 95%: 0,67-1,74).

Calidad de la evidencia: muy baja $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$

Antibióticos para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Una revisión sistemática de la literatura (73) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de antibióticos para inducir la remisión en los pacientes con EC posquirúrgica. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores) y para esta revisión, el desenlace reportado fue la proporción de pacientes que logró la mejoría clínica o la remisión (CDAI < 150 y/o disminución en CDAI ≥ 70 o reducción $> 50\%$ en el número de las fistulas por al menos 4 semanas) durante el seguimiento. La revisión recuperó un ensayo clínico aleatorio para un total de 33 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de antibióticos no incrementó durante los 3 a 6 primeros meses la frecuencia de los participantes que permanecieron en remisión (RR: 1,13; IC 95%: 0,43-2,98) (53).

Calidad de la evidencia: baja $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$

Una segunda revisión sistemática (119) (puntaje AMSTAR 9/11) incluyó dos ensayos clínicos controlados en donde se evaluó la tasa de recurrencia endoscópica grave (seguimiento a 3 meses y evaluada con puntaje Rutgeerts puntaje I2 o mayor) y de abandono de la terapia por eventos

adversos serios con el uso de 5-nitroimidazoles. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de esta intervención disminuyó la recurrencia endoscópica grave (RR: 0,44; IC 95%: 0,26-0,74), a expensas de una mayor frecuencia de eventos adversos (RR: 3,00; IC 95%: 1,37-6,58) (119).

Calidad de la evidencia: baja $\oplus\oplus\bigcirc\bigcirc$

Azatioprina o 6-mercaptopurina para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (120) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de diferentes intervenciones para mantener en remisión a los pacientes con EC posquirúrgica. En esta ocasión, los desenlaces evaluados fueron la proporción de pacientes que experimentaron recaída clínica (CDAI > 200 o que requiere esteroides o CDAI de más de 60 puntos con respecto al basal) o endoscópica (puntaje Rutgeerts > 2) y la frecuencia de abandono de la terapia por eventos adversos al tratamiento.

La revisión recuperó dos ensayos clínicos controlados que compararon el uso de esta intervención frente al placebo, que reclutaron 168 participantes. Con base en la evidencia recuperada se pudo establecer que el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina redujo la incidencia de recaída clínica (RR: 0,74; IC 95%: 0,58-0,94) y endoscópica (RR: 0,40; IC 95%: 0,19-0,83) durante los 3 a 12 meses de seguimiento, sin incrementar la frecuencia de abandono de la terapia (RR: 1,33; IC 95%: 0,59-2,98). Otra de las comparaciones realizadas en esta revisión fue la terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina frente a la administración de 5-aminosalicilatos. Cinco estudios con 425 pacientes compararon la seguridad y la efectividad de estas intervenciones. No se encontraron diferencias entre los grupos en términos de recaída clínica (RR: 1,14; IC 95%: 0,93-1,41) o endoscópica (RR: 0,55; IC 95%: 0,23-1,32); no obstante, una mayor proporción de pacientes asignados al brazo de azatioprina o 6-mercaptopurina abandonaron la terapia como consecuencia de los eventos adversos (RR: 2,07; IC 95%: 1,26-33,90) (120).

Finalmente, la última comparación recuperada fue frente al uso de medicamento anti-FNT. Cuando se trató de infliximab, no se encontraron diferencias en la tasa de recaída clínica (RR: 2,00; IC 95%: 0,21-18,98), endoscópica (RR: 4,40; IC 95%: 0,59-33,07) o en la frecuencia de abandono de la terapia (RR: 3,00; IC 95%: 0,14-66,53). Sin embargo, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina incrementó de forma significativa la tasa de recaídas (RR: 5,18; IC 95%: 1,35-19,83, clínica; y RR: 10,35; IC 95%: 1,50-71,32, endoscópica) cuando se comparó contra adalimumab. La frecuencia de suspensión de la terapia fue similar entre los grupos (RR: 1,88; IC 95%: 0,19-18,80) (120).

Calidad de la evidencia: muy baja $\oplus\bigcirc\bigcirc\bigcirc$

5-aminosalicilatos para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Se recuperó una revisión sistemática (121) (puntaje AMSTAR 8/11) que evaluó la efectividad y la seguridad del uso de 5-aminosalicilatos para mantener en remisión a los pacientes con EC posquirúrgica. Para esta revisión, los resultados analizados fueron la frecuencia de recaída clínica durante los dos primeros años de seguimiento (CDAI >150 o >200 o aumento en más de 60 puntos con respecto al basal) y la frecuencia de eventos adversos relacionados con la intervención. Se incluyeron ocho estudios, que reclutaron 1061 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de 5-aminosalicilatos redujo la frecuencia de recaídas (RR: 0,71; IC 95%: 0,54-0,94), pero no la de eventos adversos (RR: 1,06; IC 95%: 0,61-1,85) (121).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Budesonida para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Un metaanálisis, resultado de una búsqueda sistemática de la literatura (119) (puntaje AMSTAR 9/11), recuperó dos ensayos clínicos controlados en donde se evaluó la tasa de recurrencia endoscópica grave (seguimiento a 12 meses y evaluada con puntaje Rutgeerts puntaje I2 o mayor) y de abandono de la terapia por eventos adversos serios con el uso de budesonida. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de esta intervención no redujo la incidencia de recaída endoscópica grave (RR: 0,87; IC 95%: 0,50-1,49), pero tampoco incrementó el abandono de la terapia relacionada con la presencia de eventos adversos (RR: 1,01; IC 95%: 0,37-2,78) (119).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Anti-FNT comparado con terapia convencional para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Una segunda revisión sistemática de la literatura (122) (puntaje AMSTAR 7/11) comparó la eficacia de la administración de infliximab durante las 2 a 4 primeras semanas posteriores al procedimiento, con el ánimo de prevenir la recurrencia histológica definida con base en los criterios modificados de D'Haens. Esta revisión recuperó un estudio con 24 participantes en los que se evaluó la presencia de este desenlace. Cuando se comparó frente a la administración de mesalazina o 6-mercaptopurina, la terapia con infliximab incrementó la proporción de pacientes que no experimentaron un episodio de recurrencia histológica durante las primeras 54 semanas de seguimiento (RR: 6,00; IC 95%: 1,02-35,37) (122).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Seguridad y efectividad de las diferentes estrategias para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Resultados de un metaanálisis en red

Una revisión sistemática de la literatura (123) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas para prevenir la recaída clínica (CDAI mayor o igual a 150) o endoscópica (Rutgeerts I2-I4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario) en pacientes con EC posquirúrgica. Los pacientes incluidos en esta revisión se caracterizaron por tener enfermedad establecida, historia de resección intestinal microscópicamente satisfactoria y por haber iniciado la intervención profiláctica en los primeros tres meses posteriores a la resección intestinal.

Los resultados de este metaanálisis en red mostraron que, comparado frente al placebo (o no intervención), la administración de mesalazina (RR: 0,60; IC 95%: 0,37-0,88), antibióticos (RR: 0,26; IC 95%: 0,08-0,61), inmunomodulador en monoterapia (RR: 0,36; IC 95%: 0,17-0,63), combinación inmunomodulador con antibiótico (RR: 0,11; IC 95%: 0,02-0,51) y el uso de anti-FNT en monoterapia (RR: 0,04; IC 95%: 0,00-0,14) fueron intervenciones efectivas en cuanto a la disminución de los episodios de recaída clínica. No obstante, la administración de budesonida no parece ser superior al placebo (RR: 0,93; IC 95%: 0,40-1,84). Por otra parte, cuando el desenlace evaluado fue la recaída endoscópica, el metaanálisis documentó que el uso de antibióticos (RR: 0,41; IC 95%: 0,15-0,92), la monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,33; IC 95%: 0,13-0,68), la terapia combinada inmunomoduladora con antibióticos (RR: 0,16; IC 95%: 0,04-0,48) y el tratamiento con anti-FNT en monoterapia (RR: 0,01; IC 95%: 0,00-0,05) fueron superiores al placebo, hallazgos que no son consistentes cuando se trató de mesalazina (RR: 0,67; IC 95%: 0,39-1,08) o de budesonida (RR: 0,86; IC 95%: 0,61-1,22) (123).

Ahora bien, esta revisión desarrolló un segundo análisis con el objetivo de determinar cuál de las intervenciones farmacológicas disponibles se comportaba como la más eficaz a la hora de prevenir la recaída clínica. El análisis en red mostró que la monoterapia con anti-FNT fue superior al uso de inmunomoduladores en monoterapia (RR: 0,11; IC 95%: 0,01-0,40). Por otra parte, la administración de anti-FNT en monoterapia también fue superior al uso de antibióticos, pero este estimador se basó fundamentalmente en evidencia indirecta (RR: 0,20; IC 95%: 0,01-0,84). También se observó que la combinación de inmunomodulador y antibióticos no fue significativamente diferente de la monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,34; IC 95%: 0,05-1,20) o del antibiótico en monoterapia (RR: 0,48; IC 95%: 0,08-1,46). La monoterapia con inmu-

nomodulador no fue superior a la terapia con antibiótico (RR: 1,92; IC 95%: 0,93-4,00) (123).

Finalmente, esta revisión también pretendió determinar cuál de las intervenciones terapéuticas podría ser la mejor a la hora de prevenir una recaída endoscópica. Basados en los resultados de este metaanálisis en red, la monoterapia con anti-FNT fue superior a todas las demás estrategias: *versus* mesalazina (RR: 0,02; IC 95%: 0,00-0,07), antibióticos (RR: 0,03; IC 95%: 0,00-0,15), monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,04; IC 95%: 0,00-0,14), inmunomodulador combinado con antibióticos (RR: 0,03; IC 95%: 0,00-0,49) y budesonida (RR: 0,005; IC 95%: 0,00-0,08). La combinación de inmunomodulador y antibióticos no fue significativamente diferente de la monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,54; IC 95%: 0,12-1,59) o de antibióticos (RR: 0,43; IC 95%: 0,10-1,19). Adicionalmente, la monoterapia con inmunomodulador no fue significativamente diferente de la monoterapia con antibióticos en la reducción del riesgo de recaída endoscópica (RR: 0,97; IC 95%: 0,26-2,53) (123).

Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○

Una revisión sistemática y metaanálisis de 10 estudios con 751 pacientes analizó la recurrencia endoscópica posquirúrgica de pacientes con EC a 12 meses de seguimiento. La monoterapia con anti-FNT fue significativamente mejor que placebo para prevenir la recurrencia endoscópica (RR: 0,13;

IC 95%: 0,04-0,39). Lo mismo se obtuvo cuando se combinó con medicamentos 5-ASA (RR: 0,30; IC 95%: 0,12-0,75) o con nitroimidazoles (RR: 0,40; IC 95%: 0,23-0,69). La terapia combinada con tiopurinas y metronidazol también fue más efectiva que placebo (RR: 0,56; IC 95%: 0,40-0,80), lo mismo que la monoterapia con tiopurinas (RR: 0,84; IC 95%: 0,74-0,94). Los nitroimidazoles y los medicamentos 5-ASA no fueron superiores a placebo para prevenir la recurrencia endoscópica en EC posquirúrgica (124).

Anti-FNT comparado con inmunomoduladores para tratar las recaídas en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Una revisión sistemática de la literatura (125) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la eficacia de administrar medicamentos anti-FNT para tratar la recaída en pacientes con EC posquirúrgica. El desenlace reportado fue la frecuencia de remisión endoscópica (puntaje Rutgeerts <2) con un rango de seguimiento de 6 a 12 meses y se recuperaron dos ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 50 pacientes. Cuando se comparó frente al uso de inmunomoduladores, se observó que la terapia con anti-FNT incrementó la proporción de pacientes que lograron la remisión endoscópica (OR: 16,64; IC 95%: 2,51-110,27) (125).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

| | Juicio de valor | | | | | |
|--|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| Problema | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Efectos deseables | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Efectos no deseados | Triviales | Pequeños | Moderados | Grandes | Varía | No se conoce |
| Confianza en la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Variabilidad | Alta incertidumbre | Importante variabilidad | Variabilidad no importante | No se presenta variabilidad | | No se conoce |
| Balance de los efectos | Favorece la comparación | Probablemente favorece la comparación | No favorece ninguna intervención | Probablemente favorece la intervención | Favorece la intervención | No se conoce |
| Calidad global de la evidencia | Muy baja | Baja | Moderada | Alta | | No se encontró evidencia |
| Equidad | Reducida | Probablemente se reduzca | Probablemente no tenga impacto | Probablemente se aumente | Se aumenta | No se conoce |
| Aceptabilidad de los usuarios | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |
| Factibilidad de la implementación | No | Probablemente no | Probablemente sí | Sí | Varía | No se conoce |

VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

¿Cuáles son las necesidades de los pacientes en relación con la enfermedad de Crohn?

Resumen de las recomendaciones

| Recomendación | n.º | Resumen |
|----------------|-----|---|
| Fuerte a favor | | Se recomienda que a los pacientes con enfermedad de Crohn se les informe claramente sobre el manejo de la enfermedad y las opciones de manejo con sus riesgos y beneficios. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | | Se recomienda que se evalúe la presencia de signos de depresión o pérdida de la calidad de vida y, si es necesario, se remita a grupos de apoyo y ayuda especializada. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Valores y preferencias

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene un gran impacto en la calidad de vida y en el bienestar psicológico de los pacientes. Se ha identificado un componente emocional que puede afectar el resultado de la terapia en los pacientes.

Una revisión sistemática cualitativa (126) (AMSTAR 7/11) exploró cómo apoyar la mejoría de estos desenlaces en los pacientes con EII, la cual incluyó 36 estudios en población adulta. Se identificó que los pacientes con mecanismos psicológicos de ajuste a nuevas situaciones (pacientes con red de apoyo familiar y fortaleza individual) presentaron una mejoría más rápida que los pacientes con dificultades de ajuste psicológico (pacientes que se enfocan más en las situaciones negativas).

La RS identificó que, en promedio, el 43% de los pacientes con EII sufren algún grado de depresión de acuerdo con las escalas especializadas con énfasis en los dominios de “soledad”, “resiliencia” y “actividad de la enfermedad”. La RS incluyó un estudio con 49 pacientes, el cual identificó que el grado de depresión es predictor del efecto positivo de la terapia. Un metaanálisis con 50 pacientes identificó los efectos de la terapia psicológica en la enfermedad a los 12 meses, pero ningún efecto a los 6 meses. Un estudio cualitativo con 31 pacientes con EII grave encontró que los cambios en la alimentación, las redes de apoyo, el control de la situación, los cambios positivos en la actitud hacia la enfermedad, las técnicas de relajación, las distracciones de la enfermedad y el conocimiento de la enfermedad contribuían a un mejoramiento del bienestar y de los síntomas. La RS concluye que los pacientes con EII deben acompañar con terapia el manejo emocional de la enfermedad (126).

Valores y preferencias

La mayoría de los pacientes con EC requiere cirugía dentro de los 10 años del diagnóstico inicial. La resección intestinal es la operación más frecuente, aunque afecta la calidad de vida de los pacientes.

Una revisión sistemática (127) (AMSTAR 7/11) evaluó el efecto del impacto de la resección intestinal en la calidad de vida de acuerdo con la escala HRQOL e identificó los predictores de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) del postoperatorio y la satisfacción del paciente con la cirugía. Se incluyeron 9 estudios que reclutaron 1108 pacientes con EC, que fueron sometidos a resección intestinal. El rango medio de edad fue entre 29 y 41 años. La resección ileocólica fue la cirugía más frecuente relacionada con obstrucción intestinal, perforación y falla a la terapia farmacológica. Los resultados de CVRS encontraron que todos los pacientes (a los 30 días después de la operación) reportaron una mejoría en la calidad de vida. De forma general, el efecto en CVRS duró entre 2 y 5 años. La RS analizó adicionalmente los factores predictores de CVRS. Se encontró que los pacientes mayores de 49 años reportaron menores mejoras en CVRS a los 9 meses del postoperatorio. Los pacientes fumadores presentaron menor mejoría en CVRS comparados con los no fumadores. No se encontraron diferencias por género y técnica quirúrgica. En relación con la satisfacción de los pacientes, el 80% reportó encontrarse satisfecho con la cirugía y la realizaría de nuevo si fuera necesario. El 92% de los pacientes reportaron preferir la cirugía laparoscópica (127).

Valores y preferencias

La EC perianal puede afectar la calidad de vida a lo largo de los aspectos físicos, funcionales y psicológicos.

Un estudio de corte transversal (128) determinó los factores que afectan de forma positiva o negativa la calidad de vida y su impacto en los síntomas de 69 pacientes con EC con enfermedad perianal. La media de edad fue de 42,7 años y 62% fueron mujeres. El 80% de los pacientes fue sometido a cirugía antes de la encuesta. El dolor anal e incomodidad fueron considerados los síntomas más importantes por el 41% los pacientes. El 39% reportó como “muy importante de manejar para mejorar la calidad de vida” la dificultad para dormir, la restricción de la actividad física y la sensación de suciedad. El 85% de los pacientes recibiría un estoma para mejorar los síntomas.

Las mujeres reportaron como síntoma más importante el dolor anal comparadas con los hombres (53% vs. 19%). La presencia de drenaje se reportó como el mayor predictor de incontinencia, sensación de suciedad y confianza en salir a la calle. El estudio concluyó que los síntomas físicos son los

más importantes para los pacientes con enfermedad perianal y que los drenajes afectan la calidad de vida (98).

Valores y preferencias

El manejo de la EC presenta desafíos en la selección de la terapia más adecuada. Es por ello por lo que las preferencias de los pacientes pueden orientar la selección de la terapia.

Un estudio cualitativo (99) comparó las preferencias de 300 pacientes con EC con la de 92 cirujanos y 74 gastroenterólogos en Australia. El estudio encontró que las preferencias de los pacientes no son las mismas que las de los especialistas. Los pacientes están más interesados en mejoras en su calidad de vida dados los riesgos y beneficios de las terapias presentadas. El 37% de los cirujanos buscan no realizar la cirugía de resección ileocólica comparado con un 39% de los pacientes ($p < 0,01$). Los pacientes prefieren el uso de estoma permanente que la cirugía colorrectal (85% vs. 56%; $p > 0,01$). Sin embargo, cuando se preguntó sobre las preferencias entre proctocolectomía restaurativa y estoma permanente, los pacientes y los cirujanos tuvieron la misma preferencia (50%; $p > 0,05$).

Cuando se compararon las preferencias de los pacientes con las de los gastroenterólogos, se encontraron diferencias en las preferencias quirúrgicas. Los pacientes prefirieron la resección ileocólica en mayor porcentaje que los gastroenterólogos. No se encontraron diferencias con respecto a la selección de la terapia farmacológica ($p > 0,05$) (129).

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

ASPECTO CLÍNICO: PRONÓSTICO

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores que permiten predecir recaídas en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-----------------|-----|---|
| Fuerte a favor | | Se recomienda la medición de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y el uso de velocidad de sedimentación globular (VSG) para predecir la recaída en los pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere la medición de ASCA para predecir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere la medición de los niveles de calprotectina fecal para predecir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|-------------------------|--|
| Punto de buena práctica | La periodicidad de la medición de calprotectina fecal debe ser cada 3 a 6 meses. |
| Punto de buena práctica | Se sugiere, para la medición de la calprotectina fecal, tomar la primera muestra del día y un punto de corte de 250 µg/g es el valor más confiable para diferenciar cicatrización de la mucosa de inflamación en enfermedad de Crohn. Se considera un punto de corte de 100 µg/g como valor predictor de recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. |
| Punto de buena práctica | En los pacientes con enfermedad de Crohn que se encuentren en tratamiento con infliximab se pueden medir los niveles séricos del medicamento para predecir la remisión clínica y endoscópica. |
| Débil a favor | Se sugiere utilizar la resonancia nuclear magnética como prueba radiológica para predecir la remisión profunda en pacientes con enfermedad de Crohn perianal fistulizante. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere implementar la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se sugiere el estudio con cápsula endoscópica para determinar la cicatrización de la mucosa del intestino delgado. |

Pregunta 2. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para inducir la remisión en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|------------------|-----|--|
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de probióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere el uso de antibióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Débil en contra | | No se sugiere la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina como monoterapia para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|--------------------------------|--|
| Fuerte a favor | Se recomienda adicionar azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn activa que van a recibir terapia biológica con infliximab, como terapia combinada, para inducir la remisión. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil en contra | No se sugiere el uso de sulfasalazina ni de mesalazina para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de metotrexato para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de budesonida de liberación ileal para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | La dosis inicial recomendada de budesonida es de 9 mg/d; a los 2 meses se disminuye a 6 mg/d, y en los siguientes 2 meses se reduce a 3 mg/d, para luego suspender. La duración del tratamiento de inducción no debe ser mayor de 6 meses. |
| Punto de buena práctica | Se deben monitorizar los eventos adversos asociados al uso de esteroides sistémicos luego de 12 semanas de uso. |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de esteroides sistémicos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | Los esteroides sistémicos son tratamiento de primera elección en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave ileocolónica, colónica o con compromiso extenso de intestino delgado. |
| Punto de buena práctica | La dosis inicial recomendada de prednisolona oral es 40 mg/d. |
| Punto de buena práctica | La respuesta con esteroides se debe evaluar luego de 2 a 4 semanas de tratamiento. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar el tratamiento. |
| Débil a favor | Se sugiere como primera elección el uso de esteroides orales sistémicos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de budesonida de liberación ileal como primera alternativa para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn ileal o ileocecal de bajo riesgo. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|--------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | En caso de no disponer de budesonida, se pueden usar corticoides sistémicos, como la prednisolona. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de trasplante de células madre autólogo para el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a tratamiento médico. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | El trasplante de células madre debe hacerse en centros con experiencia. |

Pregunta 3. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para mantener en remisión a los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|---|
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de mesalazina para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en quienes se logró inducir la remisión con el uso de esteroides sistémicos. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | La dosis recomendada de azatioprina es de 2,0 a 2,5 mg/kg/d y de 6-mercaptopurina es de 0,75 a 1,5 mg/kg/d. |
| Punto de buena práctica | | Se puede realizar la medición de la actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) antes del inicio de tiopurinas; esto permite identificar a los pacientes que pueden desarrollar inmunosupresión grave con el uso de estos medicamentos. |
| Débil en contra | | No se sugiere el uso de budesonida para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de metotrexato para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn que logran la remisión con esteroides. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Los pacientes con enfermedad de Crohn dependientes de esteroides deben ser tratados inicialmente con tiopurinas o metotrexato como "ahorradores" de esteroides. |

| | |
|--------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | Se debe considerar el uso de metotrexato en lugar de tiopurinas en pacientes jóvenes hombres <35 años, por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo que en sujetos intolerantes o que presenten efectos adversos a las tiopurinas. |
| Punto de buena práctica | La dosis recomendada de mantenimiento de metotrexato es de 25 mg/semana vía intramuscular. |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de nutrición elemental para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de probióticos para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de esteroides sistémicos para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Pregunta 4. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de medicamentos biológicos para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn moderada a grave?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | | Se recomienda el uso de infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab o ustekinumab para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada a grave. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Se debe elegir, como primera opción, los medicamentos anti-FNT (infliximab, adalimumab o certolizumab pegol) sobre otros biológicos para el manejo inicial de la enfermedad de Crohn moderada a grave. |
| Punto de buena práctica | | Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección. |
| Punto de buena práctica | | En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada de anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En este caso, debe usarse monoterapia con anti-FNT. |

| | |
|--------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | En pacientes con contraindicaciones para el uso de anti-FNT (falla cardíaca grave, enfermedad desmielinizante, entre otras) se debe considerar el uso de vedolizumab o ustekinumab. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser evaluados en 12-14 semanas luego del inicio de la inducción con terapia biológica para determinar la respuesta y la necesidad de modificar el tratamiento. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de medicamentos anti-FNT (infliximab o adalimumab) para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | La eficacia del infliximab podría incrementarse cuando se administra en conjunto con tiopurinas. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de ustekinumab para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave, que hayan presentado falla terapéutica a anti-FNT. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | La dosis inicial recomendada de inducción de ustekinumab es 260 mg intravenosos (hasta 55 kg de peso), 390 mg (entre 56 y 85 kg) y 520 mg (mayor de 85 kg). Para el tratamiento de mantenimiento se recomienda continuar con 90 mg subcutáneos cada 8 semanas. |
| Débil a favor | Se sugiere la vigilancia clínica de las infecciones oportunistas en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciban terapia biológica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se debe contraindicar el uso de tratamiento con anti-FNT en pacientes con sepsis activa. |
| Punto de buena práctica | Previo al inicio de la terapia biológica se debe indagar la presencia de síntomas respiratorios y se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina, dado el riesgo de reactivación de tuberculosis latente. |
| Punto de buena práctica | Previo al inicio de la terapia biológica se debe solicitar serología para hepatitis B, C y prueba de VIH. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser vacunados contra influenza, neumococo, hepatitis B, varicela (al menos 3 semanas antes del inicio del inmunosupresor) y virus del papiloma humano (previo al inicio de los medicamentos inmunosupresores esteroides, tiopurinas y biológicos). |

| | |
|--------------------------------|---|
| Débil a favor | Se sugiere utilizar un segundo anti-FNT cuando no haya respuesta primaria o posterior a la pérdida secundaria de respuesta a un primer anti-FNT. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se debe individualizar el cambio de tratamiento de acuerdo con los resultados de los niveles séricos y de anticuerpos contra el medicamento anti-FNT. |
| Punto de buena práctica | Pacientes con niveles adecuados de anti-FNT y con anticuerpos (+) deben tratarse con otro tipo de anti-FNT u otra clase de biológico. |
| Punto de buena práctica | En sujetos con niveles subterapéuticos de anti-FNT y anticuerpos (-) debe acortarse el intervalo o incrementarse la dosis del anti-FNT. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de biosimilar de infliximab para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Los pacientes en tratamiento con infliximab innovador pueden continuar el tratamiento con el biosimilar si vienen respondiendo al anterior. |
| Punto de buena práctica | No se debe realizar intercambio entre las dos moléculas en caso de falla terapéutica inicial con cualquiera de ellas. |
| Punto de buena práctica | En caso de realizarse el intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse al médico tratante para farmacovigilancia y se debe contar con el consentimiento por parte del paciente. |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de azatioprina, metotrexato, infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Pregunta 5. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal en pacientes mayores de 16 años?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|---|
| Débil a favor | | Se sugiere manejo con ciprofloxacina como terapia adjunta al manejo quirúrgico o inmunosupresor para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con fistulas perianales. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | | El uso de antibióticos en conjunto con la cirugía y la terapia biológica es recomendable para intentar el cierre de las fistulas perianales. |
| Punto de buena práctica | | Debe realizarse resonancia nuclear magnética de pelvis o endosonografía rectal previo al drenaje. |
| Punto de buena práctica | | Los pacientes con fistulas perianales simples sintomáticos deben ser manejados con fistulotomía o colocación de setón asociadas a manejo con antibióticos (ciprofloxacina en 500 mg, cada 12 horas, y/o metronidazol en 500 mg, cada 8 horas, durante 6-8 semanas). |
| Punto de buena práctica | | Se deben clasificar las fistulas perianales en: <ul style="list-style-type: none"> • simples: superficiales o bajas interesfintéricas o bajas transesfintéricas, con un solo orificio externo; • complejas: altas interesfintéricas, altas transesfintéricas o supraesfintéricas, rectovaginales, con absceso perianal, actividad inflamatoria en mucosa rectal o estenosis anorrectal. |
| Punto de buena práctica | | Debe realizarse resonancia nuclear magnética de pelvis o endosonografía rectal ante la sospecha de enfermedad de Crohn perianal para el diagnóstico y el seguimiento. |
| Débil a favor | | Se sugiere el uso de infliximab para el mantenimiento de la remisión de fistulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Se debe iniciar infliximab siempre en terapia combinada con tiopurinas, a no ser que esta última esté contraindicada. |

| | |
|--------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | Se debe adicionar ciprofloxacina en 500 mg, cada 12 horas, durante 12 semanas, a la terapia anti-FNT para mejorar los resultados a corto plazo en pacientes con fistulas perianales complejas. |
| Fuerte a favor | Se recomienda la terapia combinada, anti-FNT más colocación de setón, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja, para incrementar el cierre completo de la fistula. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | En fístulas complejas debe realizarse drenaje quirúrgico de abscesos antes de iniciar el tratamiento médico con anti-FNT. |
| Punto de buena práctica | Se debe retirar el setón de drenaje una vez se controle la infección, para permitir el cierre de la fístula perianal. |
| Punto de buena práctica | Los pacientes con enfermedad de Crohn perianal requieren de manejo multidisciplinario con coloproctología. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de tacrólimus para el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes refractarios al tratamiento con terapia biológica y antibióticos. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | No se recomienda el uso de pegantes de fibrina en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el abordaje transrectal o transvaginal para el cierre de las fistulas rectovaginales en las pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Se debe escoger el abordaje transrectal como primera alternativa para el cierre de las fistulas rectovaginales. |
| Punto de buena práctica | No debe haber actividad endoscópica en el recto durante al menos dos años, antes de considerar realizar el cierre quirúrgico de la fistula. |
| Débil a favor | Se sugiere la derivación fecal como terapia de rescate en los pacientes con enfermedad de Crohn perianal con falla al manejo convencional médico quirúrgico. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|----------------------|---|
| Débil a favor | Se sugiere la aplicación de células madre local para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria al tratamiento médico. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
|----------------------|---|

Pregunta 6. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el abordaje quirúrgico y endoscópico de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|--|
| Débil a favor | | Se sugiere no contraindicar el procedimiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciben terapia biológica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | | Se sugiere continuar la azatioprina previo al procedimiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Si el procedimiento es diferible, se debe realizar la intervención quirúrgica antes del inicio de la siguiente dosis de terapia biológica. |
| Punto de buena práctica | | Se debe vigilar la posibilidad de infecciones en el período postoperatorio. |
| Débil a favor | | Se sugiere el tratamiento quirúrgico en pacientes con abscesos intraabdominales asociados a enfermedad de Crohn, solo en caso de no respuesta al tratamiento médico y/o radiológico inicial. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Los abscesos menores de 3 cm deben recibir solo tratamiento antibiótico. Los pacientes con abscesos mayores de 3 cm requieren, adicionalmente, drenaje radiológico percutáneo. |
| Punto de buena práctica | | En caso de no respuesta al tratamiento médico o de que los abscesos no puedan ser drenados percutáneamente (tabicados o de difícil acceso), se debe realizar tratamiento quirúrgico. |
| Fuerte a favor | | Se recomienda el uso de la dilatación neumática endoscópica con balón en los pacientes con estenosis asociadas a enfermedad de Crohn. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | | Se consideran indicaciones de dilatación neumática endoscópica: <ul style="list-style-type: none"> • longitud de la estenosis menor de 4 cm; • presencia de estenosis en ileon terminal o en la anastomosis ileocólica; • estenosis únicas. |

| | |
|--------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | La presencia de fístulas o abscesos en el área de la estenosis representa una contraindicación para la dilatación endoscópica. |
| Punto de buena práctica | Se debe intentar determinar por imágenes diagnósticas si el componente de la estenosis es fibrótico o inflamatorio. |
| Fuerte a favor | Se recomienda realizar la estricturoplastia en pacientes con enfermedad de Crohn estenosante de intestino delgado. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | La estricturoplastia es altamente recomendable en pacientes con estenosis múltiples, menores de 10 cm, para evitar las resecciones extensas del intestino delgado y disminuir el riesgo de síndrome de intestino corto. Esta debe ser realizada por especialistas con experiencia en este tipo de patología. |
| Débil a favor | Se sugiere la laparoscopia o la cirugía abierta para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con enfermedad de Crohn. La selección de la técnica será de acuerdo con la experiencia local. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | Siempre que sea factible, se debe preferir la cirugía mínimamente invasiva por menor riesgo de adherencias y mejores resultados estéticos. |
| Punto de buena práctica | La cirugía mínimamente invasiva debe realizarse en centros con experiencia, con un volumen adecuado de pacientes. |
| Fuerte a favor | Se recomienda la realización de anastomosis laterolaterales en los pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección quirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Débil a favor | Se sugiere la resección segmentaria en pacientes con enfermedad de Crohn localizada del colon (<30 cm). Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

Pregunta 7. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para prevenir la recurrencia en los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn posquirúrgica?

| Recomendación | n.º | Resumen |
|-------------------------|-----|--|
| Fuerte en contra | | No se recomienda el uso de probióticos para prevenir la recurrencia de la enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|---------------------------------|--|
| Punto de buena práctica | En todo paciente con enfermedad de Crohn sometido a resección quirúrgica se debe identificar la presencia de factores de riesgo para la recaída posquirúrgica, con el ánimo de implementar las intervenciones farmacológicas preventivas. <ul style="list-style-type: none"> factores de alto riesgo: edad < 30 años, tabaquismo, >2 cirugías por EC penetrante (B3); factores de bajo riesgo: edad >50 años, no fumadores, primera cirugía, estenosis corta <10-20 cm, duración EC >10 años. |
| Punto de buena práctica | Se debe realizar ileocolonoscopía de 6 a 12 meses después de la cirugía para identificar la recaída endoscópica. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de antibióticos para prevenir la recurrencia de la enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | El antibiótico que se debe utilizar es metronidazol, en dosis de 15 a 20 mg/kg, por un tiempo de 3 meses. Cuando se use este medicamento, se debe monitorizar estrechamente la tolerancia y la aparición de eventos adversos, especialmente neuropatía periférica. |
| Punto de buena práctica | En pacientes de bajo riesgo, se recomienda un curso de 3 meses con metronidazol o hacer una monitorización estrecha sin medicamentos en casos de intolerancia. |
| Punto de buena práctica | En todo paciente con enfermedad de Crohn que haya sido intervenido quirúrgicamente se debe evitar el consumo de tabaco. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para prevenir la recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica. | En pacientes de alto riesgo de recaída, las tiopurinas pueden usarse concomitantemente con anti-FNT, con o sin metronidazol, durante los primeros 3 meses. Se debe monitorizar la tolerancia al medicamento. |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de 5-ASA para prevenir la recurrencia clínica en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | El uso de mesalazina debe considerarse solo en pacientes de bajo riesgo de recaída posquirúrgica o en aquellos que tengan contraindicación absoluta o relativa para tiopurinas o anti-FNT. |

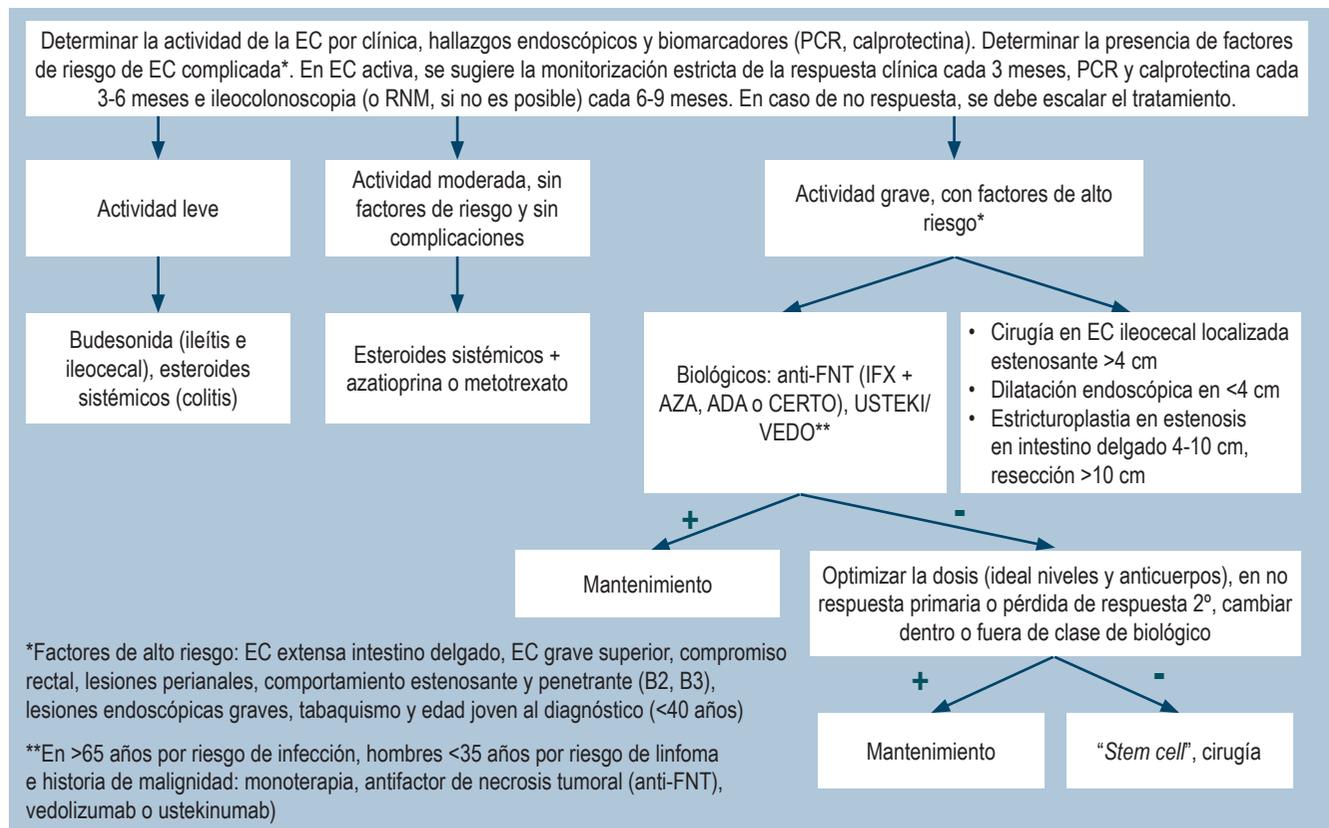
| | |
|--------------------------------|---|
| Débil en contra | No se sugiere el uso de budesonida para prevenir la recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Débil a favor | Se sugiere el uso de anti-FNT como terapia de primera línea para prevenir la recurrencia endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica de alto riesgo. Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | En pacientes con alto riesgo de recurrencia se recomienda iniciar el tratamiento durante 6 meses con anti-FNT ± tiopurinas, si no hay contraindicación, asociado o no a terapia con metronidazol (3 meses). |
| Fuerte a favor | Se recomienda el uso de medicamentos anti-FNT para tratar las recaídas en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | |
|--------------------------------|---|
| Punto de buena práctica | En pacientes con recurrencia posquirúrgica de bajo riesgo se recomienda el uso inicial de tiopurinas ± metronidazol (este último durante 3 meses); en caso de no respuesta, se debe manejar con terapia anti-FNT. |
| Fuerte a favor | Se recomienda que a los pacientes con enfermedad de Crohn se les informe claramente sobre el manejo de la enfermedad y las opciones de tratamiento, con sus riesgos y beneficios. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | Se recomienda que se evalúe la presencia de signos de depresión o pérdida de la calidad de vida, y si es necesario, se remita a grupos de apoyo y de ayuda especializada. Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○ |

ALGORITMOS

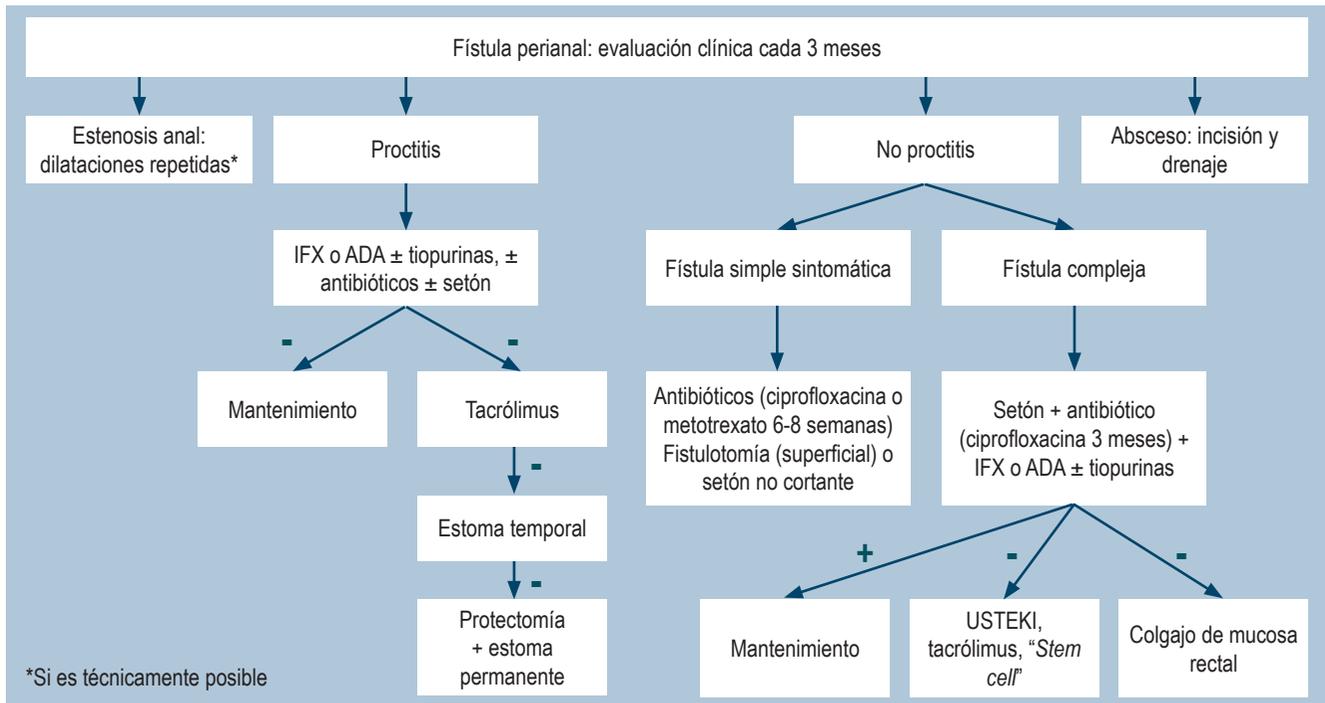
ALGORITMO 1

Tratamiento de la enfermedad de Crohn luminal



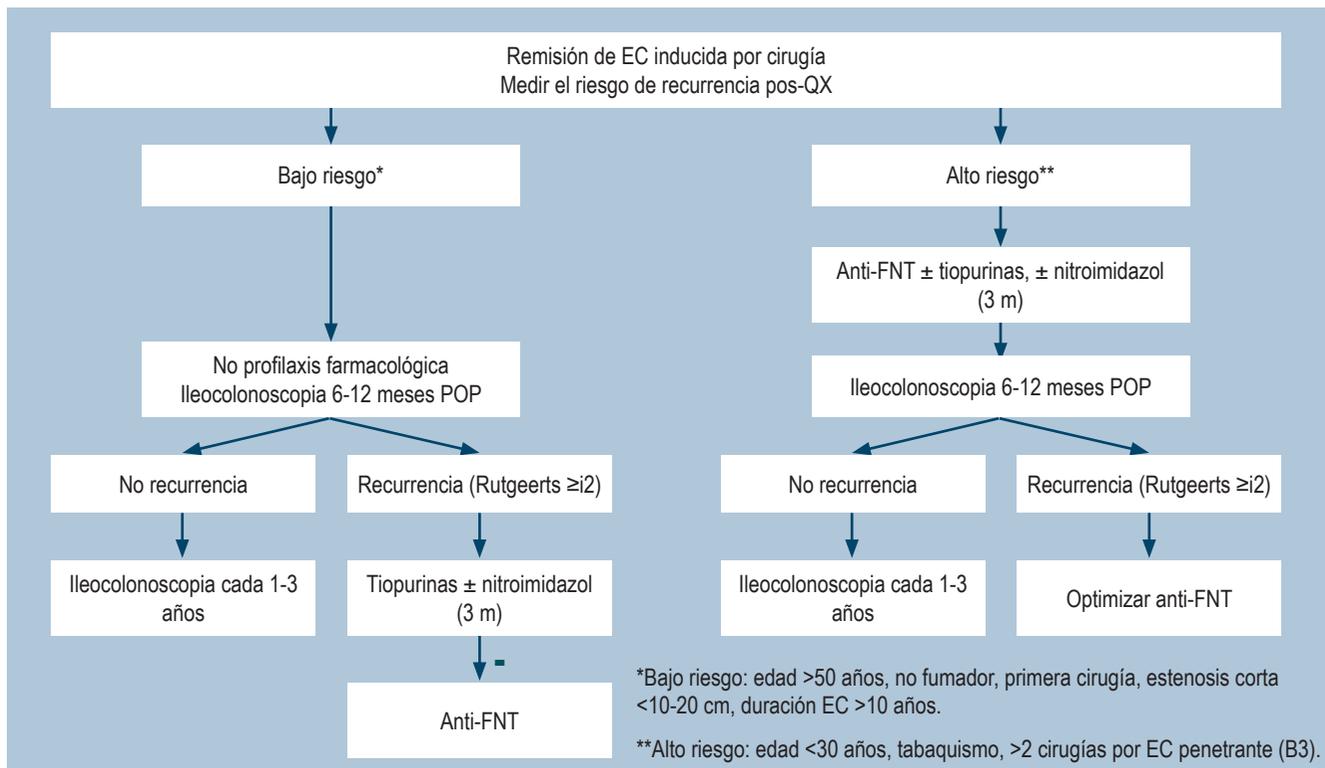
ALGORITMO 2

Tratamiento de la EC fistulizante perianal



ALGORITMO 3

Tratamiento de la EC posquirúrgica



MÓDULO DE IMPLEMENTACIÓN

Con el fin de apoyar la implementación de esta guía, se recomienda utilizar el *Manual para la implementación de guías en el marco del aseguramiento colombiano* (MSPS, 2014).

A continuación, se presentan las consideraciones que deben tenerse en cuenta para los diferentes actores del sistema de salud al momento de implementar la guía.

ACTORES RESPONSABLES DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA GPC

Es importante identificar a los responsables de apoyar o ejecutar las actividades de implementación a nivel nacional o en las instituciones prestadoras de servicios de salud (ISPSS). Los principales actores del proceso de implementación de la guía de tratamiento de la enfermedad de Crohn son:

- Entes gubernamentales:
 - Ministerio de Salud y Protección Social
 - Cuenta de alto costo
 - Entidades territoriales
 - Superintendencia de salud
- Instituciones:
 - Entidades promotoras de salud
 - Sociedades científicas
 - Asociación Colombiana de Gastroenterología
 - Instituciones prestadoras de servicios de salud
 - Asociaciones de pacientes y representantes de la sociedad civil
- Usuarios:
 - Gastroenterólogos
 - Cirujanos
 - Coloproctólogos
 - Pacientes

RECOMENDACIONES CLAVE DE LA IMPLEMENTACIÓN

Con el fin de identificar las recomendaciones de mayor impacto en la guía y sobre las cuales se pueden priorizar los esfuerzos de implementación, el GDG seleccionó las siguientes recomendaciones:

- Se recomienda la medición de los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y el uso de velocidad de sedimentación globular (VSG) para predecir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn.
- Se sugiere implementar la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad de Crohn.
- Se sugiere la vigilancia clínica de las infecciones oportunistas en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciban terapia biológica.

- No se recomienda el uso de esteroides sistémicos para mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
- Se sugiere el uso de biosimilar de infliximab para inducir y mantener la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
- Se recomienda el uso de azatioprina, metotrexato, infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn.
- Se recomienda la terapia combinada, anti-FNT más colocación de setón, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja, para incrementar el cierre completo de la fístula.
- Se recomienda que se evalúe la presencia de signos de depresión o pérdida de la calidad de vida, y si es necesario, se remita a grupos de apoyo y de ayuda especializada.

IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES

Con el fin de facilitar el uso de la guía en el contexto colombiano, se deben identificar las barreras, los facilitadores y las estrategias de implementación.

| Barreras | Facilitadores/estrategias |
|---|---|
| Desconocimiento de las recomendaciones de la guía | <ul style="list-style-type: none">• Desarrollo de jornadas de capacitación a nivel institucional, gremial y gubernamental. Las capacitaciones pueden ser presenciales o virtuales con el fin de facilitar el entrenamiento de los profesionales para el manejo de la enfermedad de Crohn.• Inclusión de recordatorios de las recomendaciones clave que deben implementarse en cada institución y en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con enfermedad de Crohn.• Inclusión de la guía dentro de los programas curriculares de las facultades de Medicina. |
| Acceso limitado a la guía | <ul style="list-style-type: none">• Desarrollar diferentes formas de disseminación de las recomendaciones de la guía, tales como: publicación de artículos científicos, distribución de algoritmos de manejo y uso de aplicaciones móviles.• Disponibilidad de la guía en el portal de la Asociación Colombiana de Gastroenterología.• Distribución de la guía a los grupos de interés y potenciales usuarios dentro del marco de congresos y cátedras. |

| | |
|---|---|
| Percepción de que no existen políticas de apoyo | <ul style="list-style-type: none"> Implementar las políticas de atención en salud de las enfermedades huérfanas, como el Decreto 1954 de 2012 (reporte a los sistemas de información), la Ley 1392 de 2010 (garantía de atención a enfermedades huérfanas), la Circular 011 de 2016 Supersalud (establece instrucciones para el tratamiento de los pacientes con enfermedades raras por parte de las EAPB, las IPS y las entidades territoriales). Plantear políticas que permitan implementar la guía a nivel institucional. |
| Baja presencia de la guía en los sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones | <ul style="list-style-type: none"> La guía puede ser incluida dentro de aplicaciones móviles, boletines electrónicos institucionales o en páginas especializadas para apoyar el proceso de consulta rápida. |
| No existencia de responsables de la implementación de la guía en IPS | <ul style="list-style-type: none"> Esta estrategia busca que cada IPS tenga un responsable que se encargue de verificar la adherencia a las recomendaciones de las guías, incluida la de enfermedad de Crohn. |
| No existencia de apoyo administrativo en la implementación de las guías | <ul style="list-style-type: none"> La gerencia de cada IPS debe apoyar las actividades de implementación de las GPC con el fin de que estas puedan realizarse adecuadamente. |
| Baja adherencia a las recomendaciones de la guía | <ul style="list-style-type: none"> Usar estrategias para aumentar el conocimiento de la guía entre gastroenterólogos, proctólogos y pacientes. Diseñar estrategias de manejo multidisciplinario. Mejorar la relación médico-paciente. Considerar la baja adherencia a la guía por parte de los pacientes de acuerdo con los predictores fuertes, tales como: la preocupación por los efectos adversos y la percepción del tratamiento, para incluirlas en el manejo de la enfermedad. Usar los algoritmos de manejo. |
| Altos costos | <ul style="list-style-type: none"> Incluir todas las opciones terapéuticas en el plan de beneficios. |

INDICADORES

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación de la GPC. Algunos son parte del consenso internacional para la evaluación de la calidad de la atención de enfermedad de Crohn.

| Elemento | Característica |
|---------------------------------------|---|
| Indicador 1 | Proporción de pacientes tamizados para tuberculosis antes de iniciar la terapia anti-FNT |
| Tipo de indicador | Proceso, indicador internacional de calidad |
| Método de cálculo | Número de pacientes tamizados para tuberculosis antes de iniciar la terapia anti-FNT/ número de pacientes tratados con anti-FNT * 100 |
| Periodicidad (frecuencia de medición) | Semestral |
| Responsable (del seguimiento) | IPS, entes gubernamentales |
| Meta | 100% |

| Elemento | Característica |
|---------------------------------------|---|
| Indicador 2 | Proporción de pacientes con prueba de TPMT antes de la terapia con tiopurinas |
| Tipo de indicador | Proceso, indicador internacional de calidad |
| Método de cálculo | Número de pacientes con prueba de TPMT antes de la terapia con tiopurinas/número de pacientes tratados con tiopurinas * 100 |
| Periodicidad (frecuencia de medición) | Semestral |
| Responsable (del seguimiento) | IPS, entes gubernamentales |
| Meta | 100% |

| Elemento | Característica |
|---------------------------------------|--|
| Indicador 3 | Proporción de pacientes con enfermedad de Crohn tratados con azatioprina activa y que van a recibir terapia biológica con infliximab para inducir la remisión |
| Tipo de indicador | Proceso |
| Método de cálculo | Número de pacientes con enfermedad de Crohn activa tratados con infliximab para inducir la remisión y que previamente recibieron azatioprina/número de pacientes con enfermedad de Crohn activa tratados con infliximab para inducir la remisión * 100 |
| Periodicidad (frecuencia de medición) | Semestral |
| Responsable (del seguimiento) | IPS, entes gubernamentales |
| Meta | 100% |

| Elemento | Característica |
|---------------------------------------|--|
| Indicador 4 | Proporción de pacientes en remisión sin terapia con esteroides |
| Tipo de indicador | Resultado, indicador internacional de calidad |
| Método de cálculo | Número de pacientes en remisión sin terapia con esteroides/número de pacientes en remisión * 100 |
| Periodicidad (frecuencia de medición) | Semestral |
| Responsable (del seguimiento) | IPS, entes gubernamentales |
| Meta | 100% |

| Elemento | Característica |
|---------------------------------------|--|
| Indicador 5 | Proporción de pacientes hospitalizados por enfermedad de Crohn al año |
| Tipo de indicador | Resultado |
| Método de cálculo | Número de pacientes hospitalizados por enfermedad de Crohn al año/número de pacientes con enfermedad de Crohn al año * 100 |
| Periodicidad (frecuencia de medición) | Anual |
| Responsable (del seguimiento) | IPS, entes gubernamentales |

ANEXOS

ANEXO 1

Análisis de conflicto de intereses

| Integrante del GDG | ¿Presenta conflicto de interés de tipo económico personal? | ¿Presenta conflicto de interés de tipo económico no personal? | ¿Presenta conflicto de interés de tipo no económico personal? | ¿Tiene algún familiar de primer grado con conflicto de interés de tipo económico? | Análisis y decisión |
|------------------------|--|---|---|---|--|
| Fabián Juliao | Sí | No | Sí | No | <ul style="list-style-type: none"> Presenta conflicto por ser <i>"speaker"</i> de medicamentos biológicos para la enfermedad de Crohn a nombre de laboratorios farmacéuticos. Exclusión parcial en preguntas de medicamentos biológicos. |
| William Otero | No | No | No | No | <ul style="list-style-type: none"> Participación total |
| Luis Pineda | No | No | No | No | <ul style="list-style-type: none"> Ha trabajado con la industria farmacéutica, pero no con enfermedad de Crohn. Participación total |
| María T. Galeano | Sí | No | Sí | No | <ul style="list-style-type: none"> Presenta conflicto por ser <i>"speaker"</i> de medicamentos biológicos para enfermedad de Crohn a nombre de laboratorios farmacéuticos. Exclusión parcial en preguntas de medicamentos biológicos. |
| Carlos Fernando Grillo | Ninguno | Ninguno | Ninguno | Ninguno | <ul style="list-style-type: none"> Participación total |
| Ana Marcela Torres | Ninguno | Ninguno | Ninguno | Ninguno | <ul style="list-style-type: none"> Participación total |
| María Teresa Vallejo | Ninguno | Ninguno | Ninguno | Ninguno | <ul style="list-style-type: none"> Participación total |

ANEXO 2

Preguntas desarrolladas en formato PICO

1. ¿Cuáles son los factores que permiten predecir recaídas en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Población | Prueba diagnóstica/comparador | Desenlaces |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Población mayor de 16 años con enfermedad de Crohn en remisión | <ul style="list-style-type: none"> PCR MRI (índice de María) Calprotectina Colonoscopia Lactoferrina Ecografía Cápsula endoscópica ASCA | <ul style="list-style-type: none"> Actividad de la enfermedad Calidad de vida Recaída endoscópica Recurrencia de fistulas Hospitalización Cirugía |

2. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para inducir la remisión en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocecal Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn colónica Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de vía digestiva superior | <ul style="list-style-type: none"> Esteroides intravenosos Esteroides orales (prednisona, prednisona, budesonida de liberación ileal, budesonida MMX) 5-aminosalicilatos Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexato Probióticos Antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol, rifaximina) | <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de síntomas clínicos Tasa de remisión Actividad de la enfermedad Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) Tasa de cirugía Tasa de hospitalización Retiro o suspensión del tratamiento por eventos adversos (adherencia al tratamiento) Calidad de vida Eventos adversos |

3. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para mantener en remisión a los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocecal Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn colónica Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de vía digestiva superior | <ul style="list-style-type: none"> Esteroides orales (prednisona, prednisona, budesonida de liberación de intestino delgado, budesonida MMX) 5-aminosalicilatos Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexato Probióticos Antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol, rifaximina) | <ul style="list-style-type: none"> Ausencia de síntomas clínicos Tasa de remisión Actividad de la enfermedad Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) Tasa de cirugía Tasa de hospitalización Retiro o suspensión del tratamiento por eventos adversos (adherencia al tratamiento) Calidad de vida Eventos adversos Supervivencia |

4. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de medicamentos biológicos para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn moderada a grave?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocecal • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn colónica • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de vía digestiva superior | <ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia: • Infliximab • Adalimumab • Vedolizumab • Certolizumab pegol • Ustekinumab • Terapia biológica sola o combinada con metotrexato o azatioprina • Biosimilares (infliximab, adalimumab) | <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de síntomas clínicos • Tasa de remisión • Actividad de la enfermedad • Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) • Tasa de cirugía • Tasa de hospitalización • Retiro o suspensión del tratamiento por eventos adversos (adherencia al tratamiento) • Calidad de vida • Eventos adversos |

5. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal en pacientes mayores de 16 años?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Población mayor de 16 años con enfermedad de Crohn perianal | <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento quirúrgico • Metronidazol • Ciprofloxacina • Esteroides intravenosos • Esteroides orales (prednisolona, prednisona, budesonida) • 5-aminosalicilatos • Azatioprina • 6-mercaptopurina • Metotrexato • Probióticos • Terapia biológica sola o combinada | <ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad • Calidad de vida • Recaída endoscópica • Recurrencia de fistulas • Hospitalización • Cirugía • Eventos adversos |

6. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el abordaje quirúrgico y endoscópico de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn ileocecal • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn colónica • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn de vía digestiva superior • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn fistulizante | <ul style="list-style-type: none"> • Resección intestinal • Drenaje percutáneo • Plastia de la estenosis • Anastomosis intestinal • Laparoscopia operatoria • Dilatación endoscópica • Fistulotomía | <ul style="list-style-type: none"> • Actividad de la enfermedad • Calidad de vida • Recaída endoscópica • Recurrencia de fistulas • Hospitalización • Reintervención quirúrgica • Mortalidad • Complicaciones perioperatorias |

7. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para mantener en remisión a los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn posquirúrgica?

| Población | Intervención/ comparador | Desenlaces |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Población mayor de 16 años con diagnóstico de enfermedad de Crohn que requirió tratamiento quirúrgico | <ul style="list-style-type: none"> • Esteroides orales (prednisolona, prednisona, budesonida de liberación en intestino delgado, budesonida MMX) • 5-aminosalicilatos • Azatioprina • 6-mercaptopurina • Metotrexato • Metronidazol • Manejo nutricional • Probióticos • Antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol, rifaximina) | <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de síntomas clínicos • Tasa de remisión • Actividad de la enfermedad • Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) • Tasa de cirugía • Tasa de hospitalización • Retiro o suspensión del tratamiento por eventos adversos (adherencia al tratamiento) • Calidad de vida • Eventos adversos |

ANEXO 3

Bitácoras de búsqueda

Pronóstico

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | |
|-------------------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update |
| Plataforma | Ovid |
| Fecha de búsqueda | 16/08/2017 |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> exp C-Reactive Protein/ (40622) (c adj5 reacti\$ adj5 protein).tw. (57641) (creactive adj5 protein).tw. (68) crp.tw. (39222) exp Magnetic Resonance Imaging/ (388612) (magnetic adj5 resonance adj5 tomography).tw. (28751) (magnetization adj5 transfer adj5 imaging).tw. (853) (imaging adj5 magnetic adj5 resonance).tw. (199952) (imaging\$ adj5 chemical adj5 shift).tw. (1176) (tomography adj5 mr\$).tw. (8914) (tomography adj5 proton adj5 spin).tw. (42) (spin adj5 echo adj5 imaging).tw. (0) zeugmatography.tw. (23) nmr.tw. (150492) mri.tw. (197942) (mr adj5 imaging).tw. (43265) (maria adj5 score).tw. (13) exp Leukocyte L1 Antigen Complex/ (1830) calgranulin.tw. (278) calprotectin.tw. (1989) (calcium-binding adj5 protein).tw. (5779) (L1 adj5 antigen).tw. (264) (L1 adj5 protein).tw. (2034) ((migratory adj5 inhibitory) and (factor-related adj5 protein)).tw. (0) exp Lactoferrin/ (5666) lactoferrin\$.tw. (7191) lactotransferrin.tw. (252) exp Ultrasonography/ (400680) exp Ultrasonography, Doppler/ (66581) echogra\$.tw. (10041) ultraso\$.tw. (323134) sonography.tw. (30920) echotomography.tw. (623) doptone.tw. (12) echoscopy.tw. (51) echosound.tw. (1) sonogram.tw. (1492) exp Capsule Endoscopy/ (2452) (capsule adj5 endoscop\$).tw. (3577) (capsule adj5 enteroscopy).tw. (405) ASCA\$.tw. (11244) or/1-41 (1271843) exp Crohn Disease/ (35815) crohn\$.tw. (40956) (regional\$ adj5 enter\$).tw. (1167) (regional adj5 ileiti\$).tw. (295) (regional adj5 colitis).tw. (182) (enteritis adj5 granulomatous).tw. (196) (colitis adj5 granulomatous).tw. (442) ileocolitis.tw. (415) (terminal adj5 ileitis).tw. (416) (cleron adj5 disease).tw. (0) or/43-52 (50141) 42 and 53 (4966) limit 54 to (yr="2012 - 2017" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (407) |
| # de referencias identificadas | 407 |
| # de referencias sin duplicados | 352 (véase archivo EndNote) |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|--|--|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 16/08/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 'c reactive protein'/exp (130934) 2. (c NEAR/5 reacti* NEAR/5 protein):ab,ti (76716) 3. (creactive NEAR/5 protein):ab,ti (934) 4. crp:ab,ti (70211) 5. 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp (743843) 6. magnetic:ab,ti AND ((resonance NEAR/5 tomography):ab,ti) (31138) 7. magnetization:ab,ti AND ((transfer NEAR/5 imaging):ab,ti) (1069) 8. imaging:ab,ti AND ((magnetic NEAR/5 resonance):ab) (232834) 9. imaging:ab,ti AND ((chemical NEAR/5 shift):ab,ti) (2339) 10. (tomography NEAR/5 mr*):ab,ti (366762) 11. tomography:ab,ti AND ((proton NEAR/5 spin):ab,ti) (38) 12. spin:ab,ti AND ((echo NEAR/5 imaging):ab,ti) (3521) 13. zeugmatography:ab,ti (26) 14. nmr:ab,ti (165303) 15. mri:ab,ti (310434) 16. (mr NEAR/5 imaging):ab,ti (53137) 17. (maria NEAR/5 score):ab,ti (38) 18. 'calgranulin'/exp (5216) 19. calgranulin:ab,ti (410) 20. calprotectin:ab,ti (3775) 21. ('calcium binding' NEAR/5 protein):ab,ti (6239) 22. (l1 NEAR/5 antigen):ab,ti (308) 23. (l1 NEAR/5 protein):ab,ti (2467) 24. ((migratory NEAR/5 inhibitory):ab,ti) AND (('factor related' NEAR/5 protein):ab,ti) (1) 25. 'lactoferrin'/exp (9094) 26. lactoferrin*:ab,ti (7938) 27. lactotransferrin:ab,ti (291) 28. 'echography'/exp (673488) 29. 'doppler ultrasonography'/exp (60536) 30. echogra*:ab,ti (15066) | <ol style="list-style-type: none"> 31. ultraso*:ab,ti (434187) 32. sonography:ab,ti (39307) 33. echotomography:ab,ti (774) 34. doptone:ab,ti (13) 35. echoscopy:ab,ti (60) 36. echosound:ab,ti (4) 37. sonogram:ab,ti (2095) 38. 'capsule endoscopy'/exp (7111) 39. (capsule NEAR/5 endoscop*):ab,ti (6170) 40. (capsule NEAR/5 enteroscopy):ab,ti (683) 41. anti-saccharomyces:ab,ti AND ((cerevisiae NEAR/5 antibody):ab,ti) (125) 42. asca*:ab,ti (12964) 43. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 (2155398) 44. 'crohn disease'/exp (75375) 45. 'colon crohn disease'/exp (1841) 46. crohn*:ab,ti (63039) 47. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1373) 48. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 49. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 50. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (194) 51. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 52. ileocolitis:ab,ti (563) 53. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (543) 54. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 55. #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 (13399) 56. #43 AND #55 AND [(cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2017]/py (147) |
| # de referencias identificadas | 147 | |
| # de referencias sin duplicados | 145 (véase archivo EndNote) | |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | |
|--|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick |
| Plataforma | Wiley |
| Fecha de búsqueda | 07/07/2017 |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>1. MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees 7463</p> <p>2. (magnetic near/5 resonance near/5 tomography):ti,ab 497</p> <p>3. (magnetization near/5 transfer near/5 imaging):ti,ab 35</p> <p>4. (imaging near/5 magnetic near/5 resonance):ti,ab 7893</p> <p>5. (imaging* near/5 chemical near/5 shift):ti,ab 25</p> <p>6. (tomography near/5 mr*):ti,ab 195</p> <p>7. (tomography near/5 proton near/5 spin):ti,ab 2</p> <p>8. (spin and echo near/5 imaging):ti,ab 0</p> <p>9. zeugmatography:ti,ab 0</p> <p>10. nmr:ti,ab 328</p> <p>11. mri:ti,ab 8890</p> <p>12. (mr near/5 imaging):ti,ab 1029</p> <p>13. (maria near/5 score):ti,ab 0</p> <p>14. MeSH descriptor: [Leukocyte L1 Antigen Complex] explode all trees 107</p> <p>15. calgranulin:ti,ab 6</p> <p>16. calprotectin:ti,ab 300</p> <p>17. (calcium-binding near/5 protein):ti,ab 21</p> <p>18. (L1 near/5 antigen):ti,ab 5</p> <p>19. (L1 near/5 protein):ti,ab 23</p> <p>20. (migratory near/5 inhibitory):ti,ab and (factor-related near/5 protein):ti,ab 0</p> <p>21. MeSH descriptor: [Lactoferrin] explode all trees 161</p> <p>22. lactoferrin*:ti,ab 334</p> <p>23. lactotransferrin:ti,ab 0</p> <p>24. MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees 12570</p> <p>25. MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler] explode all trees 2898</p> <p>26. echogra*:ti,ab 301</p> <p>27. ultraso*:ti,ab 19896</p> <p>28. sonography:ti,ab 1277</p> <p>29. echotomography:ti,ab 6</p> <p>30. doptone:ti,ab 0</p> <p>31. echoscopy:ti,ab 2</p> <p>32. echosound:ti,ab 0</p> <p>33. sonogram:ti,ab 41</p> <p>34. MeSH descriptor: [Capsule Endoscopy] explode all trees 154</p> <p>35. (capsule near/5 endoscop*):ti,ab 312</p> <p>36. (capsule near/5 enteroscopy):ti,ab 18</p> <p>37. (Anti-Saccharomyces near/5 cerevisiae near/5 antibody):ti,ab 4</p> <p>38. ASCA*:ti,ab 284</p> <p>39. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 40376</p> <p>40. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees 1144</p> <p>41. crohn*:ab,ti 2368</p> <p>42. (regional* near/5 enter*):ab,ti 12</p> <p>43. (regional near/5 ileiti*):ab,ti 2</p> <p>44. (regional near/5 colitis):ab,ti 2</p> <p>45. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti 0</p> <p>46. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti 0</p> <p>47. ileocolitis:ab,ti 24</p> <p>48. (terminal near/5 ileitis):ab,ti 1</p> <p>49. (cleron near/5 disease):ab,ti 0</p> <p>50. #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 of #47 or #48 or #49 2471</p> <p>51. #39 and #50 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments 11</p> |
| # de referencias identificadas | 11 |
| # de referencias sin duplicados | 11 (véase archivo EndNote) |

Medicamentos no biológicos

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | |
|-------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update |
| Plataforma | Ovid |
| Fecha de búsqueda | 16/08/2017 |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>56. exp Crohn Disease/ (35795)</p> <p>57. crohn\$.tw. (40970)</p> <p>58. (regional\$ adj5 enter\$).tw. (1167)</p> <p>59. (regional adj5 ileiti\$).tw. (295)</p> <p>60. (regional adj5 colitis).tw. (182)</p> <p>61. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (196)</p> <p>62. (colitis adj5 granulomatous).tw. (442)</p> <p>63. ileocolitis.tw. (415)</p> <p>64. (terminal adj5 ileitis).tw. (416)</p> <p>65. (cleron adj5 disease).tw. (0)</p> <p>66. or/1-10 (50154)</p> <p>67. exp Adrenal Cortex Hormones/ (382543)</p> <p>68. cortic\$.tw. (378388)</p> <p>69. (adren\$ adj5 cort\$).tw. (30413)</p> <p>70. (adren\$ adj5 steroid\$).tw. (8473)</p> <p>71. adrenocorticosteroid.tw. (142)</p> <p>72. (adreno\$ adj5 hormone\$).tw. (12527)</p> <p>73. exp Glucocorticoids/ (184091)</p> <p>74. gl?cocort\$.tw. (64780)</p> <p>75. exp Prednisone/ (38793)</p> <p>76. predniso\$.tw. (48789)</p> <p>77. exp Methylprednisolone/ (18648)</p> <p>78. methylpredniso\$.tw. (14683)</p> <p>79. exp Betamethasone/ (7082)</p> <p>80. betamet?a\$.tw. (4614)</p> <p>81. (beta adj5 methason\$).tw. (144)</p> <p>82. betadexamethasone.tw. (0)</p> <p>83. flubenisolone.tw. (0)</p> <p>84. exp Budesonide/ (4165)</p> <p>85. budesonide.tw. (4741)</p> <p>86. dexbudesonide.tw. (0)</p> <p>87. exp Mesalamine/ (3214)</p> <p>88. mesala?ine.tw. (2122)</p> <p>89. meta-aminosalicylic.tw. (0)</p> <p>90. 5-aminosalicyli\$.tw. (1752)</p> <p>91. 5-asa.tw. (1422)</p> <p>92. exp Azathioprine/ (14342)</p> <p>93. az?thiop\$.tw. (14633)</p> <p>94. exp 6-Mercaptopurine/ (19317)</p> <p>95. mercaptopurine.tw. (4326)</p> <p>96. exp Methotrexate/ (36982)</p> <p>97. meth?otrexat\$.tw. (38521)</p> <p>98. metot?rexate.tw. (65)</p> <p>99. methohexate.tw. (0)</p> <p>100. amethopterin.tw. (407)</p> <p>101. methylaminopterin\$.tw. (8)</p> <p>102. mtx.tw. (11536)</p> <p>103. exp Probiotics/ (12966)</p> <p>104. probiotic\$.tw. (16678)</p> <p>105. exp Ciprofloxacin/ (12241)</p> <p>106. ciprofloxacin.tw. (22416)</p> <p>107. exp Metronidazole/ (12192)</p> <p>108. metronidazol\$.tw. (14418)</p> <p>109. rifaximin.tw. (944)</p> <p>110. or/12-54 (854013)</p> <p>111. 11 and 55 (7187)</p> <p>112. limit 56 to (yr="2012 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (507)</p> |
| # de referencias identificadas | 507 |
| # de referencias sin duplicados | 429 (véase archivo EndNote) |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|--|--|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 16/08/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>57. 'crohn disease'/exp (75362)</p> <p>58. 'colon crohn disease'/exp (1841)</p> <p>59. crohn*:ab,ti (63024)</p> <p>60. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1373)</p> <p>61. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308)</p> <p>62. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214)</p> <p>63. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (194)</p> <p>64. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570)</p> <p>65. ileocolitis:ab,ti (563)</p> <p>66. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (543)</p> <p>67. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0)</p> <p>68. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (84850)</p> <p>69. 'corticosteroid'/exp (864629)</p> <p>70. cortic*:ab,ti (470550)</p> <p>71. (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (33200)</p> <p>72. (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (9680)</p> <p>73. adrenocorticosteroid:ab,ti (159)</p> <p>74. (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (13482)</p> <p>75. 'glucocorticoid'/exp (659233)</p> <p>76. gl?cocort* (120992)</p> <p>77. 'prednisone'/exp (155867)</p> <p>78. predniso*:ab,ti (71867)</p> <p>79. 'methylprednisolone'/exp (81407)</p> <p>80. methylpredniso*:ab,ti (21346)</p> <p>81. 'betamethasone'/exp (15990)</p> <p>82. betamet?a* (21804)</p> <p>83. (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (82)</p> <p>84. betadexamethasone:ab,ti (0)</p> <p>85. flubenisolone:ab,ti (0)</p> <p>86. 'budesonide'/exp (18062)</p> <p>87. budesonide:ab,ti (7001)</p> <p>88. dexbudesonide:ab,ti (0)</p> <p>89. 'mesalazine'/exp (15217)</p> <p>90. mesala?ine (15433)</p> <p>91. 'meta aminosalicylic':ab,ti (0)</p> <p>92. 5- AND aminosalicyli*:ab,ti (3493)</p> <p>93. '5 asa':ab,ti (2683)</p> <p>94. 'azathioprine'/exp (84068)</p> <p>95. 'azathioprine derivative'/exp (54)</p> <p>96. az?thiop* (86559)</p> <p>97. 'mercaptopurine'/exp (25094)</p> <p>98. mercaptopurine:ab,ti (5839)</p> <p>99. 'methotrexate'/exp (156067)</p> <p>100. 'methotrexate derivative'/exp (310)</p> <p>101. meth?otrexat* (70)</p> <p>102. metot?rexate (95)</p> <p>103. methohexate:ab,ti (0)</p> <p>104. amethopterin:ab,ti (414)</p> <p>105. methylaminopterin* (16)</p> <p>106. mtx:ab,ti (18766)</p> <p>107. 'probiotic agent'/exp (25142)</p> <p>108. probiotic*:ab,ti (20884)</p> <p>109. 'ciprofloxacin'/exp (83382)</p> <p>110. ciprofloxacin:ab,ti (29300)</p> <p>111. 'metronidazole'/exp (59462)</p> <p>112. metronidazol*:ab,ti (19135)</p> <p>113. 'rifaximin'/exp (3589)</p> <p>114. rifaximin:ab,ti (1628)</p> <p>115. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 (1493677)</p> <p>116. #12 AND #359 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2017]/py (303)</p> | |
| # de referencias identificadas | 303 | |
| # de referencias sin duplicados | 300 (véase archivo EndNote) | |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | | |
|--|--|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick | |
| Plataforma | Wiley | |
| Fecha de búsqueda | 07/07/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>52. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees (1144)</p> <p>53. crohn*:ab,ti (2368)</p> <p>54. (regional* near/5 enter*):ab,ti (12)</p> <p>55. (regional near/5 ileiti*):ab,ti (2)</p> <p>56. (regional near/5 colitis):ab,ti (2)</p> <p>57. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti (0)</p> <p>58. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti (0)</p> <p>59. ileocolitis:ab,ti (24)</p> <p>60. (terminal near/5 ileitis):ab,ti (1)</p> <p>61. (cleron near/5 disease):ab,ti (0)</p> <p>62. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (2471)</p> <p>63. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (13079)</p> <p>64. cortic*:ti,ab (18763)</p> <p>65. (adren* near/5 cort*):ti,ab (1292)</p> <p>66. (adren* near/5 steroid*):ti,ab (197)</p> <p>67. adrenocorticosteroid:ti,ab (11)</p> <p>68. (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (822)</p> <p>69. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (4091)</p> <p>70. gl?cocort*:ti,ab (3204)</p> <p>71. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2944)</p> <p>72. predniso*:ti,ab (8028)</p> <p>73. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1702)</p> <p>74. methylpredniso*:ti,ab (2334)</p> <p>75. MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (1096)</p> <p>76. betamet?a*:ti,ab (398)</p> <p>77. (beta near/5 methason*):ti,ab (26)</p> <p>78. betadexamethasone:ti,ab (0)</p> <p>79. flubenisolone:ti,ab (0)</p> <p>80. MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees (1320)</p> <p>81. budesonide:ti,ab (3147)</p> <p>82. dexbudesonide:ti,ab (0)</p> <p>83. MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees (441)</p> | <p>84. mesala?ine:ti,ab (561)</p> <p>85. meta-aminosalicylic:ti,ab (0)</p> <p>86. 5-aminosalicyli*:ti,ab (267)</p> <p>87. 5-asa:ti,ab (270)</p> <p>88. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1124)</p> <p>89. az?thiop*:ti,ab (1703)</p> <p>90. MeSH descriptor: [6-Mercaptopurine] explode all trees (1268)</p> <p>91. mercaptopurine:ti,ab (337)</p> <p>92. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2981)</p> <p>93. meth?otrexat*:ti,ab (3)</p> <p>94. metot?rexate:ti,ab (4)</p> <p>95. methohexate:ti,ab (0)</p> <p>96. amethopterin:ti,ab (2)</p> <p>97. methylaminopterin*:ti,ab (0)</p> <p>98. mtb:ti,ab (2370)</p> <p>99. MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees (1643)</p> <p>100. probiotic*:ti,ab (2741)</p> <p>101. MeSH descriptor: [Ciprofloxacin] explode all trees (947)</p> <p>102. ciprofloxacin:ti,ab (1755)</p> <p>103. MeSH descriptor: [Metronidazole] explode all trees (1862)</p> <p>104. metronidazol*:ti,ab (2997)</p> <p>105. rifaximin:ti,ab (297)</p> <p>106. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 of #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 of #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 (167288)</p> <p>107. #11 and #55 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (37)</p> |
| # de referencias identificadas | 37 | |
| # de referencias sin duplicados | 37 (véase archivo EndNote) | |

Medicamentos biológicos

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | |
|-------------------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update |
| Plataforma | Ovid |
| Fecha de búsqueda | 28/06/2017 |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>113. exp Crohn Disease/ (35172)</p> <p>114. crohn\$.tw. (40339)</p> <p>115. (regional\$ adj5 enter\$).tw. (1150)</p> <p>116. (regional adj5 ileiti\$).tw. (293)</p> <p>117. (regional adj5 colitis).tw. (182)</p> <p>118. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (194)</p> <p>119. (colitis adj5 granulomatous).tw. (432)</p> <p>120. ileocolitis.tw. (407)</p> <p>121. (terminal adj5 ileitis).tw. (414)</p> <p>122. (cleron adj5 disease).tw. (0)</p> <p>123. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (49372)</p> <p>124. (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor\$).tw. (0)</p> <p>125. (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (772)</p> <p>126. (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (5876)</p> <p>127. exp Immunosuppressive Agents/ (292319)</p> <p>128. immunosuppress\$.tw. (127557)</p> <p>129. (immun\$ adj5 supress\$).tw. (40)</p> <p>130. immunodepressant.tw. (136)</p> <p>131. exp Biological Therapy/ (407582)</p> <p>132. (biologic\$ adj5 therap\$).tw. (14333)</p> <p>133. biotherap\$.tw. (2564)</p> <p>134. (biologic\$ adj5 response adj5 modifier\$).tw. (2376)</p> <p>135. (brm adj5 therap\$).tw. (65)</p> <p>136. immunotherap\$.tw. (62645)</p> <p>137. (immun\$ adj5 therap\$).tw. (63325)</p> <p>138. (immun\$ adj5 treatment).tw. (47952)</p> <p>139. exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (37036)</p> <p>140. exp Antibodies, Monoclonal/ (210243)</p> <p>141. antibod\$.tw. (788906)</p> <p>142. vedolizumab.tw. (310)</p> <p>143. exp Ustekinumab/ (568)</p> <p>144. ustekinumab.tw. (948)</p> <p>145. exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25144)</p> <p>146. immunoglobulin\$.tw. (140889)</p> <p>147. (fab adj5 fragment\$).tw. (6473)</p> <p>148. exp Certolizumab Pegol/ (457)</p> <p>149. certolizumab.tw. (762)</p> <p>150. exp Infliximab/ (8873)</p> <p>151. infliximab.tw. (10182)</p> <p>152. exp Adalimumab/ (4071)</p> <p>153. adalimumab.tw. (5024)</p> <p>154. Crohn Disease/ or Adalimumab/ or Biosimilar Pharmaceuticals/ or Biological Products/ or abp-501.mp. (58223)</p> <p>155. Biosimilar Pharmaceuticals/ or Antibodies, Monoclonal/ or ct-p13.mp. or Infliximab/ (182962)</p> <p>156. 40 or 41 or 42 or 43 (236345)</p> <p>157. exp Biosimilar Pharmaceuticals/ (895)</p> <p>158. biosimilar\$.tw. (1889)</p> <p>159. 45 or 46 (1976)</p> <p>160. 44 and 47 (1159)</p> <p>161. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 48 (1644661)</p> <p>162. 11 and 49 (11203)</p> <p>163. limit 50 to ("reviews (best balance of sensitivity and specificity)" and last 5 years) (969)</p> |
| # de referencias identificadas | 969 |
| # de referencias sin duplicados | 913 (véase archivo EndNote) |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|--|--|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 28/06/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>117. 'crohn disease'/exp (74811) 118. 'colon crohn disease'/exp (1830) 119. crohn*:ab,ti (62562) 120. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1371) 121. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 122. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 123. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (191) 124. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 125. ileocolitis:ab,ti (562) 126. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (540) 127. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 128. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (84213) 129. 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (67178) 130. (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (5067) 131. (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2535) 132. (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (3165) 133. 'immunosuppressive agent'/exp (830811) 134. immunosuppress*:ab,ti (176239) 135. (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (155) 136. immunodepressant:ab,ti (215) 137. 'biological therapy'/exp (1401311) 138. (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (22249) 139. biotherap*:ab,ti (3617) 140. (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2772) 141. (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (111) 142. 'immunotherapy'/exp (164044) 143. immunotherap*:ab,ti (86340) 144. (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (88930) 145. (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (66616)</p> | <p>146. 'monoclonal antibody'/exp (441198) 147. antibod*:ab,ti (945991) 148. 'vedolizumab'/exp (1247) 149. vedolizumab:ab,ti (666) 150. 'ustekinumab'/exp (3513) 151. ustekinumab:ab,ti (1841) 152. 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7979) 153. immunoglobulin*:ab,ti (166007) 154. (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (7069) 155. 'certolizumab pegol'/exp (4353) 156. certolizumab:ab,ti (2059) 157. 'infliximab'/exp (39304) 158. infliximab:ab,ti (18947) 159. 'adalimumab'/exp (23391) 160. adalimumab:ab,ti (11714) 161. 'abp-501' (34) 162. 'ct-p13' (197) 163. #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 (46994) 164. 'biosimilar agent'/exp (2220) 165. biosimilar*:ab,ti (3444) 166. #48 OR #49 (3928) 167. #47 AND #50 (835) 168. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #50 OR #51 (3085383) 169. #12 AND #52 (32841) 170. #53 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2012-2017]/py AND [embase]/lim (468)</p> |
| # de referencias identificadas | 468 | |
| # de referencias sin duplicados | 373 (véase archivo EndNote) | |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | | |
|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick | |
| Plataforma | Wiley | |
| Fecha de búsqueda | 28/06/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees (1134) 2. crohn*:ab,ti (2347) 3. (regional* near/5 enter*):ab,ti (12) 4. (regional near/5 ileiti*):ab,ti (2) 5. (regional near/5 colitis):ab,ti (2) 6. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti (0) 7. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti (8) 8. ileocolitis:ab,ti (24) 9. (terminal near/5 ileitis):ab,ti (1) 10. (cleron near/5 disease):ab,ti (0) 11. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (2450) 12. (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (102) 13. (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (36) 14. (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (205) 15. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (4965) 16. Immunosuppressive Agents (6506) 17. (immun* near/5 supress*):ti,ab (3) 18. immunodepressant:ti,ab (5) 19. MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (12375) 20. (biologic* near/5 therap*):ti,ab (859) 21. biotherap*:ti, (89) 22. (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (160) 23. (brm near/5 therap*):ti,ab (7) 24. immunotherap*:ti,ab (5019) 25. (immun* near/5 therap*):ti,ab (7933) 26. (immun* near/5 treatment):ti,ab (3602) 27. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (3389) 28. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (6991) 29. antibod*:ti,ab (18526) 30. vedolizumab:ti,ab (104) 31. MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees (56) 32. ustekinumab:ti,ab (247) 33. MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (669) 34. immunoglobulin*:ti,ab (4113) 35. (fab near/5 fragment*):ti,ab (65) 36. MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees (70) 37. certolizumab:ti,ab (282) 38. MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees (465) 39. infliximab:ti,ab (1229) 40. MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees (285) 41. adalimumab:ti,ab (1189) 42. abp-501:ti,ab (7) 43. ct-p13:ti,ab (31) 44. #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 (2205) 45. MeSH descriptor: [Biosimilar Pharmaceuticals] explode all trees (33) 46. biosimilar*:ab,ti (273) 47. #45 or #46 (276) 48. #44 and #47 (84) 49. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 of #37 or #38 or #39 or 40 or #41 or #48 (163231) 50. #11 and #49 Publication, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (105) | |
| # de referencias identificadas | 63 | |
| # de referencias sin duplicados | 52 (véase archivo EndNote) | |

Enfermedad perianal

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | |
|-------------------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update |
| Plataforma | Ovid |
| Fecha de búsqueda | 15/08/2017 |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin límite |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 164. exp Crohn Disease/ (35805) 165. crohn\$.tw. (40988) 166. (regional\$ adj5 enter\$).tw. (1167) 167. (regional adj5 ileiti\$).tw. (295) 168. (regional adj5 colitis).tw. (182) 169. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (196) 170. (colitis adj5 granulomatous).tw. (442) 171. ileocolitis.tw. (416) 172. (terminal adj5 ileitis).tw. (416) 173. (cleron adj5 disease).tw. (0) 174. or/1-10 (50174) 175. perianal.tw. (6225) 176. 11 and 12 (1534) 177. limit 13 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" |
| # de referencias identificadas | 320 |
| # de referencias sin duplicados | 307 (véase archivo EndNote) |

| Reporte de búsqueda electrónica #2 | |
|-------------------------------------|---|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | EMBASE |
| Plataforma | EMBASE.com |
| Fecha de búsqueda | 16/08/2017 |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin límite |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Ninguno |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 171. 'crohn disease'/exp (75362) 172. 'colon crohn disease'/exp (1841) 173. crohn*:ab,ti (63024) 174. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1373) 175. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 176. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 177. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (194) 178. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 179. ileocolitis:ab,ti (563) 180. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (543) 181. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 182. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (84850) 183. perianal:ab,ti (9455) 184. #12 AND #13 AND [(cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2017]/py (62) |
| # de referencias identificadas | 62 |
| # de referencias sin duplicados | 37 (véase archivo EndNote) |

| Reporte de búsqueda electrónica #3 | | |
|-------------------------------------|--|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick | |
| Plataforma | Wiley | |
| Fecha de búsqueda | 16/08/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 108. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees 1144 109. crohn*:ab,ti 2368 110. (regional* near/5 enter*):ab,ti 12 111. (regional near/5 ileiti*):ab,ti 2 112. (regional near/5 colitis):ab,ti 2 113. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti 0 114. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti 0 115. ileocolitis:ab,ti 24 116. (terminal near/5 ileitis):ab,ti 1 117. (cleron near/5 disease):ab,ti 0 118. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 2471 119. perianal:ti,ab 398 120. #11 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments 3 | |
| # de referencias identificadas | 3 | |
| # de referencias sin duplicados | 3 (véase archivo EndNote) | |

Tratamiento quirúrgico y endoscópico

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | | |
|-------------------------------------|--|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update | |
| Plataforma | Ovid | |
| Fecha de búsqueda | 06/06/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 178. exp Crohn Disease/ (35172) 179. crohn\$.tw. (40339) 180. (regional\$ adj5 enter\$).tw. (1150) 181. (regional adj5 ileiti\$).tw. (293) 182. (regional adj5 colitis).tw. (182) 183. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (194) 184. (colitis adj5 granulomatous).tw. (432) 185. ileocolitis.tw. (407) 186. (terminal adj5 ileitis).tw. (414) 187. (cleron adj5 disease).tw. (0) 188. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (49372) 189. exp General Surgery/ (128) 190. surg\$.tw. (182708) 191. (operative adj5 intervention).tw. (644) 192. (operative adj5 repair).tw. (273) 193. (operative adj5 treatment).tw. (2017) 194. resection.tw. (28549) 195. exp Drainage/ (23) 196. (drainage adj5 percutaneous).tw. (770) 197. exp Laparoscopy/ (63) 198. (laparoscop\$ adj5 surg\$).tw. (4544) 199. strictureplasty.tw. (30) 200. bypass.tw. (9612) 201. exp Dilatation/ (1) 202. dilat\$.tw. (11489) 203. exp Anastomosis, Surgical/ (41) 204. anastomo\$.tw. (6062) 205. exp Endoscopy/ (213) 206. (endoscop\$ adj5 surgical).tw. (1072) 207. (endoscop\$ adj5 interventional).tw. (143) 208. fistulotomy.tw. (39) 209. or/12-31 (207914) 210. 11 and 32 (965) 211. limit 33 to "reviews (best balance of sensitivity and specificity)" (129) | |
| # de referencias identificadas | 129 | |
| # de referencias sin duplicados | 123 (véase archivo EndNote) | |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 07/07/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2012-2017 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>185. 'crohn disease'/exp (74942) 186. 'colon crohn disease'/exp (1831) 187. crohn*:ab,ti (62691) 188. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1372) 189. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 190. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 191. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (192) 192. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 193. ileocolitis:ab,ti (563) 194. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (541) 195. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 196. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (4384) 197. 'surgery'/exp (4189568) 198. surg*:ab,ti (2160909) 199. (operative NEAR/5 intervention):ab,ti (7362) 200. (operative NEAR/5 repair):ab,ti (3653) 201. (operative NEAR/5 treatment):ab,ti (23505) 202. resection:ab,ti (330309) 203. 'percutaneous drainage'/exp (6191)</p> | <p>204. (drainage NEAR/5 percutaneous):ab,ti (9303) 205. 'laparoscopy'/exp (130180) 206. (laparoscop* NEAR/5 surg*):ab,ti (49130) 207. strictureplasty:ab,ti (330) 208. bypass:ab,ti (151156) 209. 'dilatation'/exp (14473) 210. dilat*:ab,ti (180987) 211. 'anastomosis'/exp (159915) 212. anastomo*:ab,ti (101621) 213. 'endoscopic therapy'/exp (13188) 214. (endoscop* NEAR/5 surgical):ab,ti (11591) 215. (endoscop* NEAR/5 interventional):ab,ti (1374) 216. fistulotomy:ab,ti (720) 217. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 (4985128) 218. #12 AND #33 (25329) 219. #34 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (565)</p> |
| # de referencias identificadas | 565 | |
| # de referencias sin duplicados | 550 (véase archivo EndNote) | |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | | |
|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva | |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick | |
| Plataforma | Wiley | |
| Fecha de búsqueda | 07/07/2017 | |
| Fecha de actualización (autoalerta) | Indefinida | |
| Rango de fecha de búsqueda | Sin restricción | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Ninguno | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | 121. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees (1134) 122. crohn*:ab,ti (2347) 123. (regional* near/5 enter*):ab,ti (12) 124. (regional near/5 ileiti*):ab,ti (2) 125. (regional near/5 colitis):ab,ti (2) 126. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti (0) 127. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti (8) 128. ileocolitis:ab,ti (24) 129. (terminal near/5 ileitis):ab,ti (1) 130. (cleron near/5 disease):ab,ti (0) 131. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (2450) 132. MeSH descriptor: [General Surgery] explode all trees (365) 133. surg*:ti,ab (116447) 134. (operative near/5 intervention):ab,ti (271) 135. (operative near/5 repair):ab,ti (148) 136. (operative near/5 treatment):ab,ti (1317) 137. resection:ti,ab (10916) 138. MeSH descriptor: [Drainage] explode all trees (2735) 139. (drainage near/5 percutaneous):ab,ti (202) | 140. MeSH descriptor: [Laparoscopy] explode all trees (6088) 141. (laparoscop* near/5 surg*):ab,ti (5454) 142. strictureplasty:ab,ti (6) 143. bypass:ab,ti (12893) 144. MeSH descriptor: [Dilatation] explode all trees (406) 145. dilat*:ab,ti (7654) 146. MeSH descriptor: [Anastomosis, Surgical] explode all trees (2378) 147. anastomo*:ab,ti (2680) 148. MeSH descriptor: [Endoscopy] explode all trees (17762) 149. (endoscop* near/5 surgical):ab,ti (398) 150. (endoscop* near/5 interventional):ab,ti (40) 151. fistulotomy:ab,ti (49) 152. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 144793 153. #11 and #32 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (43) |
| # de referencias identificadas | 43 | |
| # de referencias sin duplicados | 43 (véase archivo EndNote) | |

ANEXO 4. PERFILES DE EVIDENCIA

Pregunta 1 ¿Cuáles son los factores que permiten predecir recaídas en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

Proteína C-reactiva

Bibliografía: Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. Gut. 2008;57(10):1386-92. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY, et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(7):551-7. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(3):340-5.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Certainty assessment | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|--|--------------------------|----------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------------------|--------|------------------------------------|--|------------------|-------------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Proteína C-reactiva | no uso | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Riesgo de recaída (evaluado con: riesgo de recaída, sin otra especificación) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^b | Ninguno | -29 | -50 | HR 1,5 (1,1 a 1,9) ^c | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída, punto de corte 20 mg/L (evaluado con: riesgo de recaída, sin otra especificación) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^d | Ninguno | -71 ^e | | RR 10,5 (2,3 a 48,1) | 11 menos por 1000 (de 2 menos a 48 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída - punto de corte 9 mg/L (evaluado con: riesgo de recaída, sin otra especificación) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^f | Ninguno | -53 | | RR 9,1 (0,5 a 53,3) | 9 menos por 1000 (de 1 menos a 53 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

HR: Razón de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Alto riesgo de sesgo de selección y confusión.
- Bajo tamaño de la muestra; el intervalo de confianza cruza por 1,25.
- Resultados de análisis multivariado.
- Amplio intervalo de confianza.
- Total de pacientes del estudio; no discriminado por valores o por recaída.
- Bajo tamaño de la muestra. El intervalo de confianza cruza por 0,75 y 1,25.

Velocidad de eritrosedimentación

Bibliografía: Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY, et al. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):551-7.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------------|--|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Velocidad de eritrosedimentación | | | Relativo (IC 95%) |
| Recaida (seguimiento: rango 12 a 18 meses; evaluado con: CDAI >150) | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | -71 | HR 1,3 (1,0 a 1,7) ^c | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA |

IC: intervalo de confianza; HR: razón de riesgos instantáneos.

Explicaciones

- Alto riesgo de selección y confusión.
- Bajo tamaño de la muestra. El intervalo de confianza cruza por valor nulo y 1,25.
- Análisis bivariado.

ASCA

Bibliografía: Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut.* 2008;57(10):1386-92.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------|--------------------------|--|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | ASCA | | | Relativo (IC 95%) |
| Recaida (seguimiento: 1 año; evaluado con: CDAI) | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | -71 | HR 1,20 (0,54 a 2,50) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 3 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA |

IC: intervalo de confianza; HR: razón de riesgos instantáneos.

Explicaciones

- Alto riesgo de sesgo de selección y confusión.
- Bajo tamaño de la muestra. El intervalo de confianza cruza por 0,75 y 1,25.

Calprotectina fecal

Bibliografía: Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(10):1894-9.

| | | | |
|---------------|--------------------------|--------------|-----|
| Sensibilidad | 0,75 (IC 95%: 0,64-0,84) | Prevalencias | 30% |
| Especificidad | 0,71 (IC 95%: 0,64-0,76) | | |

| Resultado | Nº de estudios (Nº de pacientes) | Diseño de estudio | Factors that may decrease certainty of evidence | | | | Effect per 1.000 patients tested | Test accuracy CoE | |
|--|--|--|---|---------------------|------------------------|-------------|----------------------------------|-------------------|----------------------|
| | | | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | Inconsistencia | Imprecisión | | | Sesgo de publicación |
| Verdaderos positivos (pacientes con) | 6 estudios 672 pacientes ^c | Estudios de tipo cohorte y casos y controles | No es serio | Serio ^a | Muy serio ^b | No es serio | Ninguno | 0 (0 a 0) | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos negativos (pacientes incorrectamente clasificados de no tener) | | | | | | | | 0 (0 a 0) | |
| Verdaderos negativos (pacientes sin) | 6 estudios 672 pacientes ^c | Estudios de tipo cohorte y casos y controles | No es serio | Serio ^a | Muy serio ^b | No es serio | Ninguno | 710 (640 a 760) | ⊕○○○ MUY BAJA |
| Falsos positivos (pacientes clasificados incorrectamente como) | | | | | | | | 290 (240 a 360) | |

Explicaciones

- a. Dos estudios incluyeron una población menor de 18 años y pacientes con colitis ulcerativa (enfermedad inflamatoria intestinal).
 b. alta heterogeneidad entre los estudios. I² = 57,5 para análisis agrupado - sensibilidad y 70% para análisis agrupado - especificidad. Amplia área de predicción.
 c. 672 con enfermedad inflamatoria, 354 con enfermedad de Crohn.

Niveles séricos de infliximab

Bibliografía: Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):619-25.

| Certainty assessment | | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | | |
|---|---------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|-------------|-----------------------|---|---|--------------------------|--|------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Niveles séricos de infliximab <2 microgramos/mL | Niveles séricos de infliximab >2 microgramos/mL | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Niveles de infliximab y remisión (seguimiento: rango 8 a 54 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Estudios observacionales ^b | Serío ^{c,d} | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | e | e | - | SMD 0,7 SD más alto (0,3 más alto a 1,1 más alto) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión de la enfermedad (seguimiento: rango 8 a 54 semanas; evaluado con: remisión clínica, sin otra especificación) ^f | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales | Serío ^d | Serío ^g | Serío ^h | No es serio | Ninguno | e | e | RR 3,04 (1,42 a 6,51) | 3 menos por 1000 (de 1 menos a 7 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión endoscópica (seguimiento: rango 8 a 68 semanas; evaluado con: remisión endoscópica, sin otra especificación) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | Serío ^d | Serío ⁱ | Serío ^h | No es serio | Ninguno | e | e | RR 3,0 (1,4 a 6,5) | 3 menos por 1000 (de 1 menos a 7 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; SMD: diferencia media estandarizada.

Explicaciones

- Medidos con ELISA o inmunoensayo.
- Incluye resultados de 3 ensayos clínicos.
- Los ensayos clínicos fueron evaluados con escala para estudios de cohorte.
- Alto riesgo de sesgo de confusión y medición de los desenlaces (ítems 4 y 5 de escala Newcastle Otawa).
- No reportado.
- Tiempo de medición de los niveles.
- Alta heterogeneidad entre los estudios. I² = 88%.
- El análisis agrupado incluyó a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sin otra especificación, y pacientes con colitis ulcerativa.
- Información no brindada por los autores de la revisión.

Resonancia magnética nuclear para remisión profunda

Bibliografía: Thomassin L, Armengol-Debeir L, Charpentier C, Bridoux V, Koning E, Savoye G, et al. Magnetic resonance imaging may predict deep remission in patients with perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(23):4285-92.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Nº de pacientes | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------|----------------------------|------------------------------|---|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | | Otras consideraciones | Resonancia magnética nuclear | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Remisión clínica (evaluado con: remisión clínica) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^b | Ninguno | 11/26 (42,3%) ^c | 16/23 (69,6%) | OR 4,70 (1,21 a 49,00) ^d | 219 más por 1000 (de 39 más a 295 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión profunda (evaluado con: ausencia de úlceras en canal anal y cicatrización de la mucosa) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Serío ^b | Ninguno | 10/26 (38,5%) ^c | 15/23 (65,2%) | OR 4,60 (1,03 a 20,50) | 244 más por 1000 (de 7 más a 322 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- a. Alto riesgo de sesgo de confusión y sospecha de sesgo de selección.
- b. Bajo tamaño de la muestra. El intervalo de confianza cruza por 1,25.
- c. Hallazgo: ausencia de compromiso rectal.
- d. Resultado de análisis multivariado.

Cicatrización de la mucosa

Bibliografía: Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):317-33.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--|-----------------|-----------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cicatrización endoscópica de la mucosa | | | No cicatrización | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 50 semanas a 4 años; evaluado con: remisión clínica) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 181/260 (69,6%) | 123/285 (43,2%) | OR 2,70 (1,82 a 3,99) | 241 más por 1000 (de 149 más a 320 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Persistencia de la mejoría a largo plazo (seguimiento: rango 50 a 4 años; evaluado con: persistencia de la mejoría) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Estudios observacionales | No es serio | No es serio | Serío ^b | Serío ^c | Ninguno | 29/37 (78,4%) | 23/128 (18,0%) | OR 14,30 (5,57 a 36,74) | 578 más por 1000 (de 370 más a 710 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Incluye RCT con alto riesgo de sesgo.
- Inclusión de población pediátrica en este análisis.
- Amplio intervalo de confianza.

Pregunta 2. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para inducir la remisión en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

Probióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Bibliografía: Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;20(1):21-35.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|-----------------------|--|---------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Probióticos solos o con tratamiento habitual | Placebo más tratamiento habitual | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Inducir remisión (probiótico en adición al tratamiento habitual) (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI <150 o menos de 100 puntos con respecto al valor basal) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 29/40 (72,5%) | 27/34 (79,4%) | RR 0,89 (0,70 a 1,13) | 87 menos por 1000 (de 103 más a 238 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Inducir remisión (probiótico versus placebo) (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI <150 o menos de 100 puntos con respecto al valor basal) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 29/40 (72,5%) | 27/34 (79,4%) | RR 0,89 (0,70 a 1,13) | 87 menos por 1000 (de 103 más a 238 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- AMSTAR 8/11.
- Estudios con puntaje Jaded de 3 o más.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- I2 >40%.

Antibióticos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Bibliografía: Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16(2):58-66.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|----------------|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|--|--|--------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Antibióticos | Placebo | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| 15 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serio | No es serio | Serío ^d | Ninguno | 416/823 (50,5%) | 219/584 (37,5%) | RR 1,33 (1,17 a 1,51) ^e | 124 más por 1000 (de 64 más a 191 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

Mejoría clínica o remisión (seguimiento: rango 3 meses a 6 meses; evaluado con: CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o reducción >50% en el número de las fistulas por al menos 4 semanas)

IC: intervalo de confianza RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Los antibióticos utilizados fueron ciprofloxacina, claritromicina, claritromicina, metronidazol, rifaximina y ornidazol. AMSTAR 7/11.
- Se incluyeron pacientes con enfermedad fistulizante. CDAI >200 o PCDAI ≥5 o enfermedad de Crohn posquirúrgica. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores).
- Evaluated con escala de Jadad. Limitaciones en la generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
- IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- Cuando se trató de ciprofloxacina: RR: 1,29; IC 95%: 1,02-1,63; rifaximina: RR: 1,28; IC 95%: 1,02-1,62; nitroimidazoles: RR: 1,55; IC 95%: 1,12-2,15.

Azatioprina o 6-mercaptopurina para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(10):CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5>.

| Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | | Importancia | | |
|--|--------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------|-----------------------|---|------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia de evidencia indirecta | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina o 6-mercaptopurina | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Remisión (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos o HBI <3) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Serío ^c | Ninguno | 95/197 (48,2%) | 68/183 (37,2%) | RR 1,23 (0,97-1,55) | 85 más por 1000 (de 11 menos a 204 más) | ⊕⊕⊕⊕ BAJA | CRÍTICO |
| Remisión o mejoría (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos o HBI <3) | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Ensayos aleatorios | Serío ^d | No es serío | No es serío | Serío ^c | Ninguno | 133/261 (51,0%) | 80/245 (32,7%) | RR 1,53 (1,05 a 2,22) | 173 más por 1000 (de 16 más a 398 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Disminución de la dosis de esteroides (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con: prednisona, dosis <10 mg/d) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{e,e} | Ninguno | 47/173 (64,4%) | 32/70 (45,7%) | RR 1,34 (1,02 a 1,77) | 155 más por 1000 (de 9 más a 352 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con: Fiebre, rash, artritis o leucopenia o pancreatitis o náuseas) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{e,e} | Ninguno | 28/266 (10,5%) | 13/244 (5,3%) | RR 1,70 (0,94 a 3,08) | 37 más por 1000 (de 3 menos a 111 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mejoría o cierre de la fistula (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con: cierre de la lesión o disminución de la descarga) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{e,e} | Ninguno | 6/11 (54,5%) | 2/7 (28,6%) | RR 2,00 (0,67 a 5,93) | 286 más por 1000 (de 94 menos a 1000 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con: artritis o leucopenia o pancreatitis) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{e,e} | Ninguno | 15/111 (13,5%) | 4/105 (3,8%) | RR 2,57 (0,92 a 7,13) | 60 más por 1000 (de 3 menos a 234 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Se trata d población adulta con enfermedad activa definida como CDAI > 150 puntos o HBI > 7 o síntomas moderados o graves al ingreso del estudio. AMSTAR 10/11.

b. Riesgo de sesgo poco claro para los dominios generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Algunas limitaciones en el enmascaramiento.

c. IC pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25.

d. I2 > 40%.

e. IC muy amplio. Tamaño de muestra no óptimo.

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(10):CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina o 6-mercaptopurina | Metotrexato | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Remisión libre del uso de esteroides (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serío | No es serío | Serío ^b | Ninguno | 41/75 (54,7%) | 34/68 (50,0%) | RR 1,13 (0,85 a 1,49) | 65 más por 1000 (de 75 menos a 245 más) | ⊕⊕⊕ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro por eventos adversos serios (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serío | No es serío | Muy serío ^{b,c} | Ninguno | 4/43 (9,3%) | 5/42 (11,9%) | RR 0,78 (0,23 a 2,71) | 26 menos por 1000 (de 92 menos a 204 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Riesgo de sesgo poco claro para los dominios generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Algunas limitaciones en el enmascaramiento.
- IC pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25.
- Tamaño de muestra no óptimo.

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(10):CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina o 6-mercaptopurina | 5-aminosalicilatos o sulfasalazina | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Inducción de la remisión libre de esteroides (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | Serío ^b | No es serío | Muy serío ^c | Ninguno | 36/75 (48,0%) | 29/81 (35,8%) | RR 1,24 (0,80 a 1,91) | 86 más por 1000 (de 72 menos a 326 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serío | No es serío | Muy serío ^c | Ninguno | 7/75 (9,3%) | 8/81 (9,9%) | RR 0,98 (0,38 a 2,54) | 2 menos por 1000 (de 61 menos a 152 más) | ⊕⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Riesgo de sesgo poco claro para los dominios generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Algunas limitaciones en el enmascaramiento.
- I2 > 40%.
- IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75. Tamaño de muestra no óptimo.

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(10):CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5>.

| № de estudios | Diseño de estudio | Evaluación de la calidad | | | | № de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|--|--------------------|--------------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------------|--|--------------|-------------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina | Infliximab | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Inducir la remisión (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos o HBI <3) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 54/170 (31,8%) | 81/169 (47,9%) | RR 0,66 (0,51 a 0,87) | 163 menos por 1000 (de 62 menos a 235 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Remisión libre de esteroide (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos o HBI <3 sin el uso de esteroide) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 51/170 (30,0%) | 75/169 (44,4%) | RR 0,68 (0,51 a 0,90) | 142 menos por 1000 (de 44 menos a 217 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Mucosa sana (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: ausencia de úlceras) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 18/115 (15,7%) | 28/99 (28,3%) | RR 0,55 (0,33 a 0,94) | 127 menos por 1000 (de 17 menos a 189 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: artritis o leucopenia o pancreatitis) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 42/161 (26,1%) | 29/163 (17,8%) | RR 1,47 (0,96 a 2,23) | 84 más por 1000 (de 7 menos a 219 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Sesgo poco claro en generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
- b. IC amplio, tamaño de muestra no óptimo.
- c. IC amplio, pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25.

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(10):CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5>.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|---------------------------------|---|--------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatiopina más infliximab | Infliximab | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Inducción de la remisión (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos o HBI <3) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{a,b} | Ninguno | 102/169 (60,4%) | 81/169 (47,9%) | RR 1,26 (1,03 a 1,54) | 125 más por 1000 (de 14 más a 259 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Remisión libre de esteroide (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: CDAI <150 puntos o HBI <3 sin el uso de esteroide) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{a,b} | Ninguno | 116/194 (59,8%) | 91/189 (48,1%) | RR 1,23 (1,02 a 1,47) | 111 más por 1000 (de 10 más a 226 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Mucosa sana (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: ausencia de úlceras) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{a,b} | Ninguno | 47/111 (42,3%) | 28/99 (28,3%) | RR 1,50 (1,02 a 2,19) | 141 más por 1000 (de 6 más a 337 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con: artritis o leucopenia o pancreatitis) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{a,b} | Ninguno | 37/179 (20,7%) | 29/163 (17,8%) | RR 1,16 (0,75 a 1,80) | 28 más por 1000 (de 44 menos a 142 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.

b. Tamaño de muestra no óptimo.

5-aminosalicilatos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: sulfasalazina comparada con placebo para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn ^a

Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicilates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(7):CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Sulfasalazina | Placebo | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Inducción de la remisión o mejoría (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas; evaluado con: CDAI <150 o respuesta terapéutica (VHI disminución >=25%) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^c | No es serio | Serio ^d | Ninguno | 63/141 (44,7%) | 43/148 (29,1%) | RR 1,52 (0,95 a 2,43) | 151 más por 1000 (de 15 menos a 415 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Inducción de la remisión (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 55/128 (43,0%) | 42/135 (31,1%) | RR 1,38 (1,01 a 1,90) | 118 más por 1000 (de 3 más a 280 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 0/74 (0,0%) | 1/77 (1,3%) | RR 0,35 (0,01 a 8,38) | 8 menos por 1000 (de 13 menos a 96 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | ensayos aleatorios | serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 10/141 (7,1%) | 9/148 (6,1%) | RR 1,00 (0,26 a 8,83) | 0 menos por 1000 (de 45 menos a 476 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada. AMSTAR 10/11.

b. Algunas limitaciones en los dominios; datos incompletos; reporte selectivo y enmascaramiento.

c. I2 > 40%.

d. IC amplio, pasa por punto crítico de 1,25 y/o 0,75.

e. Tamaño de muestra no óptimo.

Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicilates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(7):CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2>.

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Número de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|------------------|-----------------------|--|---------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Sulfasalazina | Corticosteroides | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Inducir la remisión (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 55/128 (43,0%) | 79/132 (59,8%) | RR 0,68 (0,51 a 0,91) | 192 menos por 1000 (de 54 menos a 293 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : acné, equimosis, facies en luna llena, patología psiquiátrica, dispepsia e hipertensión) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 107/4 (13,5%) | 27/85 (31,8%) | RR 0,43 (0,22 a 0,82) | 181 menos por 1000 (de 57 menos a 248 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos muy serios (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : acné, equimosis, facies en luna llena, patología psiquiátrica, dispepsia e hipertensión) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 9/128 (7,0%) | 14/132 (10,6%) | RR 0,72 (0,33 a 1,59) | 30 menos por 1000 (de 63 más a 71 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Algunas limitaciones en los dominios, datos incompletos, reporte selectivo y enmascaramiento.
- b. IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 o/y 0,75.
- c. IC amplio, tamaño de muestra no óptimo.

Pregunta: sulfasalazina comparada con sulfasalazina más esteroides para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicilates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(7):CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2>.

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Número de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------------|------------------------------|-----------------------|---|---------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Sulfasalazina | Sulfasalazina más esteroides | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Inducción de la remisión (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 27/54 (50,0%) | 44/56 (78,6%) | RR 0,64 (0,47 a 0,86) | 283 menos por 1000 (de 110 menos a 416 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : acné, equimosis, facies en luna llena, patología psiquiátrica, dispepsia e hipertensión) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 1/54 (1,9%) | 2/56 (3,6%) | RR 0,52 (0,05 a 5,55) | 17 menos por 1000 (de 34 menos a 162 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Algunas limitaciones en enmascaramiento, reporte selectivo y datos incompletos.
- b. IC amplio, tamaño de muestra no óptimo. IC pasa por puntos críticos 1,25 y/o 0,75.

Pregunta: mesalazina comparada con sulfasalazina con o sin esteroides para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(7):CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------------|------------------------------------|---------------------------------|--|------------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Mesalazina | Sulfasalazina con o sin esteroides | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Inducción de la remisión o mejoría clínica (evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 33/39 (84,6%) | 34/41 (82,9%) | RR 1,02 (0,84 a 1,24) | 17 más por 1000 (de 133 menos a 199 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 3/39 (7,7%) | 10/41 (24,4%) | RR 0,35 (0,11 a 1,09) | 159 menos por 1000 (de 22 más a 217 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Algunas limitaciones en enmascaramiento, datos incompletos y reporte selectivo.

b. Tamaño de muestra no óptimo. IC pasa por puntos críticos 0,75 y/o 1,25.

Metotrexato para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: metotrexato comparado con placebo para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria ^a

Bibliografía: MacDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(8):CD003459. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.pub4>.^b

| Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | | |
|---|--------------------|--------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-------------|----------------|-------------------|----------------------------------|--|------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Otras consideraciones | Metotrexato | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | | |
| Falla en alcanzar la remisión (seguimiento: media 16 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^c | Muy serio ^d | No es serio | Muy serio ^e | Ninguno | 78/135 (57,8%) | 54/91 (59,3%) | RR 1,02 (0,60 a 1,73) | 12 más por 1000 (de 237 menos a 433 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: media 16 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^c | No es serio | No es serio | Muy serio ^e | Ninguno | 20/135 (14,8%) | 1/91 (1,1%) | RR 6,97 (1,61 a 30,10) | 66 más por 1000 (de 7 más a 320 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- AMSTAR 8/11.
- Se trata de pacientes con enfermedad activa (CDAI >150) en presencia o en ausencia de esteroides.
- Algunas limitaciones en generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Serías limitaciones en el enmascaramiento.
- I2 >40%.
- IC amplio, pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25. Tamaño de muestra no óptimo.

Budesonida para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: budesonida comparada con placebo para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhardt AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6):CD000296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000296.pub4>.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Evaluación de la calidad | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|-------------|-----------------------|-----------------------------|--|--|-----------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Budesonida | Placebo | Relativo (IC 95%) | | |
| Inducción de la remisión, dosis de 9 mg (seguimiento: mediana 8 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serio ^b | Serio ^c | Ninguno | 115/246 (46,7%) | 29/133 (21,8%) ^d | RR 1,93 (1,37 a 2,73) ^d | 203 más por 1000 (de 81 más a 377 más) | ⊕⊕⊕ BAJA | CRÍTICO |
| Mejoría clínica, dosis de 9 mg (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: disminución en CDAI >100 o total <150) | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serio ^b | Serio ^c | Ninguno | 108/185 (58,4%) | 22/67 (32,8%) | RR 1,46 (1,03 a 2,07) ^e | 151 más por 1000 (de 10 más a 351 más) | ⊕⊕⊕ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro por eventos adversos serios (seguimiento: media 8 semanas) | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serio ^b | Muy serio ^{e,f} | Ninguno | 18/246 (7,3%) | 7/133 (5,3%) ^g | RR 1,14 (0,46 a 2,79) ^g | 7 más por 1000 (de 28 menos a 94 más) | ⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Pacientes con enfermedad de Crohn activa CDAI > 150. Pacientes con enfermedad en colon, ileon o ambos. AMSTAR 10/11.
- El metaanálisis permitió población pediátrica.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- RR de 2,25 (1,35-3,76), cuando se trató de 15 mg.
- RR de 2,34 (0,83-6,63), cuando se trató de 15 mg.
- IC amplio, pasa por puntos críticos 1,25 y/o 0,75.
- RR de 1,55 (0,45-5,34), cuando se trató de 15 mg.

Pregunta: budesonida comparada con mesalamina para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.

Bibliografía: Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EJ, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD000296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000296.pub4>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|--|--------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|-----------------|--|---|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Budesonida | Mesalamina | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Inducir remisión, dosis de 9 mg (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 58/93 (62,4%) | 35/89 (39,3%) | RR 1,59 (1,17 a 2,15) ^b | 232 más por 1000 (de 67 más a 452 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Mejoría clínica, dosis de 9 mg (seguimiento: rango 6 semanas a 16 semanas; evaluado con: reducción en CDAI >100 o total CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serío ^c | No es serio | Serío ^a | Ninguno | 180/247 (72,9%) | 150/242 (62,0%) | RR 1,18 (0,99 a 1,42) | 112 más por 1000 (de 6 menos a 260 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos, dosis de 9 mg (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 7/247 (2,8%) | 16/242 (6,6%) | RR 0,43 (0,18 a 1,03) | 38 menos por 1000 (de 2 más a 54 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Inducción de la remisión en enfermedad grave (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: CDAI >300) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serío ^c | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 30/66 (45,5%) | 24/60 (40,0%) | RR 1,55 (0,28 a 8,60) | 220 más por 1000 (de 288 menos a 1.000 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Tamaño de muestra no óptimo. IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- b. RR para las 16 semanas de 1,79 (1,28-2,50)
- c. I2 > 40%.

Pregunta: budesonida comparada con esteroides convencionales para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Bibliografía: Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(6):CD000296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000296.pub4>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|--|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------|--|---|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Budesonida | Esteroides convencionales | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Inducción de la remisión, dosis de 9 mg (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: CDAI <= 150) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serío ^a | Ninguno | 211/406 (52,0%) | 210/344 (61,0%) | RR 0,85 (0,75 a 0,97) ^b | 92 menos por 1000 (de 18 menos a 153 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos, dosis de 9 mg (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{a,c} | Ninguno | 6/259 (2,3%) | 13/263 (4,9%) | RR 0,57 (0,18 a 1,84) | 21 menos por 1000 (de 41 menos a 42 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos derivados del uso de esteroides (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas; evaluado con: acné, fascias en luna llena e hipertensión) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serío ^a | Ninguno | 156/383 (40,7%) | 203/320 (63,4%) | RR 0,64 (0,54 a 0,76) | 228 menos por 1000 (de 152 menos a 292 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Inducción de la remisión en enfermedad grave, dosis de 9 mg (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con: CDAI >300) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{a,c} | Ninguno | 11/41 (26,8%) | 13/23 (56,5%) | RR 0,52 (0,28 a 0,95) | 271 menos por 1000 (de 28 menos a 407 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. IC amplio, pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25.
- b. RR de 1,02 (0,81-1,30) para las 12 semanas.
- c. Tamaño de muestra no óptimo.

Corticoides orales o intravenosos para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: corticosteroides orales o intravenosos comparados con placebo o 5-ASA o sulfasalazina para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn ^a

Bibliografía: Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(2):CD006792. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006792.pub2>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--|---------------------------------|------------------------|--|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Corticosteroides orales o intravenosos | Placebo o 5-ASA o sulfasalazina | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Remisión: corticoides versus placebo (seguimiento: media 15 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | ^c | ^c | RR 1,99 (1,51 a 2,64) | 2 menos por 1000 (de 2 menos a 3 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Remisión: corticoides versus 5-ASA (seguimiento: media 15 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | ^d | ^d | RR 1,65 (1,33 a 2,03) | 2 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos: corticoides versus placebo (seguimiento: media 15 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^e | Ninguno | ^c | ^c | RR 4,57 (0,75 a 27,83) | 5 menos por 1000 (de 1 menos a 28 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos: corticoides versus 5-ASA (seguimiento: media 15 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,e} | Ninguno | ^f | ^f | RR 1,18 (0,61 a 2,29) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Se trata de pacientes con enfermedad activa CDAI > 150 o índice Harvey-Bradshaw. AMSTAR 8/11.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- No proporcionado por la revisión. N: 267.
- No proporcionado por la revisión. N: 322.
- IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- No proporcionado por la revisión. N: 478.

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de mesalamina, sulfasalazina, corticosteroides y budesonida para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn? ^a

Bibliografía: Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(3):461-72.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Otras consideraciones | Network [Comparación] | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|--------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|-------------|-------------------|------------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | | | Imprecisión | Relativo (IC 95%) | | |
| Inducción de la remisión (seguimiento: rango 8 semanas a 17 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | |
| 19 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Muy serio ^c | Serio ^d | Serio ^e | Ninguno | f | g | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: rango 8 semanas a 17 semanas) | | | | | | | | | | |
| 19 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^c | Serio ^d | Serio ^e | Ninguno | i | g | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- a. Población mayor de 18 años. Se excluyeron los estudios con terapia combinada o con enfermedad posquirúrgica. Enfermedad de Crohn en íleon, colon o ambos, ciego o recto. Pacientes con enfermedad activa de 150 a 400 CDAI. AMSTAR 8/11.
- b. Algunas limitaciones en la generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
- c. Rango de heterogeneidad para los metaanálisis del 10% al 100%.
- d. Se trata de un metaanálisis en red con comparaciones indirectas.
- e. Tamaño de muestra no óptimo, IC amplios.
- f. El metaanálisis en red mostró que los corticosteroides (OR: 3,86; IC 95%: 2,51-6,06), las dosis altas de budesonida > 6 mg/d (OR: 3,18; IC 95%: 2,11-4,30) y las dosis altas de mesalamina > 2,4 g/d (OR: 2,11; IC 95%: 1,39-3,31) fueron significativamente superiores al placebo en la inducción de la remisión.
- g. Información no proporcionada por la revisión.
- h. Cuando se trató de establecer cuál intervención era la mejor opción, los corticoides ocuparon el primer lugar, seguidos por la budesonida en dosis altas, la mesalamina en dosis altas y con igual probabilidad la budesonida en dosis baja y la sulfasalazina. La sulfasalazina no fue superior a placebo (OR: 1,56; IC 95%: 0,83-2,88). Las dosis altas de budesonida y corticoides fueron significativamente superiores a las dosis bajas de mesalamina, sulfasalazina y bajas dosis de budesonida. Los corticosteroides fueron superiores a las dosis altas de mesalamina (OR: 1,83; IC 95%: 1,16-2,88). Los corticoides tradicionales mostraron una efectividad similar a las dosis altas de budesonida (OR: 1,21; IC 95%: 0,84-1,76).
- i. Todas las intervenciones mostraron una frecuencia de eventos adversos y retiro de la terapia similares al placebo: Bajas dosis de mesalamina: OR: 1,74 (0,33-8,99); altas dosis de mesalamina: OR: 1,07 (0,36-3,43); sulfasalazina: OR: 0,79 (0,01-14,36); bajas dosis de budesonida: OR: 0,35 (0,03-2,45); altas dosis de budesonida: OR: 0,94 (0,36-2,81); y finalmente corticosteroides: OR: 2,19 (0,59-8,70). No obstante, los corticosteroides tuvieron un 93% y un 90% de más probabilidad de retiro por eventos adversos cuando se compararon frente a budesonida o a las altas dosis de mesalamina.

Pregunta 3. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para mantener en remisión a los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

5-aminosalicilatos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: 5-aminosalicilatos comparados con placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn^a

Bibliografía: Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(9):CD003715. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003715.pub3>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|--------------------------|-----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|---|--------------------|------------------|---------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | 5-aminosalicilatos | Placebo | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Recurrencia clínica o endoscópica (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI >150 o incremento en más de 60 puntos o índice Harvey-Bradshaw >4) | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 526/998 (52,7%) | 544/1016 (53,5%) | RR 0,98 (0,91 a 1,07) | 11 menos por 1000 (de 37 más a 48 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | | 3/293 (1,0%) | 2/283 (0,7%) | RR 1,43 (0,24 a 8,44) | 3 más por 1000 (de 5 menos a 53 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro por eventos adversos (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serío ^e | No es serio | Serío ^d | Ninguno | 127/917 (13,8%) | 119/916 (13,0%) | RR 1,11 (0,88 a 1,38) | 14 más por 1000 (de 16 menos a 49 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia clínica o endoscópica (seguimiento: media 24 meses; evaluado con: CDAI >150 o incremento en más de 60 puntos o índice Harvey-Bradshaw >4) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serío ^c | Ninguno | 54/80 (67,5%) | 55/81 (67,9%) | RR 0,99 (0,80 a 1,23) | 7 menos por 1000 (de 136 menos a 156 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Duración del tratamiento por 6 meses al menos. Pacientes con enfermedad controlada de 1 a 28 meses antes del ingreso al estudio. AMSTAR 9/11.
- Se evidencia asimetría en el *funnel plot*.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/0 0,75.
- e. 12>40%.

Azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: azatioprina o 6-mercaptopurina comparada con placebo para mantener a los pacientes con enfermedad de Crohn ^a
Bibliografía: Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|--|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina o 6-mercaptopurina | Placebo | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Mantenimiento de la remisión (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 175/244 (71,7%) | 168/288 (58,3%) | RR 1,25 (1,11 a 1,42) | 146 más por 1000 (de 64 más a 245 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 22/245 (9,0%) | 9/311 (2,9%) | RR 2,45 (1,22 a 4,90) | 42 más por 1000 (de 6 más a 113 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^d | Ninguno | 28/299 (9,4%) | 9/362 (2,5%) | RR 3,12 (1,59 a 6,09) | 53 más por 1000 (de 15 más a 127 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Disminución en la dosis de esteroide (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 13/15 (86,7%) | 8/15 (53,3%) | RR 1,59 (0,97 a 2,61) | 315 más por 1000 (de 16 menos a 859 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Pacientes en remisión durante 3 a 6 meses previo al ingreso y sin uso o con dosis mínima de esteroide. AMSTAR 9/11.
- Algunas limitaciones en el dominio enmascaramiento del participante o del personal.
- IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- Intervalo de confianza amplio, tamaño de muestra no óptimo.

Pregunta: azatioprina o 6-mercaptopurina comparada con mesalazina o sulfasalazina para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------|---|------------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina o 6-mercaptopurina | Mesalazina o sulfasalazina | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mantenimiento de la remisión (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 61/88 (69,3%) | 52/78 (66,7%) | RR 1,09 (0,88 a 1,34) | 60 más por 1000 (de 80 menos a 227 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | Serío ^c | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 18/143 (12,6%) | 10/147 (6,8%) | RR 1,86 (0,87 a 3,97) | 59 más por 1000 (de 9 menos a 202 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 16/125 (12,8%) | 0/110 (0,0%) | RR 9,37 (1,84 a 47,72) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Algunas limitaciones en el dominio enmascaramiento del participante o del personal.
- b. IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75. Tamaño de muestra no óptimo.
- c. I2 >40%.

Pregunta: azatioprina más infliximab comparados con infliximab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Bibliografía: Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------|----------------------------------|--|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina más infliximab | Infliximab | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Mantenimiento de la remisión (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 13/16 (81,3%) | 16/20 (80,0%) | RR 1,02 (0,74 a 1,40) | 16 más por 1000 (de 208 menos a 320 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 1/25 (4,0%) | 0/20 (0,0%) | RR 2,42 (0,10 a 56,46) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 1/25 (4,0%) | 0/20 (0,0%) | RR 2,42 (0,10 a 56,46) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Falencias en el enmascaramiento de los participantes y del personal.

b. Tamaño de muestra no óptimo. IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.

Budesonida para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: budesonida comparada con placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn ^a

Bibliografía: Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(8):CD002913. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002913.pub3>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | Efecto | Calidad | Importancia | | | | |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|---------|-----------------|-----------------|--|---|------------------|---------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | | | | | Imprecisión | Otras consideraciones | Budesonida | Placebo |
| Mantenimiento de la remisión, dosis de 6 mg (seguimiento: mediana 12 meses; evaluado con: CDAI ≤150) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 114/208 (54,8%) | 101/212 (47,6%) | RR 1,13 (0,94 a 1,35) ^d | 62 más por 1000 (de 29 menos a 167 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Cambio en el CDAI con respecto a la línea de base, dosis de 6 mg (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI; escala: de 0 a 600) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^e | No es serio | Serio ^f | Ninguno | 208 | 212 | - | MD 23,49 CDAI menor (46,65 menor a 0,32 menor) ^g | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tiempo a la recaída, dosis de 6 mg (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: días sin enfermedad activa; escala: de 0 a 1000) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^e | No es serio | Serio ^f | Ninguno | 83 | 88 | - | MD 59,93 días más (19,02 más a 100,84 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos, dosis de 6 mg (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 20/231 (8,7%) | 19/235 (8,1%) | RR 1,08 (0,60 a 1,95) | 6 más por 1000 (de 32 menos a 77 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mantenimiento de la remisión clínica, dosis de 9 <i>versus</i> 6 mg (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI ≤150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,f} | Ninguno | 66/81 (81,5%) | 58/76 (76,3%) | RR 1,07 (0,91 a 1,26) | 53 más por 1000 (de 69 menos a 198 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Cambio en el puntaje CDAI, dosis de 9 <i>versus</i> 6 mg (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI; escala: de 0 a 600) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,f} | Ninguno | 81 | 76 | - | MD 18 CDAI menor (41,06 menor a 5,06 más alto) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

| Retiro debido a eventos adversos, dosis de 9 versus 6 mg (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|-------------|-------------|--------------------------|---------|---------------|---------------|--|--|------------------|---------|
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{c,f} | Ninguno | 1/81 (1,2%) | 3/76 (3,9%) | RR 0,31 (0,03 a 2,94) | 27 menos por 1000 (de 38 menos a 77 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mantenimiento de la remisión clínica, budesonida 9 mg versus prednisolona 40mg/d (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{c,f} | Ninguno | 23/46 (50,0%) | 28/44 (63,6%) | RR 0,79 (0,55 a 1,13) ^h | 134 menos por 1000 (de 83 más a 286 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos, budesonida 9 mg versus prednisolona 40 mg/d (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serío | No es serío | Muy serío ^{c,f} | Ninguno | 4/46 (8,7%) | 0/44 (0,0%) | RR 8,62 (0,48 a 155,52) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Pacientes con enfermedad de colon proximal, ileocecal o ileon. AMSTAR 10/11.
- Algunas limitaciones en el enmascaramiento del participante y del personal.
- IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- RR para los 6 meses: 1,15 (0,95-1,39).
- IC > 40%.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- Cambio en el puntaje CDAI a los 6 meses: -24,30 (-46,31, -2,29).
- RR para los 6 meses: 0,79 (0,56-1,12).

Metotrexato para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: metotrexato comparado con cualquier otra intervención para mantener a los pacientes con enfermedad de Crohn ^a

Bibliografía: Patel V, Wang Y, MacDonald JK, MacDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(8):CD006884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006884.pub3>.

| | | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | | Importancia |
|--|--------------------|--------------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------------|----------------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Metotrexato | Cualquier otra intervención | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mantener en remisión comparado frente a placebo (seguimiento: rango 36 semanas a 40 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 35/50 (70,0%) | 22/48 (45,8%) | RR 1,57 (1,10 a 2,23) | 261 más por 1000 (de 46 más a 564 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mantener en remisión comparado frente a 6-MP (seguimiento: rango 36 semanas a 76 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 17/22 (77,3%) | 16/28 (57,1%) | RR 1,36 (0,92 a 2,00) | 206 más por 1000 (de 46 menos a 571 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mantener en remisión comparado frente a 5-ASA (seguimiento: media 30 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 8/12 (66,7%) | 0/1 (0,0%) | RR 2,62 (0,23 a 29,79) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Mantener en remisión más infliximab versus solo infliximab (seguimiento: rango 36 semanas a 48 semanas; evaluado con: CDAI <150) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 40/74 (54,1%) | 38/71 (53,5%) | RR 1,02 (0,76 a 1,38) | 11 más por 1000 (de 128 menos a 203 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. AMSTAR 8/11.

b. Algunas limitaciones en el enmascaramiento de los participantes y del personal.

c. Tamaño de muestra no óptimo y el IC es amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.

Nutrición elemental para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: nutrición elemental comparada con otra intervención para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn ^{a, b}
Bibliografía: Tsertsvadze A, Gurus T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Health Technol Assess. 2015;19(26):1-38.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Evaluación de la calidad | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------|-------------------|------------------------------------|---|---------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Nutrición elemental | Otra intervención | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mantenimiento de la remisión (nutrición elemental <i>versus</i> no intervención) (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: puntaje CDAI ≤150 solo o con otro criterio adicional [p. ej. ausencia de diarrea o de dolor abdominal o VSG <20 mm/h] o puntaje Rutgeerts <2) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | No es serío | Muy serío ^{d, e} | Ninguno | 27/32 (84,4%) | 23/33 (69,7%) | RR 1,21 (0,92 a 1,58) ^f | 146 más por 1000 (de 56 menos a 404 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída (nutrición elemental <i>versus</i> no intervención) (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses; evaluado con: puntaje CDAI ≥200 puntos solo o con otro criterio adicional [necesidad de iniciar otro medicamento, puntaje CDAI que se incrementa en 100 puntos con respecto a la línea de base] o puntaje IOIBD ≥2 o puntaje CDAI >150 puntos al final o necesidad de cirugía o incremento en la dosis de esteroides) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | No es serío | Serío ^d | Ninguno | 21/58 (36,2%) | 37/58 (63,8%) | RR 0,57 (0,38 a 0,84) | 274 menos por 1000 (de 102 menos a 396 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Mantenimiento de la remisión (nutrición elemental <i>versus</i> 6-MP) (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: puntaje CDAI ≤150 solo o con otro criterio adicional [p. ej. ausencia de diarrea o de dolor abdominal o VSG <20 mm/h] o puntaje Rutgeerts <2) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | No es serío | Muy serío ^{d, e} | Ninguno | 27/32 (84,4%) | 24/30 (80,0%) | RR 1,05 (0,83 a 1,33) ^g | 40 más por 1000 (de 136 menos a 264 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída (nutrición elemental <i>versus</i> 6-MP) (seguimiento: media 24 meses; evaluado con: puntaje CDAI ≥200 puntos solo o con otro criterio adicional [necesidad de iniciar otro medicamento, puntaje CDAI que se incrementa en 100 puntos con respecto a la línea de base] o puntaje IOIBD ≥2 o puntaje CDAI >150 puntos al final o necesidad de cirugía o incremento en la dosis de esteroides) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | No es serío | Muy serío ^{d, e} | Ninguno | 12/32 (37,5%) | 7/30 (23,3%) | RR 1,61 (0,73 a 3,53) | 142 más por 1000 (de 63 menos a 590 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Necesidad de intervención quirúrgica (nutrición elemental <i>versus</i> no intervención) (seguimiento: media 24 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | No es serío | Muy serío ^{d, e} | Ninguno | 1/32 (3,1%) | 1/33 (3,0%) | RR 1,03 (0,06 a 15,79) | 1 más por 1000 (de 28 menos a 448 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--------------------|-------------|--------------------------|---------|--------------|--------------|----------------------------------|---|------------------|---------|
| Necesidad de intervención quirúrgica (nutrición elemental versus 6-MP) (seguimiento: media 24 meses) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | Muy serío ^{d,e} | Ninguno | 1/32 (3,1%) | 1/30 (3,3%) | RR 0,93 (0,06 a 14,32) | 2 menos por 1000 (de 31 menos a 444 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro de esteroides (nutrición elemental versus nutrición polimérica) (seguimiento: media 12 meses) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | Muy serío ^{d,e} | Ninguno | 8/19 (42,1%) | 6/14 (42,9%) | RR 0,98 (0,44 a 2,19) | 9 menos por 1000 (de 240 menos a 510 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Calidad de vida (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> (IBDQ); escala: de 32 a 224) | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serío ^c | No es serío | Muy serío ^e | Ninguno | 26 | 25 | - | MD 4,9 IBDQ más alto (6,3 más alto a 16,1 más alto) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Tres de los estudios fueron ECA. En estos, la intervención consistió en administrar dieta elemental con dieta habitual. Los controles recibieron dieta habitual, 6-MP o nutrición polimérica. AMSTAR 7/11.
- Se incluyó población de 29 a 44 años; del 23% al 68% fueron mujeres, con enfermedad de Crohn en intestino grueso y delgado.
- Para los ECA, algunas limitaciones en el enmascaramiento de los participantes y del personal. Limitaciones en el dominio reporte selectivo.
- IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- Para los 6 meses. Cuando se trató de 12 meses: RR: 1,37 (IC 95%: 0,86-2,17); y para los 24 meses: RR: 2,06 (IC 95%: 1,00-4,43).
- Para los 6 meses. Cuando se trató de 12 meses: RR: 0,93 (IC 95%: 0,64-1,35); y para los 24 meses: RR: 0,77 (IC 95%: 0,46-1,27).

Probióticos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: probióticos comparados con placebo para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn ^a

Bibliografía: Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):389-400.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Probióticos | Placebo | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Prevenir las recaídas (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: CDAI >220 o 150-220 con un incremento de ≥70 sobre el valor basal o necesidad de cirugía) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^{c,d} | Ninguno | 52/100 (52,0%) | 50/95 (52,6%) | RR 1,03 (0,70 a 1,51) | 16 más por 1000 (de 158 menos a 268 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos (seguimiento: media 12 meses; evaluado con: síntomas gastrointestinales) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 49/84 (58,3%) | 45/81 (55,6%) | RR 1,05 (0,80 a 1,37) | 28 más por 1000 (de 111 menos a 206 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Prevenir la recaída clínica en pacientes posquirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: necesitar terapia adicional o CDAI >150 o incremento en CDAI >70 puntos con respecto a la basal) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 28/105 (26,7%) | 28/108 (25,9%) | RR 1,06 (0,59 a 1,92) | 16 más por 1000 (de 106 menos a 239 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Prevenir la recaída endoscópica en pacientes posquirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: puntaje Rutgeerts >2) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 94/163 (57,7%) | 96/170 (56,5%) | RR 1,04 (0,82 a 1,31) | 23 más por 1000 (de 102 menos a 175 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. AMSTAR 9/11.

b. Algunas limitaciones para el dominio generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.

c. IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.

d. Tamaño de muestra no óptimo.

Corticoides para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: corticosteroides orales comparados con placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn ^a

Bibliografía: Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(4):CD000301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000301>.

| Evaluación de la calidad | | | | Efecto | | Calidad | Importancia | | | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|----------------|--|---|------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Nº de pacientes | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 23/142 (16,2%) | 33/161 (20,5%) | RR 0,71 (0,38 a 1,31) ^d | 59 menos por 1000 (de 64 más a 127 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recalida clínica (seguimiento: rango 6 meses; evaluado con: CDAI >150 o aumento en más de 100 puntos con respecto a la basal) | | | | | | | | | | | | |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Pacientes con CDAI <150 y ausencia de síntomas. AMSTAR 8/11.
- Uno de los tres estudios incluidos fue catalogado como de muy alto riesgo de sesgos.
- IC amplio, pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75. Tamaño de muestra no óptimo.
- RR para los 12 meses: 0,82 (0,47-1,44); y RR para los 24 meses: 0,72 (0,39-1,35).

Seguridad y efectividad de las diferentes estrategias para inducir y mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: ¿Cuál es la estrategia más efectiva para inducir y mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn?^{a, b}

Bibliografía: Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(2):344-54.

| Evaluación de la calidad | | | | Ne. de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--|------------------|---------------------------|-------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Estrategia para inducir o mantener en remisión | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | |
| Inducción de la remisión (seguimiento: rango 4 semanas a 17 semanas; evaluado con: CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor) | | | | | | | | | | | |
| 24 | Ensayos aleatorios | Serio ^c | Serio ^d | Serio ^e | Serio ^f | Ninguno | 1002/2888 (34,7%) | 611/1806 (33,8%) | No estimable ^g | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mantenimiento de la remisión (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con: continuar con puntaje CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor) | | | | | | | | | | | |
| 24 | Ensayos aleatorios | Serio ^c | No es serio | Serio ^e | Serio ^f | Ninguno | 1105/2548 (43,4%) | 605/2139 (28,3%) | No estimable ^h | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos de la terapia (evaluado con: acorde con criterio clínico) | | | | | | | | | | | |
| 24 | Ensayos aleatorios | Serio ^c | No es serio | Serio ^e | Serio ⁱ | Ninguno | j | j | No estimable ^k | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- Se evaluó el uso de azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato, infliximab, adalimumab, certolizumab y vedolizumab como monoterapia o como terapia combinada. No se incluyó NAT, debido a que los estudios disponibles son para pacientes con fallo a anti-FNT. Al ingreso, los pacientes incluidos tenían actividad de la enfermedad dada por puntaje CDAI entre 150 y 450 o HBI > 7 o que tuvieron enfermedad refractaria a esteroide o azatioprina o que fueran dependientes de esteroide. AMSTAR 7/11.
- 15 estudios evaluaron anti-FNT, 4 VEDO, 15 inmunosupresores y 5 terapia combinada.
- Algunas limitaciones en los dominios generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación y enmascaramiento de los participantes y el personal.
- La DS para el log (OR) que refleja la variabilidad entre los estudios fue de 0,25 (IC 95%: 0,03-0,56), lo que indica la existencia de heterogeneidad importante.
- Se trata de un Network-metaanálisis.
- Intervalo de confianza amplio, pasa por punto crítico de 0,75 o 1,25.
- Azatioprina/6-mercaptopurina y metotrexato no fueron diferentes al placebo en términos de inducir la remisión (OR: 1,2; IC 95%: 0,76-2,1; y OR: 1,5; IC 95%: 0,72-3,2, respectivamente). Infliximab (OR: 2,8; IC 95%: 1,4-7,2), infliximab más azatioprina (OR: 4,3; IC 95%: 2,0-9,8), adalimumab (OR: 2,9; IC 95%: 1,6-5,5) y vedolizumab (OR: 2,0; IC 95%: 1,2-3,3) tuvieron más de un 99% de probabilidad de ser superiores al placebo.
- Azatioprina/6-mercaptopurina (OR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,6), metotrexato (OR: 2,4; IC 95%: 1,1-4,8), infliximab (OR: 2,8; IC 95%: 1,8-4,5), certolizumab (OR: 2,0; IC 95%: 1,4-3,0), infliximab más azatioprina (OR: 5,2; IC 95%: 2,8-11,0), adalimumab (OR: 5,1; IC 95%: 3,3-8,1) y vedolizumab (OR: 2,2; IC 95%: 1,3-3,7) tuvieron más de un 99% de probabilidad de ser superiores al placebo.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- Datos no proporcionados por los autores.
- La frecuencia de retiro debido a eventos adversos resultó ser mayor para las comparaciones azatioprina/6-mercaptopurina (OR: 3,9; IC 95%: 2,4-6,4), metotrexato (OR: 13; IC 95%: 3,2-109), infliximab (OR: 2,7; IC 95%: 1,6-4,7) y para infliximab más azatioprina (OR: 3,2; IC 95%: 1,6-6,1) cuando se comparó frente a placebo.

Pregunta 4. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de medicamentos biológicos para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn moderada a grave?

Anti-FNT (IFX, ADA o CZP) o antiintegrinas (NAT o VEDO) o anti-IL-12/23 (UST) comparado con placebo para inducir o mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o grave

Pregunta: Anti-FNT (IFX, ADA o CZP) o antiintegrinas (NAT o VEDO) o anti-IL-12/23 (UST) comparado con placebo para inducir o mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o grave^a

Bibliografía: Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(12):1621-35.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Efecto | | | Calidad | Importancia | | | |
|--|--------------------------|-----------------|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|---|-----------------|--|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Anti-FNT (IFX, ADA o CZP) o antiintegrinas (NAT o VEDO) o anti-IL-12/23 (UST) | | | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| 11 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serío ^c | No es serio | Serío ^d | Ninguno | 571/1579 (36,2%) | 245/951 (25,8%) | RR 1,44 (1,19 a 1,75) ^{e,f} | 113 más por 1000 (de 49 más a 193 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Inducir la remisión clínica (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con: CDAI <150 o disminución en puntaje de CDAI en más de 100 o 70 puntos) ^b | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,h} | Ninguno | 620/1402 (44,2%) | 212/963 (22,0%) | RR 2,06 (1,73 a 2,45) ^{i,j} | 233 más por 1000 (de 161 más a 319 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Mantener en remisión (seguimiento: media 60 semanas; evaluado con: mantener CDAI <150 o una disminución en puntaje de CDAI en más de 100 o 70 puntos con respecto a la línea de base) ^g | | | | | | | | | | | | |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Se trata de pacientes previamente no expuestos a biológicos anti-FNT (IFX, ADA o CZP), antiintegrinas (NAT o VEDO) o anti-IL-12/23 (UST). Los pacientes tenían enfermedad en colon, íleon o ileocolónica. Todos los estudios incluídos permitieron el uso concomitante de inmunomoduladores, corticosteroides y/o 5-aminosalicilatos. AMSTAR 9/11.
- IFX (2 estudios), ADA (2 estudios), CZP (2 estudios), UST (1 estudio), NAT (2 estudios) y VEDO (2 estudios).
- I2 mayor al 40%.
- IC pasa por 1,25 y/o 0,75.
- Cuando el análisis se realizó por familia de medicamento, anti-FNT: OR: 1,63; IC 95%: 1,24-2,14; antiintegrinas: OR: 1,20; IC 95%: 0,97-1,49; e inhibidor de interleucina 12/23 ustekinumab: OR: 0,79; IC 95%: 0,44-1,39. De forma independiente IFX: RR: 3,11; IC 95%: 0,72-13,45; ADA: RR: 2,30; IC 95%: 1,27-4,16; CZP: RR: 1,31; IC 95%: 1,06-1,65; UST: RR: 0,79; IC 95%: 0,44-1,39; NAT: RR: 1,19; IC 95%: 0,94-1,52; y VEDO: RR: 1,76; IC 95%: 1,11-2,78.
- Cuando se realizó el análisis en red se documentó que IFX (RR: 6,11; IC 95%: 2,49-18,29) y ADA (RR: 2,98; IC 95%: 1,12-8,18) fueron superiores al placebo en términos de inducir la remisión. Hallazgo que no fue documentado para CZP (RR: 1,48; IC 95%: 0,76-2,93), NAT (RR: 1,36; IC 95%: 0,69-2,86), VEDO (RR: 1,40; IC 95%: 0,63-3,28) o ustekinumab (RR: 0,61; IC 95%: 0,15-2,49). El IFX tuvo el 86% de probabilidad de ser la mejor alternativa, seguido por ADA, con una probabilidad del 16%.
- IFX (2 estudios), ADA (3 estudios), CZP (1 estudio), UST (1 estudio), NAT (1 estudio) y VEDO (1 estudio).
- Tamaño de muestra no óptimo.
- Cuando el análisis se realizó por familia de medicamento, anti-FNT (OR: 2,18; IC 95%: 1,65-2,88), anti-IL-12/23 ustekinumab (OR: 2,09; IC 95%: 1,49-2,92), pero las antiintegrinas (OR: 1,52; IC 95%: 0,96-2,42) no lo fueron. De forma independiente, IFX (RR: 2,15; IC 95%: 1,52-3,05), ADA (RR: 2,65; IC 95%: 1,63-4,32), CZP (RR: 1,73; IC 95%: 1,35-2,22), UST (RR: 1,52; IC 95%: 0,96-2,42), NAT (RR: 2,46; IC 95%: 1,80-3,37) y VEDO (RR: 1,75; IC 95%: 1,25-2,44).
- Cuando se realizó el análisis en red se documentó que ADA (RR: 5,16; IC 95%: 1,78-18,00) fue superior al placebo, en tanto que IFX (RR: 3,31; IC 95%: 0,98-14,01), CZP (RR: 2,26; IC 95%: 0,38-13,57), NAT (RR: 4,26; IC 95%: 0,71-25,49), VEDO (RR: 2,20; IC 95%: 0,37-13,54) y UST (RR: 0,91; IC 95%: 0,31-12,31) no lo fueron. El ADA tuvo una probabilidad del 48% de ser la mejor alternativa terapéutica, seguido por NAT, con un 29%, e IFX, con un 11%.

Anti-FNT (infliximab o adalimumab) comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante

Pregunta: Anti-FNT (infliximab o adalimumab) comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante ^a

Bibliografía: de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. Colorectal Dis. 2016;18(7):667-75.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|--------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------|--|-----------------|-------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Anti-FNT (infliximab o adalimumab) | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Cierre completo de la fistula (seguimiento: rango 4 semanas a 26 semanas; evaluado con: proporción de pacientes con cierre completo de la lesión) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio ^c | No es serio | Serio ^d | Ninguno | 54/179 (30,2%) | 13/109 (11,9%) | RR 2,40 (1,36 a 4,22) | 167 más por 1000 (de 43 más a 384 más) | ⊕⊕⊕ BAJA | CRÍTICO |
| Cierre parcial de la fistula (seguimiento: rango 4 semanas a 18 semanas; evaluado con: mejoría del 50% o más) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^e | Serio ^f | No es serio | Muy serio ^d | Ninguno | 48/109 (44,0%) | 15/62 (24,2%) | RR 1,27 (0,51 a 3,14) | 65 más por 1000 (de 119 menos a 518 más) | ⊕⊕⊕ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Pacientes recibieron ya sea 5 mg/kg de infliximab o 40 mg a 80 mg de adalimumab. AMSTAR 8 / 11.
- 3 de 4 estudios fueron auspiciados por la industria farmacéutica.
- IC del 10% y valor de *p* de 0,34. IC se sobrepone.
- IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- 2 de 3 estudios auspiciados por la industria farmacéutica.
- IC >50%.

Anti-IL-12/23p40 comparado con placebo para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave

Pregunta: anti-IL-12/23p40 comparado con placebo para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn^a

Bibliografía: MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;(11):CD007572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007572.pub3>.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-------------|-----------------------|------------------|------------------------------|--|------------------|-------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Anti-IL-12/23p40 | Placebo | Relativo (IC 95%) | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 154/184 (83,7%) | 42/46 (91,3%) | RR 0,92 (0,83 a 1,03) | 73 menos por 1000 (de 27 más a 155 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 117/184 (63,6%) | 36/46 (78,3%) | RR 0,82 (0,67 a 0,99) | 141 menos por 1000 (de 8 menos a 258 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 16/263 (6,1%) | 6/62 (9,7%) | RR 0,64 (0,26 a 1,56) | 35 menos por 1000 (de 54 más a 72 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 8/263 (3,0%) | 4/62 (6,5%) | RR 0,47 (0,15 a 1,53) | 34 menos por 1000 (de 34 más a 55 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Serío ^c | Ninguno | 1049/1332 (78,8%) | 539/615 (87,6%) | RR 0,91 (0,86 a 0,95) | 79 menos por 1000 (de 44 menos a 123 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Serío | Ninguno | 662/1332 (49,7%) | 415/615 (67,5%) | RR 0,73 (0,66 a 0,81) | 182 menos por 1000 (de 128 menos a 229 menos) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 75/1386 (5,4%) | 41/637 (6,4%) | RR 0,83 (0,58 a 1,20) | 11 menos por 1000 (de 13 más a 27 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| 2 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 10/473 (2,1%) | 10/184 (5,4%) | RR 0,44 (0,18 a 1,05) | 30 menos por 1000 (de 3 más a 45 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. AMSTAR 9/11. Para ustekinumab se trató de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave con fallo previo a anti-FNT o corticosteroides o inmunosupresores y para briakinumab se trató de pacientes con enfermedad de Crohn moderada o grave y con exposición previa a anti-FNT o corticosteroides o inmunosupresores.

b. Tamaño de muestra no óptimo.

c. IC pasa por puntos críticos 0,75 y/o 1,25.

Seguridad de la terapia biológica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal moderada a grave

Pregunta: ¿El uso de terapia biológica incrementa el riesgo de desarrollar infecciones o neoplasias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? ^{a, b}

Bibliografía: Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97.e10.

| Número de estudios | Evaluación de la calidad | | | Otras consideraciones | Seguridad de los biológicos | Efecto Absoluto (IC 95%) | Relativo (IC 95%) | Calidad | Importancia | |
|---|--------------------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------|--|-------------------------|---------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Evidencia indirecta | | | | | | | |
| Infecciones serias (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses; evaluado con: que requiere hospitalización, uso de antibióticos intravenosos o que termina en muerte) ^c | | | | | | | | | | |
| 44 | Ensayos aleatorios | Serio ^d | No es serio | Serio ^e | Ninguno | 180/8627 (2,1%) | 130/5405 (2,4%) | OR 0,89 (0,71 a 1,12) ^f | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Infecciones oportunistas (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses; evaluado con: definida como la presencia de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , infección por el virus JC, infección por <i>Nocardia</i> , citomegalovirus o Epstein-Barr, infección oral o esofágica por candida, infección por varicela zóster o herpes zóster, infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i> o <i>Histoplasma capsulatum</i> o neumonía por <i>Legionella</i> , o infección por herpes simple o cualquier otra infección considerada oportunista) | | | | | | | | | | |
| 24 | Ensayos aleatorios | Serio ^d | No es serio | Serio ^e | Ninguno | 60/5378 (1,1%) | 21/3454 (0,6%) | OR 1,90 (1,21 a 3,01) ^g | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Tuberculosis (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses; evaluado con: diagnóstico confirmado de TB, reactivación, miliaria o cavitaria pulmonar o de cualquier otro órgano) | | | | | | | | | | |
| 9 | Ensayos aleatorios | Serio ^d | No es serio | Muy serio ^e | Ninguno | 9/2500 (0,4%) | 11/4285 (0,0%) | OR 2,04 (0,71 a 5,89) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Cualquier infección (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses; evaluado con: desenlace compuesto definido como la presencia de cualquier infección previamente definida) | | | | | | | | | | |
| 47 | Ensayos aleatorios | Serio ^d | No es serio | Serio ^e | Ninguno | 2990/8897 (33,6%) | 1708/5543 (30,8%) | OR 1,19 (1,10 a 1,29) ^h | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Malignidad (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses; evaluado con: proporción de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de cualquier tipo) | | | | | | | | | | |
| 23 | Ensayos aleatorios | Serio ^d | No es serio | Muy serio ^e | Ninguno | 26/5718 (0,5%) | 21/3737 (0,6%) | OR 0,90 (0,54 a 1,50) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, natalizumab y vedolizumab. AMSTAR 10/11.
- La edad de los pacientes fue de 27 a 43 años, con duración de la enfermedad de 4,7 a 12,4 años y período de seguimiento de 1 a 24 meses.
- Período total de observación de 8000 personas/año (6,5 meses por pacientes en promedio).
- 45% de los estudios incluidos fueron catalogados como alto riesgo de sesgo para el dominio datos incompletos y el 39% de los estudios incluidos fue catalogado como alto riesgo para el dominio otras amenazas a la validez. De forma global los autores de la revisión consideraron que el 65% de los estudios incluidos tiene algún tipo de limitaciones en su diseño o ejecución.
- IC pasa por punto crítico de 0,75 y/o 1,25.
- Cuando se realizó el análisis de subgrupos: limitando a enfermedad Crohn: OR: 0,87; IC 95%: 0,65-1,14; por tipo de medicamento anti-FNT: OR: 0,90; IC 95%: 0,69-1,17 versus antiintestina: OR: 0,87; IC 95%: 0,54-1,39; valor de *p* para diferencia de subgrupos de 0,89 y por tipo de medicamento biológico, valor de *p* = 0,76.
- Cuando se realizó el análisis de subgrupos: limitado a enfermedad de Crohn: OR: 2,39; IC 95%: 1,32-4,34; por tipo de medicamento anti-FNT: OR: 1,89; IC 95%: 1,15-3,12 versus antiintestina: OR: 1,99; IC 95%: 0,64-6,18; valor de *p* para diferencia de subgrupos = 0,94; y por tipo de medicamento biológico, valor de *p* = 0,35.
- Los autores de la revisión no informan los resultados para pacientes con enfermedad de Crohn específicamente.
- Cuando se realizó el análisis de subgrupos: limitado a enfermedad de Crohn: OR: 1,19; IC 95%: 1,09-1,31; por tipo de medicamento anti-FNT: OR: 1,21; IC 95%: 1,10-1,33; versus antiintestina: OR: 1,14; IC 95%: 0,99-1,32; valor de *p* para diferencia de subgrupos = 0,49 y por tipo de medicamento biológico *p* = 0,63.

Efectividad del uso de un segundo anti-FNT en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla o intolerancia a un primer biológico

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de un segundo anti-FNT en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla a un primer biológico?

Bibliografía: Gisbert JP, Martín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):613-23.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|--|---------------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------------------------|---------------|---|--------------------------|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Segundo biológico a falla de primero | [Comparación] | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Tasa global de remisión a falla primaria IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con: remisión definida como HBI <4 puntos o como puntaje CDAI <150 o wPCDAI <12,5 o PGA = 0) | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | No es serio | No es serio | Serío ^d | Ninguno | e | e | Porcentaje de remisión 30 (22 a 37) ⁱ | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa global de respuesta a falla primaria IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con: respuesta definida como disminución en HBI >3 puntos o puntaje CDAI con disminución de ≥70 puntos o disminución en wPCDAI ≥17,5 o disminución en PGA) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | No es serio | No es serio | Serío ^d | Ninguno | e | e | Porcentaje de respuesta 53 (40 a 65) ^g | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa global de remisión a falla secundaria IFX a ADA o CZP (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con: remisión definida como HBI <4 puntos o como puntaje CDAI <150 o wPCDAI <12,5 o PGA = 0) | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | Serío ^h | No es serio | Serío ^d | Ninguno | e | e | Porcentaje de remisión 45 (34 a 57) ⁱ | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa global de respuesta a falla secundaria IFX a ADA o CZP (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con: respuesta definida como disminución en HBI >3 puntos o puntaje CDAI con disminución de ≥70 puntos o disminución en wPCDAI ≥17,5 o disminución en PGA) | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | Serío ^h | No es serio | Serío ^d | Ninguno | e | e | Porcentaje de respuesta 66 (44 a 80) ⁱ | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------------------|------------------------|--------------------|-------------|--------------------|---------|---|---|---|--------------------------|---------------|---------|
| Tasa global de remisión secundaria a intolerancia IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con: remisión definida como HBI <4 puntos o como puntaje CDAI <150 o wPCDAI <12,5 o PGA=0) | | | | | | | | | | | | |
| 10 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | Serío ^h | No es serio | Serío ^d | Ninguno | e | e | Porcentaje de remisión 61 (40 a 82) ^k | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa global respuesta secundaria a intolerancia IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con: respuesta definida como disminución en HBI >3 puntos o puntaje CDAI con disminución de ≥70 puntos o disminución en wPCDAI ≥17,5 o disminución en PGA) | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | Serío ^h | No es serio | Serío ^d | Ninguno | e | e | Porcentaje de respuesta 78 (62 a 94) ^l | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla primaria o secundaria a un anti-FNT o intolerancia a un primer anti-FNT. De los estudios incluidos, 32 evaluaron el cambio de IFX a ADA, 4 de IFX a CZP y 1 de ADA a IFX. Se trata de paciente con enfermedad luminal o fistulizante, con CDAI >220 a 450 puntos o HBI ≥7 puntos o “con enfermedad moderada a grave” o con enfermedad “dependiente de esteroides” o con “fallo a inmunomoduladores”. AMSTAR 8/11.
- De los estudios incluidos solo cuatro correspondieron a ECA. Los demás variaron en número en cuanto a cohorte, caso contra, reporte de caso, series de casos y ensayos clínicos no aleatorios.
- Se incluyeron estudios observacionales. Alto riesgo de sesgos de selección, medición y presencia de factores de confusión.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- Información no proporcionada por los autores de la revisión.
- El porcentaje de remisión fue del 18%, 30% y 28% a corto, mediano y largo plazo.
- El porcentaje de respuesta fue del 35%, 67% y 42% a corto, mediano y largo plazo.
- I2 >40%.
- El porcentaje de remisión fue del 41%, 38% y 60% a corto, mediano y largo plazo.
- El porcentaje de respuesta fue del 66% y 42% a mediano y largo plazo.
- El porcentaje de remisión fue del 50%, 60% y 83% a corto, mediano y largo plazo.
- El porcentaje de respuesta fue del 70% y 77% a corto y mediano plazo.

Seguridad y efectividad del uso del CT-P13 (biosimilar infliximab) en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave

Autor(es): GDG

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso del CT-P13 (biosimilar infliximab) en pacientes con colitis ulcerativa? ^{a, b}

Configuración: pacientes ambulatorios

Bibliografía: Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1043-57.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------|---------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Biosimilares [Comparación] | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Tasa de respuesta clínica (seguimiento: rango 8 semanas a 14 semanas; evaluado con: $\geq 25\%$ y ≥ 70 de disminución en CDAL [si es fistulizante $\geq 50\%$ disminución en el número o tamaño de las fistulas]) | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales ^c | Serio ^d | Serio ^e | Serio ^f | No es serio | Ninguno | 178/225 (79,1%) | No estimable ^g | No | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa de respuesta clínica (seguimiento: rango 24 semanas a 30 semanas; evaluado con: $\geq 25\%$ y ≥ 70 de disminución en CDAL [si es fistulizante $\geq 50\%$ disminución en el número o tamaño de las fistulas]) | | | | | | | | | | | |
| 5 | Estudios observacionales | Serio ^d | No es serio ^h | Serio ^f | Serio ⁱ | Ninguno | 98/128 (76,6%) | No estimable ^j | No | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa de remisión (seguimiento: rango 8 semanas a 14 semanas; evaluado con: CDAL <150 [en enfermedad fistulizante, cierre completo de la fistula] o HBI <5 y no fistulas activas) | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales | Serio ^d | Serio ^k | Serio ^f | Serio ⁱ | Ninguno | 164/256 (64,1%) | No estimable ^l | No | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa de remisión (seguimiento: rango 24 semanas a 30 semanas; evaluado con: CDAL <150 [en enfermedad fistulizante, cierre completo de la fistula] o HBI <5 y no fistulas activas) | | | | | | | | | | | |
| 5 | Estudios observacionales | Serio ^d | No es serio ^m | Serio ^f | Serio ⁱ | Ninguno | 77/128 (60,2%) | No estimable ⁿ | No | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa de respuesta clínica (seguimiento: rango 48 semanas a 63 semanas; evaluado con: $\geq 25\%$ y ≥ 70 de disminución en CDAL [si es fistulizante $\geq 50\%$ disminución en el número o tamaño de las fistulas]) | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Serio ^d | No es serio ^o | Serio ^f | Serio ⁱ | Ninguno | 9/12 (75,0%) | No estimable ^p | No | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Tasa de eventos adversos (seguimiento: rango 8 semanas a 63 semanas; evaluado con: reacciones a la infusión, tuberculosis latente o desarrollo de infecciones) | | | | | | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales | Serio ^d | No es serio | Serio ^f | Serio ⁱ | Ninguno | 1/19 (5,3%) | No estimable ^q | No | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

a. Se trata de pacientes en quienes se realiza el cambio de infliximab a CT-P13. AMSTAR 9/11.

b. Cinco de los estudios recuperados informaron que la localización de la enfermedad fue en íleon terminal, colon, ileocolónica o del tracto gastrointestinal superior. Dos estudios no informaron

este aspecto. La actividad de la enfermedad fue medida con HBI mayor de 3,0 o con PCDAI de 53 o con CDAI mayor de 266.

c. Se trata de 4 estudios de cohorte retrospectiva y 3 prospectiva.

d. Todos los estudios recibieron un puntaje de 2 a 5 estrellas en la escala de Newcastle-Ottawa.

e. I2 = 66,4%; Q = 17,87; p = 0,0066.

f. No hay disponibilidad de estudios cabeza a cabeza entre biosimilar y anti-FNT.

g. Tasa de respuesta clínica global del 79% con IC 95% del 65% al 88%. Para enfermedad de Crohn fistulizante, del 67% con IC 95% del 27% al 92%.

h. I2 = 36,5%, Q = 6,30, p = 0,18.

i. Tamaño de muestra no óptimo.

j. Tasa de respuesta clínica global del 77% con IC 95% del 63% al 86%. Para enfermedad de Crohn fistulizante, del 67% con IC 95% del 27% al 92%.

k. I2 = 69,0%, Q = 19,33, p = 0,0036.

l. Tasa de respuesta clínica global del 66% con IC 95% del 53% al 77%. Para enfermedad de Crohn fistulizante, del 33% con IC 95% del 8% al 73%.

m. I2 = 18,1%, Q = 4,88, p = 0,30.

n. Tasa de respuesta clínica global del 60% con IC 95% del 49% al 70%. Para enfermedad de Crohn fistulizante del 50% con IC 95% del 17% al 83%.

o. I2 < 0,0001%, Q = 0,11, p = 0,74.

p. Tasa de respuesta clínica global del 75% con IC 95% del 44% al 92%.

q. Tasa global de efectos adversos del 10% con IC 95% del 2% al 31%.

Pregunta 5. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal en pacientes mayores de 16 años?

Uso de antibióticos

Pregunta: ciprofloxacina comparada con no antibiótico en pacientes con enfermedad de Crohn perianal fistulizante^a

Bibliografía: Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16(2):58-66.

| Número de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Certainty assessment | | | Número de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|--------------------|--------------------|--------------------|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------------|--|--------------|-------------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Ciprofloxacina | No antibiótico | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serío ^o | No es serío | No es serío | Serío ^d | Ninguno | 39/55 (70,9%) | 24/57 (42,1%) | RR 1,64 (1,16 a 2,32) | 269 más por 1000 (de 67 más a 556 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

Remisión clínica (seguimiento: 12 semanas; evaluado con: reducción mayor al 50% del número de fistulas)^b

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Un estudio comparó ciprofloxacina versus placebo y dos estudios, ciprofloxacina + anti-FNT versus placebo + Anti-FNT.

b. Tiempo de tratamiento. La información sobre el seguimiento no fue reportada.

c. 1/3 estudios con alto riesgo de sesgos (escala Jadad).

d. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1,25. Bajos tamaños de muestra

Terapia biológica sola

Pregunta: infliximab comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn perianal

Bibliografía: Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350(9):876-85.

| Número de estudios | Diseño de estudio | Certainty assessment | | | Número de pacientes | | | Efecto | | Certainty | Importancia | |
|---|--------------------|--------------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--|----------------|--|--|------------------|-------------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Infliximab | Placebo | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Mantenimiento de la remisión (seguimiento: 54 semanas; evaluado con: tiempo sin drenaje de la fistula) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Serio ^b | No es serio | Ninguno | Tiempo sin drenaje de la fistula: infliximab: 40 semanas; placebo: 14 semanas. $p < 0,001$ | | | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO | |
| Pérdida de la respuesta (seguimiento: 54 semanas; evaluado con: CDAI) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Serio ^b | Serio ^c | Ninguno | 40/96 (41,7%) | 61/99 (61,6%) | RR 0,66 (0,50 a 0,88) ^d | 209 menos por 1000 (de 74 menos a 308 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Calidad de vida (seguimiento: 54 semanas; evaluado con: <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Serio ^b | No es serio | Ninguno | Mediana de incremento infliximab: 14; mediana incremento placebo: 4; $p = 0,002$ | | | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO | |
| Remisión clínica - no respondedores (seguimiento: 54 semanas; evaluado con: CDAI) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Serio ^b | Muy serio ^e | Ninguno | 9/43 (20,9%) | 7/44 (15,9%) | RR 1,31 (0,53 a 3,31) | 49 más por 1000 (de 75 menos a 368 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos (seguimiento: 54 semanas; evaluado con: eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Muy serio ^{a,f} | No es serio | Serio ^b | Muy serio ^g | Ninguno | 19/138 (13,8%) | 33/144 (22,9%) | RR 0,60 (0,35 a 1,00) | 92 menos por 1000 (de 0 menos a 149 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Abandono por eventos adversos (seguimiento: 54 semanas; evaluado con: abandono/suspensión del tratamiento por eventos adversos) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Muy serio ^{a,f} | No es serio | Serio ^b | Muy serio ^e | Ninguno | 5/138 (3,6%) | 12/144 (8,3%) | RR 0,43 (0,15 a 1,20) | 48 menos por 1000 (de 17 más a 71 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Alto riesgo de sesgo de desenlaces incompletos para todos los subgrupos y alto riesgo de reporte selectivo.

b. No todos los pacientes tenían fistulas perianales (82% al 87%).

c. Intervalo de confianza cruza por 0,75. Bajo tamaño de muestra del subgrupo evaluado.

d. Se estima con base en los datos reportados.

e. **Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0,75 y 1,25.**

f. Este desenlace no se reporta desagrupado. No se reportaron los desenlaces de acuerdo con el tipo de respuesta inicial.

g. Intervalo de confianza cruza por 0,75 y valor nulo.

Terapia combinada Anti-FNT más drenaje de setón comparada con monoterapia en pacientes con fistula perianal y enfermedad de Crohn

Pregunta: terapia combinada anti-FNT más drenaje de setón comparada con monoterapia en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante ^a

Bibliografía: de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Dis.* 2016;18(7):667-75.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|--|---------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---|-------------|-------------------|--------------|---------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Terapia combinada anti-FNT más drenaje de setón | Monoterapia | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Cierre completo de la fistula (seguimiento: rango 4 meses a 30 meses; evaluado con: proporción de pacientes con cierre completo de la lesión) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales ^b | Serio ^c | Serio ^d | No es serio | Serio ^e | Ninguno | f | g | No estimable | No estimable | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Cierre parcial de la fistula (seguimiento: rango 4 meses a 30 meses; evaluado con: proporción de pacientes con respuesta a la terapia, pero sin lograr cierre completo de la lesión) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Serio ^c | Serio ^d | No es serio | Serio ^h | Ninguno | i | j | No estimable | No estimable | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia de la lesión (seguimiento: rango 4 meses a 30 meses; evaluado con: proporción de pacientes con reaparición de la fistula) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Serio ^c | Serio ^d | No es serio | Serio ^k | Ninguno | l | m | No estimable | No estimable | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

a. Influximab, ninguno utilizó ADA. En tres de los cuatro estudios permitieron tratamiento médico concomitante. AMSTAR 8/11.

b. Se trata de tres estudios de cohorte retrospectiva y una prospectiva.

c. Riesgo de sesgo de detección y desempeño. Posible efecto de variables de confusión.

d. Se evidencian variaciones sustanciales en las estimaciones del efecto.

e. Se trata de tres estudios con tamaño de muestra total de 293 participantes.

f. Rango de efecto del 45% al 100%.

g. Rango de efecto de la monoterapia con drenaje de setón del 17% al 70% y con monoterapia anti-FNT del 63% al 82%.

h. Dos estudios con tamaño de muestra de 97 participantes.

i. Rango de efecto del 14% al 88%.

j. Porcentaje de respuesta observada con drenaje de setón, rango del 20% al 72% y con anti-FNT del 27%.

k. Se trata de dos estudios, tamaño de muestra de 67 participantes.

l. Rango del efecto del 18% al 44%.

m. Rango del efecto de la monoterapia con anti-FNT del 42% al 78% y efecto con drenaje de setón en monoterapia del 42%.

Tacrolimus

Pregunta: tacrolimus oral o intravenosos comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn perianal

Bibliografía: 1. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1282-94. 2. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;125(2):380-8.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Certainty assessment | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|-----------------|----------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|-------------|---|--|------------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tacrolimus oral o intravenosos | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Respuesta clínica (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: mejoría de la fistula) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Serio ^a | Serio ^b | Ninguno | 9/21 (42,9%) | 2/25 (8,0%) | OR 7,74 (1,28 a 46,80) ^c | 322 más por 1000 (de 20 más a 723 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Remisión de la fistula (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: Remisión de la fistula) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Serio ^a | Muy serio ^{b,d} | Ninguno | 2/21 (9,5%) | 2/25 (8,0%) | RR 1,19 (0,18 a 7,74) ^d | 15 más por 1000 (de 66 menos a 539 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos severos (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: pacientes con eventos adversos graves) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | Serio ^a | Muy serio ^{b,d} | Ninguno | 6/21 (28,6%) | 2/25 (8,0%) | RR 3,57 (0,80 a 15,87) | 206 más por 1000 (de 16 menos a 1.000 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Inclusión de población pediátrica.
- Bajo tamaño de muestra. Amplio intervalo de confianza.
- OR ajustado por tratamiento concomitante (azatioprina, antibióticos o infliximab).
- RR calculado con los datos reportados.

Pegante de fibrina versus tratamiento quirúrgico

Pregunta: pegante de fibrina comparado con cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn perianal

Bibliografía: Cirocchi R, Santoro A, Trastulli S, Farinella E, Di Rocco G, Vendettuali D, et al. Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. *Ann Ital Chir.* 2010;81(5):349-56.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|--|---------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---|--------------------|-----------------|---------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Pegante de fibrina | Cirugía | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Nuevo desenlace (evaluado con: riesgo de recurrencia de fistula anal) ^a | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios ^b | Serío ^c | Serío ^d | No es serio | Serío ^e | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^f | 44/81 (54,3%) | 108/230 (47,0%) | OR 0,44 (0,12 a 1,68) | 189 menos por 1000 (de 128 más a 374 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Incontinencia anal ^a | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios ^b | Serío ^c | No es serio | No es serio | Serío ^e | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^f | 10/81 (12,3%) | 9/230 (3,9%) | OR 1,00 (0,43 a 2,34) | 0 menos por 1000 (de 22 menos a 48 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | IMPORTANTE |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- No especificado.
- 2 RCT, 1 CCT.
- Se realiza calificación de los estudios. Se encuentra alto riesgo de sesgo en:
- Forest plot* muestra diferentes intervalos de confianza en 1/3 estudios incluidos. I2=75%.
- Los ensayos clínicos tienen bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza cruza por valor nulo, 0,75 y 1,25.
- Mencionan como criterios de exclusión poblaciones muy similares. El *funnel plot* para este desenlace es asimétrico.

Colgajos rectovaginales en pacientes con fistulas perianales

Pregunta: avance transrectal comparado con avance transvaginal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal

Bibliografía: Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, Angriman I. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach. Colorectal Dis. 2010;12(12):1183-91.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia | | | |
|---|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|---------------|--|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Avance transrectal | | | Avance transvaginal | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Cierre primario (seguimiento: rango 8 meses a 87 meses; evaluado con: cierre primario) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 18/34 (52,9%) | 12/22 (54,5%) | OR 1,02 (0,33 a 3,21) ^c | 5 más por 1000 (de 248 más a 262 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Cierre (global) (seguimiento: rango 8 meses a 87 meses; evaluado con: cierre primario o secundario) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | Serío ^a | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 23/45 (51,1%) | 17/35 (48,6%) | OR 1,14 (0,45 a 2,91) ^c | 33 más por 1000 (de 187 menos a 248 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia (seguimiento: rango 8 meses a 87 meses; evaluado con: recurrencia de la fistula) ^d | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Serío ^e | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 4/19 (21,1%) | 6/17 (35,3%) | No estimable | | ⊕○○○ MUY BAJA | |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- 3/4 estudios con calificación negativa en desenlaces claramente definidos.
- Bajo tamaño de muestra. El estimador de resumen cruza por 0,75 y 1,25.
- Se calcula OR con base en la información reportada (método de Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios).
- Reportado por 1 estudio.

Derivación fecal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria

Pregunta: derivación fecal comparada en pacientes con enfermedad de Crohn perianal

Bibliografía: Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):783-92.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-------------|-----------------------|------------------|-------------------|-------------------|---------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Derivación fecal | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Respuesta clínica temprana (seguimiento: rango 9 meses a 135 meses; evaluado con: percepción de mejoría temprana) ^a | | | | | | | | | | | |
| 14 | Estudios observacionales ^b | No es serio ^c | Serío ^d | Serío ^e | No es serio | Ninguno | 234/373 (62,7%) | - | - | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Restauración de la continuidad intestinal luego de la derivación (seguimiento: rango 9 meses a 135 meses; evaluado con: continuidad intestinal exitosa luego de la derivación) ^a | | | | | | | | | | | |
| 15 | Estudios observacionales | No es serio | Serío ^f | Serío ^e | No es serio | Ninguno | 92/545 (16,9%) | - | - | ⊕○○○ MUY BAJA | |
| Procolectomía luego de la derivación (seguimiento: rango 9 meses a 135 meses; evaluado con: frecuencia de procolectomía luego de la derivación temporal) ^a | | | | | | | | | | | |
| 12 | Estudios observacionales | No es serio | Serío ^g | Serío ^e | No es serio | Ninguno | 173/413 (41,9%) | - | - | ⊕○○○ MUY BAJA | |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- Rango de medianas de seguimiento. No especificado para cada desenlace.
- Incluyen series de casos.
- Calificación con las herramientas NICE no evidencia riesgos de sesgo serios asociados a este tipo de estudios.
- Alta heterogeneidad entre los estudios. I²=64%.
- Los estudios incluyeron población pediátrica.
- Alta heterogeneidad entre los estudios. I²=54%.
- Alta heterogeneidad de los estudios. I²=63%.

Terapia con células madre

Pregunta: terapia con células madre comparada con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn perianal
Bibliografía: Cao Y, Ding Z, Han C, Shi H, Cui L, Lin R. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2017;62(4):851-60.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | | Efecto | | | Certainty | Importancia | | |
|--|---------------------------------------|------------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|----------------|------------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Terapia con células madre | Placebo | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Curación de la fistula (evaluado con: curación de la fistula) ^a | | | | | | | | | | | | |
| 14 | Estudios observacionales ^b | Muy serio ^c | No es serio | No es serio | Serío ^d | Ninguno | 72/136 (52,9%) | 40/125 (32,0%) | RR 1,66 (1,22 a 2,25) ^e | 211 más por 1000 (de 70 más a 400 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- No reportado. En evaluación de calidad. 9/14 estudios fueron calificados como tiempo insuficiente de seguimiento.
- Incluyen ensayos clínicos y estudios observacionales con grupo control.
- Alto riesgo de sesgos de selección, confusión, desempeño (medición). Además, el tiempo de seguimiento se consideró insuficiente para la medición de los desenlaces.
- Intervalo de confianza cruza por 1,25. Bajos tamaños de muestra.
- Se calcula RR con datos reportados. Estudio reporta diferencia de riesgos de 0,21, IC 95%: 0,09-0,32.

Pregunta 6. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el abordaje quirúrgico y endoscópico de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?

Medicamentos biológicos y frecuencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Pregunta: ¿El uso de medicamentos biológicos incrementa la frecuencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? ^a
Bibliografía: El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, Bendtsen F, Gluud LL. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2013;56(12):1423-33.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--|------------------|--|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Biológicos y complicaciones posquirúrgicas | [Comparación] | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Complicación en la anastomosis (seguimiento: media 30 días; evaluado con: definido como presencia de dehiscencia, fistula, absceso intraabdominal o presencia de fistula entérica. Verificado por imagen diagnóstica, laparotomía o laparoscopia) | | | | | | | | | | | | |
| 11 | Estudios observacionales ^b | Serio ^c | Serio ^d | No es serio | Serio ^e | Ninguno | 45/593 (7,6%) ^f | 143/1747 (8,2%) | OR 0,91 (0,56 a 1,47) ^g | 7 menos por 1000 (de 34 menos a 34 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Complicación médica mayor (seguimiento: media 30 días; evaluado con: definida como que amenaza la vida o que requiere hospitalización e incluye patología trombotica, renal o cardiovascular) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales | Serio ^c | No es serio | Serio ^h | Serio ^e | Ninguno | 24/458 (5,2%) | 51/1594 (3,2%) | OR 1,97 (1,23 a 3,14) | 31 más por 1000 (de 7 más a 68 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Reintervención quirúrgica (seguimiento: media 30 días; evaluado con: proporción de pacientes que requieren una nueva cirugía) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Estudios observacionales | Serio ^c | No es serio | Serio ^h | Muy serio ^e | Ninguno | 21/212 (9,9%) | 89/1106 (8,0%) | OR 1,09 (0,61 a 1,95) | 7 más por 1000 (de 31 menos a 76 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Cualquier complicación postoperatoria (seguimiento: media 30 días; evaluado con: proporción de pacientes que experimentan una complicación posquirúrgica) | | | | | | | | | | | | |
| 13 | Estudios observacionales | Serio ^c | Serio ^d | Serio ^h | Serio ^e | Ninguno | 238/419 (56,8%) | 589/1627 (36,2%) | OR 1,18 (0,86 a 1,62) ⁱ | 39 más por 1000 (de 34 menos a 117 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

| Mortalidad (seguimiento: media 30 días; evaluado con: fallecimiento posterior a la intervención) | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|---------|----------------|------------------|----------------------------------|--|------------------|---------|
| 5 | Estudios observacionales | No es serio | Serio ^d | Serio ^h | Muy serio ^e | Ninguno | 10/231 (4,3%) | 10792 (1,3%) | OR 4,80 (0,66 a 34,82) | 45 más por 1000 (de 4 menos a 295 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Otras complicaciones no mayores (seguimiento: media 30 días; evaluado con: infección de sitio operatorio, ileo prolongado, adherencias, sangrado gástrico, dehiscencia de la herida) | | | | | | | | | | | | |
| 9 | Estudios observacionales | Serio ^c | No es serio | Serio ^h | Serio ^e | Ninguno | 74/473 (15,6%) | 180/1625 (11,1%) | OR 1,40 (1,05 a 1,85) | 44 más por 1000 (de 6 más a 94 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a cirugía abierta o laparoscópica y que recibían cualquier tipo de anti-FNT durante los 3 meses previos a la intervención. AMSTAR 9/11.
- De los estudios recuperados, 11 de ellos reclutaron pacientes con enfermedad de Crohn y otros 3 reclutaron pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o colitis indeterminada.
- Basados en la escala de NO, 3 estudios fueron catalogados como alto riesgo de sesgo (≤ 6 estrellas), 7 como de riesgo intermedio (7 estrellas) y 4 como en bajo riesgo (8 estrellas).
- I2 mayor al 40%.
- IC pasa por punto crítico de 0,75 y/o 1,25.
- 9 de los estudios incluidos administraron infliximab, en tanto que 4 proporcionaron adalimumab o certolizumab. Todos los estudios incluidos reclutaron participantes que recibían de forma concomitante esteroides e inmunomoduladores.
- Cuando se realizó el análisis de sensibilidad limitando la población a estudios con Crohn exclusivamente: RR: 1,06; IC 95%: 0,41-2,74. Limitado a estudios de bajo riesgo de sesgo: RR, 1,63; IC 95%: 1,03-2,60; NNH: 37 pacientes.
- No se realizó análisis de subgrupos para pacientes solo con Crohn.
- Cuando se realizó el análisis de subgrupos por estudios de bajo riesgo de sesgo se incrementó el riesgo de complicaciones: RR: 1,77; IC 95%: 1,46-2,15.

Inmunomoduladores previos a una resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn y riesgo de complicaciones

Pregunta: ¿El uso de inmunomoduladores previos a una resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn incrementa el riesgo de complicaciones? ^a
Bibliografía: Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2014;57(S):663-74.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--|----------------|--|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Inmunomoduladores y complicaciones quirúrgicas | [Comparación] | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| 14 | Estudios observacionales ^b | Serio ^c | No es serio | Serio ^d | Serio ^e | Ninguno | 70/283 (24,7%) | 60/365 (16,4%) | RR 1,42 (1,05 a 1,92) ^f | 69 más por 1000 (de 8 más a 151 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Infección postoperatoria en pacientes con anti-FNT en los 3 meses previos al procedimiento (seguimiento: media 30 días; evaluado con: incluye: infección de tejidos blandos, dehiscencia de herida, absceso intraabdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteriemia) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales ^b | Serio ^c | No es serio | Serio ^d | Serio ^e | Ninguno | 51/382 (13,4%) | 67/644 (10,4%) | RR 1,45 (1,01 a 2,08) ^g | 47 más por 1000 (de 1 más a 112 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Infección postoperatoria en pacientes que reciben corticosteroides previos al procedimiento de 1 semana a 1 mes (seguimiento: media 30 días; evaluado con: incluye: infección de tejidos blandos, dehiscencia de herida, absceso intraabdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteriemia) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Estudios observacionales ^b | Serio ^c | Serio ^h | Serio ^d | Serio ^e | Ninguno | i | i | RR 1,23 (0,66 a 2,29) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 2 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Infección postoperatoria en pacientes que reciben tiopurinas, uso previo de 2 semanas a 3 meses (seguimiento: media 30 días; evaluado con: incluye: infección de tejidos blandos, dehiscencia de herida, absceso intraabdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteriemia) | | | | | | | | | | | | |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- De los 21 estudios incluidos, 5 reclutaron participantes con otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal; 14 estudios reportaron información del uso de anti-FNT; 13, de corticoides; 8, de tiopurinas; y 6, del uso combinado de inmunosupresores. AMSTAR 7/11.
- 3 estudios fueron de casos y controles y los 18 restantes, de cohortes (prospectivos o retrospectivos).
- Se trata de estudios observacionales. Limitaciones en el ajuste de la confusión, riesgo en el sesgo de selección y medición.
- El estimador del efecto incluye estudios en pacientes que presentan otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.
- IC pasa por punto crítico de 0,75 y/o 1,25.
- Al análisis de subgrupos, solo pacientes con Crohn: RR: 1,31; IC 95%: 1,06-1,64.
- Cuando se realizó el análisis de subgrupos a estudios de bajo riesgo de sesgo: RR: 1,45; IC 95%: 1,01-2,08; solo pacientes con Crohn: RR: 1,45; IC 95%: 1,13-1,87; y por dosis de esteroide, alta dosis: RR: 1,67; IC 95%: 1,31-2,13.
- Mayor al 40%.
- Datos no proporcionados por los autores de la revisión sistemática.

Tratamiento quirúrgico versus manejo médico en abscesos intrabdominales

Pregunta: cirugía comparada con manejo médico para el manejo de abscesos intrabdominales en pacientes con enfermedad de Crohn

Bibliografía: Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Outcomes of initial medical compared with surgical strategies in the management of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(3):235-41.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Ne de pacientes | | | Efecto Absoluto (IC 95%) | Calidad | Importancia |
|---|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|-------------|-----------------------|-----------------|---------------|--------------------------|------------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cirugía | Manejo médico | | | |
| Resolución del absceso (evaluado con: resolución del absceso) ^a | | | | | | | | | | | |
| 9 | Estudios observacionales ^b | No es serio ^c | Serio ^d | No es serio | No es serio | Ninguno ^e | 229/284 (80,6%) | - | - | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Resolución de abscesos - 1 año (evaluado con: resolución de abscesos) | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales ^b | No es serio ^c | Serio ^f | No es serio | No es serio | Ninguno ^e | 179/207 (86,5%) | - | - | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Necesidad de crear estomas (evaluado con: frecuencia de creación de estomas) ^a | | | | | | | | | | | |
| 6 | Estudios observacionales ^b | No es serio ^c | Serio ^g | No es serio | No es serio | Ninguno ^e | 67/196 (34,2%) | - | - | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- No especificado.
- Especificados como series de casos retrospectivas.
- Los autores clasifican todos los estudios como calificación global moderada.
- Heterogeneidad intermedia. I² = 56%, modelo de efectos aleatorios.
- Las características de los pacientes presentados en la **Tabla 1** sugieren un posible sesgo de confusión.
- Heterogeneidad intermedia. I² = 58%, modelo de efectos aleatorios.
- Heterogeneidad intermedia. I² = 54% modelo de efectos aleatorios.

Dilatación neumática endoscópica en enfermedad de Crohn

Pregunta: dilatación neumática endoscópica comparada en pacientes con enfermedad de Crohn

Bibliografía: Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(10):1137-48.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia |
|---|---------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|-------------|---|----------------------------------|---|------------------------------------|------------------|-------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Dilatación neumática endoscópica | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Respuesta a los síntomas (seguimiento: rango 12 meses a 172 meses; evaluado con: respuesta sintomática) | | | | | | | | | | | |
| 16 | Estudios observacionales ^a | Serío ^b | Serío ^c | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | 393/615 (63,9%) | Frecuencia en porcentaje (%) 70,2 (60,0 a 78,8) | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Respuesta técnica (seguimiento: rango 12 meses a 172 meses; evaluado con: respuesta endoscópica) | | | | | | | | | | | |
| 19 | Estudios observacionales ^a | Serío ^b | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | 403/435 (92,6%) | Frecuencia en porcentaje (%) 90,6 (87,8 a 92,8) | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Perforación (seguimiento: rango 12 meses a 172 meses; evaluado con: frecuencia de perforaciones) | | | | | | | | | | | |
| 22 | Estudios observacionales ^a | Serío ^b | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^d | 16/654 (2,4%) | Frecuencia en porcentaje (%) 3,0 (2,2 a 4,0) | -- por 1000 (de -- a --) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza.

Explicaciones

- Incluye RCT y no aleatorizados.
- El reporte de resultados muestra que la mayoría de los estudios tuvo alto riesgo de sesgo de selección. No se incluyen comparaciones.
- Heterogeneidad alta (I² = 63,8%).
- Funnel plot* muestra importante asimetría en la distribución de los estudios.

Plastia de estenosis (estricturoplastia) versus resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado

Pregunta: estricturoplastia comparada con resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn en intestino delgado

Bibliografía: Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis.* 2007;9(8):686-94.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | Certainty | Importancia | | | |
|---|---------------------------------------|--------------------------|--------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|---------------------------------|---|----------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | | | | Estricturo-plastia | Resección intestinal | Relativo (IC 95%) |
| Supervivencia libre de recurrencia (evaluado con: tiempo a la recurrencia) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Estudios observacionales ^a | No es serio ^b | No es serio | Serio ^c | No es serio | Ninguno | ^d | ^d | HR 1,08 (1,02 a 1,15) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Complicaciones (global) (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses; evaluado con: cualquier complicación) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales ^a | No es serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^e | Ninguno | ^d | ^d | OR 0,60 (0,31 a 1,16) | 1 menos por 1000 (de 0 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia quirúrgica (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses; evaluado con: recurrencia que haya requerido de tratamiento quirúrgico) | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Estudios observacionales ^a | No es serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^f | Ninguno | 108/286 (37,8%) | 111/358 (31,0%) | OR 1,36 (0,96 a 1,93) | 69 más por 1000 (de 9 menos a 154 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia médica (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses; evaluado con: recurrencia que requirió tratamiento médico) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales ^a | No es serio ^b | Serio ^g | Serio ^c | Muy serio ^e | Ninguno | ^d | ^d | OR 0,80 (0,09 a 6,85) | 1 menos por 1000 (de 0 menos a 7 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Sepsis (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses; evaluado con: sepsis) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales ^a | No es serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^e | Ninguno | ^d | ^d | OR 0,67 (0,27 a 1,67) | 1 menos por 1000 (de 0 menos a 2 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

HR: razón de riesgos instantáneos; IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Incluyen estudios prospectivos y retrospectivos.
- La mayoría de los estudios fueron calificados como calidad intermedia con herramienta Newcastle Ottawa.
- Los estudios incluyeron población pediátrica.
- No especificado. Tampoco brindan información para realizar estimaciones.
- Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75 y 1,25.
- Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por valor nulo y 1,25.
- Alta heterogeneidad: $X^2 = 3,65$; $p = 0,06$.

Laparoscopia versus cirugía abierta

Pregunta: laparoscopia comparada con cirugía abierta en pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado

Bibliografía: Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(1):CD006956.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Evaluación de la calidad | | | Nº de pacientes | | Efecto Absoluto (IC 95%) | Calidad | Importancia |
|---|--------------------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------|-----------------------|---------------|----------------------------------|--------------------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Laparoscopia | | | |
| Infección de la herida quirúrgica (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses; evaluado con: infección de la herida quirúrgica) | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 2/61 (3,3%) | 9/69 (13,0%) | OR 0,25 (0,03 a 2,39) | ⊕ OOO MUY BAJA | CRÍTICO |
| Dehiscencia de la anastomosis (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses; evaluado con: dehiscencia de la anastomosis) | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 1/61 (1,6%) | 0/59 (0,0%) | OR 2,90 (0,11 a 74,12) | ⊕ OOO MUY BAJA | CRÍTICO |
| Abscesos intrabdominales (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses; evaluado con: abscesos intrabdominales) | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 0/61 (0,0%) | 2/59 (3,4%) | OR 0,19 (0,01 a 4,06) | ⊕ OOO MUY BAJA | CRÍTICO |
| Estancia hospitalaria (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses; evaluado con: estancia hospitalaria postoperatoria, sin otra especificación) | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 10/61 (16,4%) | 13/59 (22,0%) | OR 0,70 (0,28 a 1,73) | ⊕ OOO MUY BAJA | CRÍTICO |
| Íleo postoperatorio (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses; evaluado con: íleo postoperatorio) | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^a No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 3/61 (4,9%) | 5/59 (8,5%) | OR 0,55 (0,13 a 2,43) | ⊕ OOO MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia que requirió manejo quirúrgico (seguimiento: rango 6,7 años a 10,98 años; evaluado con: recurrencia que requirió manejo quirúrgico) | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serío ^c No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 10/57 (17,5%) | 11/54 (20,4%) | OR 0,85 (0,32 a 2,27) | ⊕ OOO MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

a. Maartense, 2006: alto riesgo de sesgo de cegamiento. Además, se reporta un posible sesgo de selección y desempeño asociado al brazo de laparoscopia (por curva de aprendizaje en la técnica) // Milsom, 2001: alto riesgo de sesgo de cegamiento. No reportan análisis con intención a tratar. Además, se reporta un posible sesgo de selección y desempeño asociado al brazo de laparoscopia (por curva de aprendizaje en la técnica).

b. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0,75 y 1,25.

c. Eshuis, 2010: alto riesgo de desempeño (cegamiento). Además, se reporta un posible sesgo de selección y desempeño en el brazo de laparoscopia (por curva de aprendizaje en la técnica). Riesgo incierto de selección (aleatorización) // Stocchi, 2008: alto riesgo de desempeño (cegamiento). No reporta análisis por intención de tratar. Se reporta un posible sesgo de selección y desempeño en el brazo de laparoscopia (por curva de aprendizaje en la técnica). Riesgo incierto de selección (aleatorización y ocultamiento).

Tipos de anastomosis en resección ileocólica

Pregunta: anastomosis laterolateral comparado con anastomosis terminoterminal en pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección ileocólica
Bibliografía: He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(7):1544-51.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|---|---------------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---|------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Anastomosis laterolateral | Anastomosis terminoterminal | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Complicaciones globales (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses; evaluado con: cualquier complicación) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales ^a | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 48/366 (13,1%) | 87/392 (22,2%) | OR 0,54 (0,32 a 0,93) | 88 menos por 1000 (de 12 menos a 138 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Fuga de la anastomosis (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses; evaluado con: fuga o dehiscencia de la anastomosis) | | | | | | | | | | | | |
| 7 | Estudios observacionales ^a | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 10/366 (2,7%) | 29/392 (7,4%) | OR 0,45 (0,20 a 1,00) | 39 menos por 1000 (de 0 menos a 58 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses; evaluado con: recurrencia) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Estudios observacionales ^a | Serio ^b | Muy serio ^d | No es serio | No es serio | Ninguno | 52/271 (19,2%) | 139/288 (48,3%) | OR 0,20 (0,07 a 0,55) | 325 menos por 1000 (de 144 menos a 421 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Reoperación (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses; evaluado con: reoperación) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Estudios observacionales ^a | Serio ^b | Serio ^e | No es serio | No es serio | Ninguno | 21/396 (5,3%) | 95/425 (22,4%) | OR 0,18 (0,07 a 0,45) | 174 menos por 1000 (de 109 menos a 204 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Inclusión de 3 RCT y 5 no aleatorizados en total.
- Limitaciones en la comparabilidad de los estudios. Medida con Newcastle Ottawa.
- Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75.
- Alta heterogeneidad de los estudios. I² = 80%.
- Alta heterogeneidad entre los estudios. I² = 58%.

Resección quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn localizada en colon

Pregunta: colectomía total o subtotal comparada con colectomía segmental en pacientes con enfermedad de Crohn colónica

Bibliografía: Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2006;8(2):82-90.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|---|--------------------------|--------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|----------------------|----------------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Colectomía total o subtotal | Colectomía segmental | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Recurrencia global (evaluado con: necesidad de reoperación o de tratamiento médico para el manejo de la recaída) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | No es serio ^a | No es serio | Serio ^b | Muy serio ^c | Ninguno ^d | 116/213 (54,5%) | 109/201 (54,2%) | OR 1,01 (0,49 a 2,06) | 2 más por 1000 (de 167 más a 175 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recurrencia quirúrgica (evaluado con: necesidad de reoperación debido a una complicación de la EC o fallo en el tratamiento médico) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Estudios observacionales | No es serio ^a | Serio ^e | Serio ^f | Muy serio ^c | Ninguno ^d | 55/111 (49,5%) | 63/137 (46,0%) | OR 1,08 (0,39 a 2,95) | 19 más por 1000 (de 211 menos a 255 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Complicaciones postoperatorias (evaluado con: complicaciones postoperatorias) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales | No es serio ^a | Muy serio ^g | Serio ^h | Muy serio ^c | Ninguno | 12/96 (12,5%) | 12/80 (15,0%) | OR 1,43 (0,16 a 12,74) | 52 más por 1000 (de 123 menos a 542 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Necesidad de estoma permanente (evaluado con: necesidad de un estoma permanente después del procedimiento quirúrgico) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | No es serio ^a | No es serio | Serio ⁱ | Serio ^j | Ninguno | 13/48 (27,1%) | 15/104 (14,4%) | OR 2,75 (0,78 a 9,71) | 172 más por 1000 (de 28 menos a 476 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Calificación de estudios con herramienta Newcastle Ottawa modificada (/10) 6 a 7.
- 2/4 estudios incluyeron población pediátrica.
- Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75 y 1,25.
- Los autores reportan que el análisis gráfico no mostró un sesgo de publicación. No se encuentra la gráfica disponible.
- Alta heterogeneidad entre los estudios. I² = 57,9%.
- 3/5 estudios incluyeron población pediátrica.
- Alta heterogeneidad entre los estudios. I² = 79,4%.
- 1/3 estudios incluyeron población pediátrica.
- 1/4 estudios incluyó población pediátrica.
- Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por valor nulo y 1,25.

Pregunta 7. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para prevenir la recurrencia en los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn posquirúrgica?

Probióticos para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Bibliografía: Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):389-400.

| Nº de estudios | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | | |
|--|----------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|----------------|---------------------------------|--|---------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Probióticos | Placebo | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Prevenir la recaída clínica en pacientes posquirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: necesitar terapia adicional o CDAI > 150 o incremento en CDAI > 70 puntos con respecto a la basal) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 28/105 (26,7%) | 28/108 (25,9%) | RR 1,06 (0,59 a 1,92) | 16 más por 1000 (de 106 menos a 239 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Prevenir la recaída endoscópica en pacientes posquirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: puntaje Rutgeerts > 2) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 94/163 (57,7%) | 96/170 (56,5%) | RR 1,04 (0,82 a 1,31) | 23 más por 1000 (de 102 menos a 175 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- AMSTAR 9/11.
- Algunas limitaciones para el dominio generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
- IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- Tamaño de muestra no óptimo.

Bibliografía: Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;20(1): 21-35.

| Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia | | | |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|---------------------------------|--|------------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Probióticos solos o con tratamiento habitual | Placebo más tratamiento habitual | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Recaída endoscópica (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses; evaluado con: puntaje Rutgeerts) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^e | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 50/97 (51,5%) | 53/103 (51,5%) | RR 1,08 (0,67 a 1,74) | 41 más por 1000 (de 170 menos a 381 más) | ⊕○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. AMSTAR 8/11.
- b. Estudios con puntaje Jaded de 3 o más.
- c. Tamaño de muestra no óptimo.
- d. IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- e. I2 >40%.

Antibióticos para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Bibliografía: Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16(2):58-66.

| Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------|--------------|---------------------------------|--|--------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Antibióticos | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica o remisión (seguimiento: rango 3 meses a 6 meses; evaluado con: CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o reducción >50% en el número de las fistulas por al menos 4 semanas) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^c | No es serio | No es serio | Serio ^d | Ninguno | 6/17 (35,2%) | 5/16 (31,2%) | RR 1,13 (0,43 a 2,98) | 124 más por 1000 (de 64 más a 191 más) | ⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. El antibiótico utilizado fue ciprofloxacina. AMSTAR 7/11.
- b. Enfermedad de Crohn postoperatoria. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores).
- c. Evaluados con escala de Jaded. Limitaciones en la generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
- d. IC pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.

Bibliography: Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006873.pub2>.

| № of studies | Quality assessment | | | | | № of patients | Effect | | Quality | Importance | | |
|---|--------------------|--------------|---------------|--------------|------------------------------|---------------|----------------------|----------------|----------------------------------|---|------------------|-------------------|
| | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | | Other considerations | Intervenciones | | | Placebo | Relative (95% CI) |
| Recurrencia endoscópica grave: 5-Nitroimidazol vs Placebo (follow up: mean 3 months; assessed with: Rutgeerts puntaje 12 o mayor) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Not serious | Not serious | Not serious | Serious ^{a, b} | None | 14/70 (20,0%) | 32/70 (45,7%) | RR 0.44 (0.26 to 0.74) | 256 fewer per 1,000 (from 119 fewer to 338 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRÍTICO |
| Retiro por eventos adversos: 5-Nitroimidazol vs Placebo (follow up: mean 3 months) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Not serious | Not serious | Not serious | Very serious ^{a, b} | None | 21/70 (30,0%) | 7/70 (10,0%) | RR 3.00 (1.37 to 6.58) | 200 more per 1,000 (from 37 more to 558 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRÍTICO |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

Explanations

- a. IC amplio pasa por 1,25 y/o 0,75.
- b. Tamaño de muestra no óptimo.
- c. AMSTAR 9/11.

Azatioprina o 6-mercaptopurina para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Pregunta: azatioprina o 6-mercaptopurina comparada con placebo o cualquier otra intervención para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica^a

Bibliografía: Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(8):CD010233. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010233.pub2>.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------------------------------|------------------------|--|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Azatioprina o 6-mercaptopurina | Placebo o cualquier otra intervención | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Recada clínica versus placebo (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI >200 o que requiere esteroides o CDAI más de 60 puntos con respecto al basal) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 42/87 (48,3%) | 51/81 (63,0%) | RR 0,74 (0,58 to 0,94) | 164 fewer per 1,000 (from 38 fewer to 264 fewer) | ⊕⊕⊕⊕ LOW | CRÍTICO |
| Recada endoscópica versus placebo (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: >2 Rutgeers) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 8/47 (17,0%) | 17/40 (42,5%) | RR 0,40 (0,19 to 0,83) | 255 fewer per 1,000 (from 72 fewer to 344 fewer) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRÍTICO |
| Eventos adversos que requieren retiro de la terapia versus placebo (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 13/87 (14,9%) | 9/81 (11,1%) | RR 1,33 (0,59 to 2,98) | 37 more per 1,000 (from 46 fewer to 220 more) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRÍTICO |
| Recada clínica versus 5-ASA (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: CDAI >200 o que requiere esteroides o CDAI más de 60 puntos con respecto al basal) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^e | No es serio | Serious ^e | Ninguno | 137/218 (62,8%) | 112/207 (54,1%) | RR 1,14 (0,93 to 1,41) | 76 more per 1,000 (from 38 fewer to 222 more) | ⊕⊕⊕⊕ VERY LOW | CRÍTICO |

| Recaída endoscópica versus 5-ASA (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: > 2 Rutgeers) | | | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------------------|------------------------|-------------|--------------------------|---------|----------------|---------------|--|--|------------------|---------|
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Muy serio ^e | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 19/64 (29,7%) | 36/62 (58,1%) | RR 0.55 (0.23 to 1.32) | 261 fewer per 1,000 (from 186 more to 447 fewer) | ⊕○○○ VERY LOW | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos versus 5-ASA (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | No es serio | Ninguno | 44/218 (20,2%) | 20/205 (9,8%) | RR 2.07 (1.26 to 33.90) | 104 more per 1,000 (from 25 more to 1,000 more) | ⊕⊕○○ MODERATE | CRÍTICO |
| Recaída clínica versus infliximab o adalimumab (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: CDAI >200 o que requiere esteroides o CDAI más de 60 puntos con respecto al basal) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 2/11 (18,2%) | 1/11 (9,1%) | RR 2.00 (0.21 to 18.98) ^f | 91 more per 1,000 (from 72 fewer to 1,000 more) | ⊕○○○ VERY LOW | CRÍTICO |
| Recaída endoscópica, infliximab o adalimumab (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: > 2 Rutgeers) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serious ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 4/10 (40,0%) | 1/11 (9,1%) | RR 4.40 (0.59 to 33.07) ^g | 309 more per 1,000 (from 37 fewer to 1,000 more) | ⊕○○○ VERY LOW | CRÍTICO |
| Retiro debido a eventos adversos infliximab o adalimumab (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serious ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 1/11 (9,1%) | 0/11 (0,0%) | RR 3.00 (0.14 to 66.53) ^h | 0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer) | ⊕○○○ VERY LOW | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- AMSTAR 9/11.
- Serías limitaciones en el dominio, enmascaramiento de los participantes y del personal.
- IC amplio pasa por punto crítico 1,25 y/o 0,75.
- Tamaño de muestra no óptimo.
- IC > 40%.
- Recaída clínica frente a ADA: RR: 5,18 (1,35-19,83).
- Recaída endoscópica frente a ADA: RR: 10,35 (1,50-71,32).
- Retiro por eventos adversos frente a ADA: RR: 1,88 (0,19-18,80).

5-aminosalicilatos para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Pregunta: 5-aminosalicilatos comparado con placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica
Bibliografía: Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(1):CD008414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008414.pub2>.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto Absoluto (IC 95%) | Calidad | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------|-------------------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | 5-aminosalicilatos | Placebo | | | |
| Recalida clínica (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses; evaluado con: síntomas más CDAI >150 o >200 o aumento en más de 60 puntos) | | | | | | | | | | | |
| 8 ^a | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serious ^b | Ninguno | 225/520 (43,3%) | 267/541 (49,4%) | RR 0.71 (0.54 to 0.94) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRÍTICO |
| Eventos adversos (follow up: range 12 months to 24 months) | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^{b,c} | Ninguno | 29/330 (8,8%) | 27/334 (8,1%) | RR 1.06 (0.61 to 1.85) | ⊕⊕○○ LOW | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- AMSTAR 8/11.
- IC amplio, pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25.
- Tamaño de muestra no óptimo.

Budesonida para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Bibliografía: Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD006873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006873.pub2>.

| Nº of studies | Quality assessment | | | | | Nº of patients | | | Effect | | Quality | Importance |
|--|--------------------|--------------|---------------|--------------|-----------------------------|----------------------|----------------|----------------|------------------------|---|----------|------------|
| | Study design | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Intervenciones | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | | |
| Recaida endoscópica grave: budesonida vs. placebo (follow up: mean 12 months; assessed with: Rutgeerts puntaje 12 o mayor) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Not serious | Not serious | Not serious | Very serious ^{a,b} | None | 53/106 (50,0%) | 57/106 (53,8%) | RR 0.87 (0.50 to 1.49) | 70 fewer per 1,000 (from 263 more to 269 fewer) | ⊕⊕○○ LOW | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios: budesonida vs. placebo (follow up: mean 12 months) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Not serious | Not serious | Not serious | Very serious ^{a,b} | None | 7/106 (6,6%) | 7/106 (6,6%) | RR 1.01 (0.37 to 2.78) | 1 more per 1,000 (from 42 fewer to 118 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRÍTICO |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio.

Explanations

- a. IC amplio pasa por 1,25 y/o 0,75.
- b. Tamaño de muestra no óptimo.
- c. AMSTAR 9/11.

Anti-FNT comparado con terapia convencional para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Pregunta: anti-FNT comparado con terapia convencional para prevenir la recurrencia histológica posquirúrgica en pacientes enfermedad de Crohn^a

Bibliografía: Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold ML. Antitumor necrosis factor α is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(10):1152-9.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|--|--------------------------|-----------------|----------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------|----------------------|------------------------|--|-------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Anti-FNT | Terapia convencional | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Prevención de recurrencia histológica (seguimiento: media 54 semanas; evaluado con: puntaje histológico de D'Haens modificado) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^b | Ninguno | 8/11 (72,7%) | 4/13 (30,8%) | RR 6,00 (1,02 a 35,37) | 1.000 más por 1000 (de 6 más a 1000 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- a. Se trata de infliximab versus mesalamina o 6-mercaptopurina. Terapia iniciada de 2 a 4 semanas posterior a la intervención quirúrgica. AMSTAR 7/11.
- b. Tamaño de muestra no óptimo e IC pasa por puntos crítico 1,25.

Pregunta: anti-FNT comparado con inmunomoduladores para tratar la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica ^a

Bibliografía: Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):191-6.

| Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | | |
|--|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|---------------|-------------------|------------------------------------|--|---------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Anti-FNT | Inmunomoduladores | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Remisión endoscópica (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses; evaluado con: puntaje Rutgeerts <2) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 10/21 (47,6%) | 11/29 (3,4%) | OR 16,64 (2,51 a 110,27) | 338 más por 1000 (de 48 más a 763 más) | ⊕⊕○○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- a. AMSTAR 8/11.
- b. Serias limitaciones en la generación de la secuencia y en el ocultamiento de la asignación.
- c. Tamaño de muestra no óptimo.

Seguridad y efectividad de diferentes estrategias para prevenir la recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas para prevenir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica? ^a
Bibliografía: Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):613-23.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | | Efecto | | Calidad | Importancia | |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|-------------------|-----------------------|--|---------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Intervención | Otra Intervención | Relativo (IC 95%) | | | Absoluto (IC 95%) |
| Recaída clínica con inmunomodulador versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^c | No es serio | Serio ^d | Ninguno | 50/162 (30,9%) | 60/158 (38,0%) | RR 0,83 (0,54 a 1,30) | 65 menos por 1000 (de 114 más a 175 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída clínica con inmunomodulador con antibiótico versus solo antibiótico (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 3/32 (9,4%) | 7/29 (24,1%) | RR 0,39 (0,11 a 1,36) | 147 menos por 1000 (de 87 más a 215 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída clínica con inmunomodulador con antibiótico versus solo inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 1/25 (4,0%) | 2/25 (8,0%) | RR 0,50 (0,05 a 5,17) | 40 menos por 1000 (de 76 menos a 334 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída clínica con anti-FNT versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 1/16 (6,3%) | 9/18 (50,0%) | RR 0,13 (0,02 a 0,88) | 435 menos por 1000 (de 60 menos a 490 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída clínica con anti-FNT versus inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | Serio ^c | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 2/27 (7,4%) | 13/27 (48,1%) | RR 0,24 (0,02 a 2,40) | 366 menos por 1000 (de 472 menos a 674 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída clínica con anti-FNT más 5-ASA versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{d,e} | Ninguno | 2/15 (13,3%) | 4/16 (25,0%) | RR 0,53 (0,11 a 2,50) | 118 menos por 1000 (de 223 menos a 375 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Al análisis del Network-metaanálisis se observó que anti-FNT en monoterapia fue superior al inmunomodulador en monoterapia (RR: 0,11; IC 95%: 0,01-0,40); no obstante, hay que tener en cuenta que, en la comparación cabeza a cabeza, el estimado no fue estadísticamente significativo. La terapia anti-FNT en monoterapia fue, además, superior a los antibióticos, pero este estimador se basa fundamentalmente en evidencia indirecta (RR: 0,20; IC 95%: 0,01-0,84). También se observó que la combinación de inmunomodulador y antibióticos no fue diferente significativamente de la monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,34; IC 95%: 0,05-1,20) o del antibiótico en monoterapia (RR: 0,48; IC 95%: 0,08-1,46), a pesar de que, basado en evidencia indirecta ante la ausencia de comparaciones cabeza a cabeza, la monoterapia con inmunomodulador no fue superior a la terapia con antibiótico (RR: 1,92; IC 95%: 0,93-4,00).

b. Algunas limitaciones en los dominios enmascaramiento de los participantes, del personal y del evaluador, datos incompletos y generación de la secuencia.

c. I2 >40%.

d. IC amplio, pasa por punto crítico 0,75 y/o 1,25.

e. Tamaño de muestra no óptimo.

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas para prevenir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica? ^a
Bibliografía: Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(1):64-76.

| Nº de estudios | Evaluación de la calidad | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Calidad | Importancia | | |
|--|--------------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|---------------|-------------------|---------------------------------|---|-------------------|-------------------|
| | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Intervención | Otra intervención | | | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) |
| Recaída endoscópica: inmunomodulador versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario o definida por el autor) | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 4/196 (42,7%) | 54/90 (60,0%) | RR 0,77 (0,55 a 1,08) | 138 menos por 1000 (de 48 más a 270 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída endoscópica: inmunomodulador más antibiótico versus antibiótico (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario o definida por el autor) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 14/32 (43,8%) | 20/29 (69,0%) | RR 0,63 (0,40 a 1,01) | 255 menos por 1000 (de 7 más a 414 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída endoscópica: inmunomodulador más antibiótico versus inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario o definida por el autor) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 5/23 (21,7%) | 8/22 (36,4%) | RR 0,60 (0,23 a 1,55) | 145 menos por 1000 (de 200 más a 280 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída endoscópica anti-FNT versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 a 24 meses; evaluado con: Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario o definida por el autor) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 0/16 (0,0%) | 14/18 (77,8%) | RR 0,04 (0,00 a 0,60) | 747 menos por 1000 (de -- a 311 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Recaída endoscópica anti-FNT versus inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario o definida por el autor) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Serio ^c | Ninguno | 1/27 (3,7%) | 15/27 (55,6%) | RR 0,13 (0,03 a 0,66) | 483 menos por 1000 (de 189 menos a 539 menos) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Recaída endoscópica anti-FNT más 5-ASA versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses; evaluado con: Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario o definida por el autor) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | No es serio | Muy serio ^{c,d} | Ninguno | 4/15 (26,7%) | 13/16 (81,3%) | RR 0,33 (0,14 a 0,78) | 544 menos por 1000 (de 179 menos a 699 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Basados en los resultados del Network-metaanálisis, la monoterapia con anti-FNT fue superior a todas las demás estrategias versus mesalamina (RR: 0,02; IC 95%: 0,00-0,07), antibióticos (RR: 0,03; IC 95%: 0,00-0,15), monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,04; IC 95%: 0,00-0,14), inmunomodulador combinado con antibióticos (RR: 0,03; IC 95%: 0,00-0,49) y budesonida (RR: 0,005; IC 95%: 0,00-0,08). La combinación de inmunomodulador y antibióticos no fue significativamente diferente de la monoterapia con inmunomodulador (RR: 0,54; IC 95%: 0,12-1,59) o de antibióticos (RR: 0,43; IC 95%: 0,10-1,19). Adicionalmente, la monoterapia con inmunomodulador no fue significativamente diferente de la monoterapia con antibióticos en reducir el riesgo de recaída endoscópica (RR: 0,97; IC 95%: 0,26-2,53).

b. Algunas limitaciones en los dominios enmascaramiento de los participantes, del personal y del evaluador, datos incompletos y generación de la secuencia.

c. Tamaño de muestra no óptimo.

d. IC pasa por punto crítico de 0,75 y/o 1,25.

REFERENCIAS

1. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
3. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(1):13-27. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.186>
4. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today*. 1993;14(9):426-30. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90244-F](https://doi.org/10.1016/0167-5699(93)90244-F)
5. Behr MA, Divangahi M, Lalande JD. What's in a name? The (mis)labelling of Crohn's as an autoimmune disease. *Lancet*. 2010;376(9736):202-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60282-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60282-6)
6. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(8):570-80. <https://doi.org/10.1038/nri3261>
7. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(8):942-51. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>
8. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.10.001>
9. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
10. Kotze PG, Underwood F, Damiao AOMC, Panaccione R, Ng S, Kaplan G. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: a Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(2):304-12. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.030>
11. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35(4):259-64. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000534>
12. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez K, Bosques-Padilla F, Martínez-Vázquez M, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016291>
13. Juliao F, Damas OM, Arrubla M, Calixto O, Camargo J, Cruz L, et al. The prevalence of inflammatory bowel disease in Colombia is increasing: report on the national prevalence of IBD and description of IBD phenotype. *Gastroenterology* 2019;156(6):S-405. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37865-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37865-5)
14. Arguello M, Archila P, Sierra F, Otero W. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol*. 1991;6(4):237-72.
15. Juliao Baños F, Ruiz Vélez MH, Flórez Arango JF, Donado Gómez JH, Marín Zuluaga JJ, Monsalve Arango C, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2010;25(3):240-51.
16. Reyes GA, Gil FL, Carvajal GD, Sánchez C, Aponte D, González C, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: características de fenotipo y tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia. *Rev Col Gastroenterol* 2018;29 (1):11-8. <https://doi.org/10.22516/25007440.196>
17. Rojas CA, Sánchez-Londoño S, Rojas NE, Sepúlveda S, García J, Jiménez D, et al. Descripción clínico-epidemiológica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en una clínica de cuarto nivel en Cali. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(2):166-73. <https://doi.org/10.22516/25007440.409>
18. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota from 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(6):857-63. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.039>
19. Enfermedades huérfanas [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; 2020. Disponible en: <https://bit.ly/364B42h>
20. Johnston RD, Logan RF. What is the peak age for onset of IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(Suppl 2):S4-S5. <https://doi.org/10.1002/ibd.20545>
21. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annesse V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
22. Gomollon F, Dignass A, Annesse V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis*. 2017;11(1):3-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw168>
23. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of

- Meta-analyses. *Gastroenterology*. 2019;157(3):647-59. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.016>
24. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-19. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.120>
 25. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3369>
 26. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):444-54. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.6>
 27. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(1):8-15. <https://doi.org/10.1097/00054725-200102000-00002>
 28. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):982-1018. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.016>
 29. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(10):827-51. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.06.001>
 30. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013;7(7):556-85. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.02.020>
 31. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):Sa-36a. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
 32. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001;49(6):777-82. <https://doi.org/10.1136/gut.49.6.777>
 33. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
 34. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(6):625-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05002.x>
 35. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. *Gastroenterology*. 2014;147(3):702-5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.022>
 36. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, Lobatón T, Micic D, Zeronico M, et al. Predicting Outcomes to Optimize Disease Management in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1385-94. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw116>
 37. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert J, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz180>
 38. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(3):317-33. <https://doi.org/10.1111/apt.13475>
 39. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1042-50. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.006>
 40. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelan W, Bryant R, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324-38. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>
 41. Colombel JF, D'haens G, Lee WJ, Petersson J, Panaccione R. Outcomes and Strategies to Support a Treat-to-target Approach in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):254-66. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz131>
 42. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(9):537-45. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.135>
 43. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? *United European Gastroenterol J*. 2015;3(5):419-28. <https://doi.org/10.1177/2050640615590302>
 44. Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The Evolution of Treatment Paradigms in Crohn's Disease: Beyond Better Drugs. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):661-77. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.010>

45. Fiorino G, Allocca M, Chaparro M, Coenen S, Fidalgo C, Younge L, et al. 'Quality of Care' Standards in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2019;13(1):127-37. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy140>
46. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):241-58. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.537>
47. Juliao-Baños F. Calidad en el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol*. 2011; 26(3):211-20.
48. Bitton A, Vutcovici M, Lytyvyak E, Kachan N, Bressler B, Jones J, et al. Selection of Quality Indicators in IBD: Integrating Physician and Patient Perspectives. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(2):403-9. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy259>
49. Jackson BD, De Cruz P. Quality of Care in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(3):479-89. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy276>
50. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8(6):443-68. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
51. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk with Biologic Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(4):633-41. <https://doi.org/10.1002/cpt.791>
52. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1268-79. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.10.035>
53. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F; on behalf of the Swiss IBDnet, an official working group of the Swiss Society of Gastroenterology. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020;101(Suppl 1):43-57. doi: 10.1159/000506364. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32172251.
54. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.090449>
55. Grupo de actualización de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el SGSSS Colombiano. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano: Ministerio de Salud y Protección Social; 2014. Disponible en: <https://bit.ly/2I8nAdu>
56. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(10):1013-20. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>
57. Higgins J, Altman D. Assessing risk of bias in included studies. En: Higgins J, Green S (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Londres: The Cochrane Collaboration; 2011.
58. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
59. National Institute for Health and Clinical Excellence. Crohn's disease: management in adults, children and young people. Disponible en: <https://bit.ly/2I6zYe1>
60. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*. 2008;57(10):1386-92. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.134817>
61. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(7):551-7. <https://doi.org/10.1097/01.ibd.0000225334.60990.5b>
62. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(3):340-5. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32832bab49>
63. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1894-9. <https://doi.org/10.1002/ibd.22861>
64. Dulai PS, Peyrin-Biroulet L, Danese S, Sands B, Dignass A, Turner D, et al. Approaches to Integrating Biomarkers into Clinical Trials and Care Pathways as Targets for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2019;157(4):1032-43. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.06.018>
65. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;390(10114):2779-89. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32641-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32641-7)
66. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):619-25. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjw007>
67. Thomassin L, Armengol-Debeir L, Charpentier C, Bridoux V, Koning E, Savoye G, et al. Magnetic resonance imaging may predict deep remission in patients with perianal fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(23):4285-92. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i23.4285>

68. Choi SH, Kim KW, Lee JY, Kim K, Park S. Diffusion-weighted magnetic resonance enterography for evaluating bowel inflammation in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016;22(3):669-79. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000607>
69. Allocca M, Danese S, Laurent V, Peyrin-Biroulet L. Use of Cross-Sectional Imaging for Tight Monitoring of Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(6):1309-23. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.11.052>
70. Niv Y. Small-bowel mucosal healing assessment by capsule endoscopy as a predictor of long-term clinical remission in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29(7):844-8. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000881>
71. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(1):21-35. <https://doi.org/10.1097/O1.MIB.0000437495.30052.be>
72. Limketkai BN, Akobeng AK, Gordon M, Adepoju AA. Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;7(7):CD006634. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006634.pub3>
73. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Dig Dis.* 2015;16(2):58-66. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12216>
74. Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen T, Jairath V, Feagan B, et al. Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD012730. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012730.pub2>
75. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD000545. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000545.pub5>
76. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosaliculates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;7:CD008870. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008870.pub2>
77. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8): CD003459. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003459.pub4>
78. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(6): CD000296. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000296.pub4>
79. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD006792. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006792.pub2>
80. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(3):461-72. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001023>
81. Qiu Y, Li MY, Feng T, Feng R, Mao R, Chen BL, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):136. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0570-x>
82. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;9:CD003715. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003715.pub3>
83. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):CD000067. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000067.pub3>
84. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD002913. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002913.pub3>
85. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD006884. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006884.pub3>
86. Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19(26):1-138. <https://doi.org/10.3310/hta19260>
87. Narula N, Dhillon A, Zhang D, Sherlock ME, Tondeur M, Zachos M. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4(4):CD000542. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000542.pub3>
88. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(4):389-400. <https://doi.org/10.1111/apt.14203>
89. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(4):CD000301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000301>

90. Cottone M, Kohn A, Daperno M, Castiglione F, Annese V, Orlando A. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):30-5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.026>
91. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(12):1621-35. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.08.019>
92. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48(4):394-409. <https://doi.org/10.1111/apt.14852>
93. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):613-23. <https://doi.org/10.1111/apt.13083>
94. de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. *Colorectal Dis.* 2016;18(7):667-75. <https://doi.org/10.1111/codi.13311>
95. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD007572. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007572.pub3>
96. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD012804. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012804.pub2>
97. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1385-97. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.04.039>
98. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative Risk of Serious Infections with Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):69-81. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.02.044>
99. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-alpha agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):1043-57. <https://doi.org/10.1111/apt.13990>
100. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148(2):344-54. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.011>
101. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030815>
102. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(11-12):1282-94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04873.x>
103. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2003;125(2):380-8. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(03\)00877-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(03)00877-1)
104. Cirocchi R, Santoro A, Trastulli S, Farinella E, Di Rocco G, Vendettuali D, et al. Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. *Ann Ital Chir.* 2010;81(5):349-56.
105. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, Angriman I. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach. *Colorectal Dis.* 2010;12(12):1183-91. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2009.02029.x>
106. Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(7):783-92. <https://doi.org/10.1111/apt.13356>
107. Cao Y, Ding Z, Han C, Shi H, Cui L, Lin R. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2017;62(4):851-60. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4453-x>
108. Lightner AL, Wang Z, Zubair AC, Dozois EJ. A Systematic Review and Meta-analysis of Mesenchymal Stem Cell Injections for the Treatment of Perianal Crohn's Disease: Progress Made and Future Directions. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(5):629-40. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000001093>
109. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan B, Lobo A, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1879-92. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.030>
110. El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, Bendtsen F, Gluud LL. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha

- agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(12):1423-33. <https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182a48505>
111. Qiu Y, Zheng Z, Liu G, Zhao X, He A. Effects of preoperative anti-tumour necrosis factor alpha infusion timing on postoperative surgical site infection in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J*. 2019;7(9):1198-214. <https://doi.org/10.1177/2050640619878998>
 112. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2014;57(5):663-74. <https://doi.org/10.1097/DCR.000000000000099>
 113. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Outcomes of initial medical compared with surgical strategies in the management of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):235-41. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000273>
 114. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1137-48. <https://doi.org/10.1111/apt.13388>
 115. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. *Colorectal Dis*. 2007;9(8):686-94. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2006.01114.x>
 116. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus open surgery for small bowel Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD006956. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006956.pub2>
 117. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1544-51. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3039-0>
 118. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. *Colorectal Dis*. 2006;8(2):82-90. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2005.00903.x>
 119. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(4):CD006873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006873.pub2>
 120. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(8):CD010233. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010233.pub2>
 121. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(1):CD008414. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008414.pub2>
 122. Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold ML. Anti-tumor necrosis factor alpha is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(10):1152-9. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000178>
 123. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV, Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;148(1):64-76. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.09.031>
 124. Burr NE, Hall B, Hamlin PJ, Selinger CP, Ford AC, O'Connor A. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Medical Therapies to Prevent Recurrence of Post-Operative Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):693-701. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy216>
 125. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis*. 2015;47(3):191-6. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.11.005>
 126. McCombie AM, Mulder RT, Garry RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. *J Crohns Colitis*. 2013;7(2):89-106. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.05.021>
 127. Ha FJ, Thong L, Khalil H. Quality of Life after Intestinal Resection in Patients with Crohn Disease: A Systematic Review. *Dig Surg*. 2017;34(5):355-63. <https://doi.org/10.1159/000453590>
 128. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? *Dis Colon Rectum*. 2011;54(5):579-85. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3182099d9e>
 129. Byrne CM, Solomon MJ, Young JM, Selby W, Harrison JD. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(5):586-97. <https://doi.org/10.1007/s10350-006-0847-0>