



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Actualización de la guía de práctica clínica PANCCO para el tratamiento de la colitis ulcerativa en población adulta



F. Juliao-Baños<sup>a,\*</sup>, C.F. Grillo-Ardila<sup>b</sup>, I. Alfaro<sup>c</sup>, M.T. Andara-Ramírez<sup>d</sup>, O. Avelar-Escobar<sup>e</sup>, J. Barahona-Garrido<sup>f</sup>, S. Bautista-Martínez<sup>g</sup>, F.J. Bosques-Padilla<sup>h</sup>, J.A. De Paula<sup>i</sup>, K. Ernest-Suárez<sup>j</sup>, M.T. Galiano<sup>k</sup>, B. Iade-Vergara<sup>l</sup>, Patricio-Ibañez<sup>m</sup>, M.L. Jara-Alba<sup>n</sup>, P.G. Kotze<sup>o</sup>, M.C. Miranda-Ojeda<sup>p</sup>, R. Ortuño-Escalante<sup>q</sup>, G. Otoya-Moreno<sup>r</sup>, F.N. Piñol-Jiménez<sup>s</sup>, I.C. Ramos-Polo<sup>t</sup>, A. Sambuelli<sup>u</sup>, M. Toro<sup>v</sup>, E.A. Torres<sup>w</sup>, G.R. Veitia-Velásquez<sup>x</sup>, J.K. Yamamoto-Furusho<sup>y</sup>, C. Zaltman<sup>z</sup>, F. Steinwurz<sup>aa</sup>, M. Vallejo-Ortega<sup>ab</sup>, J.I. Torres-Castillo<sup>ac</sup>, C. Hamon-Pinilla<sup>ad</sup>, C.H. Calderón-Franco<sup>ae</sup>, A.M. Escobar-Villegas<sup>af</sup> y Grupo desarrollador

<sup>a</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Unidad de Gastroenterología, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional de Concepción. Departamento de Medicina Interna, Universidad de Concepción, Concepción, Chile

<sup>d</sup> Servicio de Gastroenterología, Instituto Hondureño de Seguridad Social, Tegucigalpa, Honduras

<sup>e</sup> Servicio de Gastroenterología, Instituto Salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador

<sup>f</sup> Servicio de Gastroenterología, Enfermedades Digestivas de Guatemala. Ciudad de Guatemala, Guatemala

<sup>g</sup> CEDIMAT Plaza de la salud, Departamento Gastroenterología, Clínica EII, Santo Domingo, República Dominicana

<sup>h</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León, México

<sup>i</sup> Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Equipo de Enfermedades Inflamatorias del Intestinales del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>j</sup> Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

<sup>k</sup> Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal, Clínica de Marly, Bogotá, Colombia

<sup>l</sup> Departamento de Gastroenterología de CASMU, Asociación de Crohn's y Colitis Uruguay (ACCU), ECCO y PANCCO, Montevideo, Uruguay

<sup>m</sup> Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Facultad de Medicina Universidad de Chile, Campus CLC, Santiago de Chile, Chile

<sup>n</sup> Grupo Ecuatoriano de Estudio de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Guayaquil, Ecuador

<sup>o</sup> Profesor asistente de cirugía, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Universidad Católica de Paraná, Curitiba, Brasil

<sup>p</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital de Clínicas, San Lorenzo, Paraguay

<sup>q</sup> Instituto de Gastroenterología Boliviano-Japonés, Ciudad de la Paz, Bolivia

<sup>r</sup> Servicio de Gastroenterología Hospital Nacional «Guillermo Almenara I», Lima, Perú

\* Autor para correspondencia. Celular: 3153960499

Correo electrónico: [fabianjuliao@hotmail.com](mailto:fabianjuliao@hotmail.com) (F. Juliao-Baños).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2022.04.007>

0375-0906/© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<sup>s</sup> Sociedad Cubana de Gastroenterología, Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso (CNCMA), La Habana, Cuba

<sup>t</sup> Servicio y de la Unidad de Endoscopia del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. Arnulfo Arias Madrid. Clínica Hospital San Fernando, Panamá, Ciudad de Panamá

<sup>u</sup> Sección de Enfermedades Inflammatorias Intestinales, Hospital Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina

<sup>v</sup> Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Grupo de Trabajo en Enfermedades Inflammatorias Intestinales de Clínica HIGEA, Mendoza, Argentina

<sup>w</sup> Departamento de Medicina, Escuela de Medicina de la Universidad de Puerto Rico (UPR). Unidad de Investigación en Gastroenterología, Centro para Enfermedades Inflammatorias del Intestino, UPR, San Juan, Puerto Rico

<sup>x</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela

<sup>y</sup> Clínica de Enfermedad Inflammatoria Intestinal (EII), Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>z</sup> Departamento de Clínica Médica, Universidad de Federal do Rio de Janeiro, Ambulatorio de Doença Inflammatoria Intestinal, HUCFF-UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>aa</sup> Gastroenterología del Hospital Israelita Albert Einstein, San Pablo, Brasil

<sup>ab</sup> Instituto de Investigaciones, Universidad Nacional de Colombia. Grupo de Investigación Clínica y Epidemiológica del Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

<sup>ac</sup> Servicio de Medicina de Emergencias, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>ad</sup> Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

<sup>ae</sup> Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

<sup>af</sup> Representación de pacientes con colitis ulcerativa, Medellín, Colombia

Recibido el 6 de febrero de 2022; aceptado el 6 de abril de 2022

## PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerativa;  
Tratamiento;  
Enfermedad  
inflammatoria  
intestinal;  
Cicatrización mucosa;  
Terapia biológica

**Resumen** La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica de etiología desconocida, incurable, su curso clínico es intermitente, caracterizado por periodos de remisión y recaídas, su prevalencia e incidencia mundial ha venido incrementando. En esta actualización participaron profesionales de la salud, tomadores de decisiones y un representante de los pacientes. Todos los involucrados declararon sus conflictos de interés. Se formularon preguntas clínicas contestables y se graduaron los desenlaces. La pesquisa de la información se realizó en Medline/PubMed, Embase, Epistemonikos y LILACS. La búsqueda también abarcó fuentes de literatura gris y se actualizó el 30 de noviembre de 2020 sin restricciones por fecha o idioma. Se implementó la aproximación *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para establecer la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación. Se realizó consenso formal implementando la metodología RAND/UCLA. El documento fue objeto de revisión por pares. Se presenta aquí la versión corta de la Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Colitis Ulcerativa en Población Adulta, junto con la evidencia de apoyo y las recomendaciones respectivas. En CU leve a moderada, la budesonida MMX es una opción en caso de falla a 5-ASA, y antes de usar esteroides sistémicos. En CU moderada a severa, infliximab y adalimumab, vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib pueden ser usados como terapia de primera línea. En caso de falla a anti-TNF, los mejores resultados son con ustekinumab y tofacitinib. En pacientes con reservoritis refractaria a antibióticos, el tratamiento de elección son los anti-TNF. © 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Treatment;  
Inflammatory bowel  
disease;  
Mucosal healing;  
Biologic therapy

## Update of the PANCCO clinical practice guidelines for the treatment of ulcerative colitis in the adult population

**Abstract** Ulcerative colitis (US) is a chronic disease of unknown etiology. It is incurable and its clinical course is intermittent, characterized by periods of remission and relapse. The prevalence and incidence of the disease has been increasing worldwide. The update presented herein includes the participation of healthcare professionals, decision-makers, and a representative of the patients, all of whom declared their conflicts of interest. Answerable clinical

questions were formulated, and the outcomes were graded. The information search was conducted on the Medline/PubMed, Embase, Epistemonikos, and LILACS databases, and covered grey literature sources, as well. The search was updated on November 30, 2020, with no restrictions regarding date or language. The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) classification system was implemented to establish the strength of the recommendation and quality of evidence. A formal consensus was developed, based on the RAND/UCLA methodology and the document was peer reviewed. The short version of the Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Ulcerative Colitis in the Adult Population is presented herein, together with the supporting evidence and respective recommendations. In mild-to-moderate UC, budesonide MMX is an option when treatment with 5-ASA fails, and before using systemic steroids. In moderate-to-severe UC, infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, and tofacitinib can be used as first-line therapy. If there is anti-TNF therapy failure, ustekinumab and tofacitinib provide the best results. In patients with antibiotic-refractory pouchitis, anti-TNFs are the treatment of choice.

© 2022 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica inflamatoria, idiopática, que casi siempre afecta el recto y puede extenderse hasta comprometer todo el colon; adicionalmente, los síntomas más frecuentes son diarrea sanguinolenta asociada a urgencia y tenesmo rectal<sup>1</sup>. Su curso clínico es variable, siendo más activa al inicio de la enfermedad, posterior al diagnóstico y luego remisión<sup>2</sup>. Desde su descripción inicial en 1859 en Londres por sir Samuel Wilks, su prevalencia e incidencia mundial ha venido incrementando, de la misma forma que otras enfermedades inmunológicas<sup>3</sup>. Estudios recientes han demostrado que Latinoamérica no ha sido la excepción, y la CU es el tipo más frecuente de enfermedad inflamatoria intestinal (EII)<sup>4-6</sup>.

Para realizar el diagnóstico en un paciente con CU, se debe tener en cuenta la historia clínica, el examen físico, hallazgos endoscópicos, exámenes de laboratorio y alteraciones histopatológicas; en todos los casos, hay que descartar etiología infecciosa de la colitis<sup>1</sup>. La clasificación de Montreal se creó por consenso de experto en el año 2005, y permite clasificar la CU según la extensión y la actividad<sup>7</sup>. El Colegio Americano de Gastroenterología propuso una nueva clasificación de CU, modificando la clasificación tradicional de Truelove-Witts, y adicionando la urgencia defecatoria, biomarcadores como la proteína c reactiva y la calprotectina fecal, y la severidad endoscópica, la cual es necesaria para definir los objetivos terapéuticos<sup>8</sup>. A pesar de existir criterios diagnósticos establecidos, un porcentaje considerable de los pacientes se diagnostican en forma tardía<sup>6</sup>, lo cual favorece la progresión de esta enfermedad. Múltiples estudios han demostrado 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<sup>9</sup>. Adicionalmente, los pacientes con CU requieren hospitalización de 10 y 21%, a uno y cinco años del diagnóstico<sup>10</sup>.

El tratamiento se hace con intervenciones farmacológicas, y casos refractarios van a requerir cirugía. Estudios han demostrado que el riesgo incrementa con el tiempo, y alrededor de 10-15% de los pacientes van a requerir colectomía después de 10 años con la enfermedad<sup>11</sup>. Recientemente han

emergido nuevos tratamientos como la aparición de biosimilares, nuevos biológicos y pequeñas moléculas.

En el año 2017, la Organización Panamericana de Crohn y Colitis (PANCCO) publicó su primer consenso de diagnóstico y tratamiento de CU, y desde entonces han aparecido nuevos conceptos de objetivos de tratamiento a largo plazo, como la cicatrización mucosa e histológica<sup>12</sup>, y nuevas alternativas terapéuticas tanto farmacológicas como budesonida MMX, biosimilares, terapias biológicas y pequeñas moléculas, como no farmacológicas como la dieta, trasplante de microbiota fecal, cannabis, cúrcuma, entre otros.

Por todo lo anterior, se consideró necesario realizar una guía de práctica clínica basada en la evidencia, enfocada en el tratamiento de CU en pacientes adultos, para establecer recomendaciones en el manejo de esta entidad, teniendo en cuenta el contexto latinoamericano.

## Materiales y métodos

Para esta actualización de la guía, el grupo desarrollador (GD) contó con la participación de internistas gastroenterólogos, cirujanos gastroenterólogos y coloproctólogos<sup>13,14</sup>. De la misma forma, también hicieron parte de este proceso expertos en epidemiología clínica y en búsqueda sistemática de la literatura, quienes apoyaron la pesquisa, evaluación y síntesis de la evidencia. El GD también tuvo el apoyo de un representante de los pacientes, quien proporcionó su perspectiva<sup>13,14</sup> durante cada una de las etapas críticas del proceso (formulación de alcances y objetivos, construcción preguntas PICO, graduación desenlaces, análisis de la evidencia y generación de las recomendaciones).

Todos los integrantes declararon de antemano y por escrito sus conflictos de interés<sup>15</sup> y estos se encuentran disponibles en la página del ente gestor (PANCCO), entidad financiadora que brindó acompañamiento a lo largo de este proceso, buscando con ello, garantizar la transferibilidad y aplicabilidad del contenido al contexto latinoamericano. La entidad financiadora no influyó en las recomendaciones de la guía<sup>13,14</sup>.

Los alcances y objetivos de la guía fueron definidos por mutuo acuerdo entre el ente gestor y el GD<sup>13</sup>. Esta iniciativa latinoamericana busca orientar el manejo de los pacientes

mayores de 15 años con diagnóstico de CU independiente de su actividad o extensión, que requieren tratamiento para inducir y mantener remisión o que padecen reservoritis. Esta guía no se encuentra dirigida a población gestante, pacientes con enfermedad de Crohn, o con complicaciones extra intestinales de la colitis, así como tampoco aborda el manejo de los efectos adversos asociados al tratamiento, el cuidado de los pacientes con colitis infecciosa ni los aspectos relacionados con el diagnóstico, pronóstico o la rehabilitación de los pacientes con CU.

Una vez definido el alcance y los objetivos de la guía<sup>13</sup>, el listado de preguntas generales se transformó en formato PICO, priorizando acorde a la disponibilidad de nueva evidencia, la factibilidad y relevancia, y la presencia de variabilidad injustificada<sup>13</sup>. Los desenlaces se ponderaron conforme a su relevancia siguiendo la metodología GRADE<sup>13</sup>, la cual promulga que la importancia de cada resultado varía acorde a la cultura y a la perspectiva de los actores del sistema<sup>16</sup>. Con el objeto de identificar la evidencia disponible, se dio inicio a un proceso de búsqueda sistemática de la literatura, siguiendo las directrices propuestas por la colaboración Cochrane<sup>16</sup>. Para ello, el GD contó con el apoyo de un experto en búsquedas de la información entrenado por el grupo Cochrane, quien, en conjunto con los expertos clínicos, identificó los términos en lenguaje libre y controlado<sup>13</sup> que reflejaban los componentes claves de cada pregunta de investigación<sup>17</sup>. Posteriormente, utilizando operadores booleanos, truncadores, conectores y filtros altamente sensibles, el experto de información diseñó la estrategia para la pesquisa, la cual fue validada de apariencia por uno de los líderes de la guía<sup>13</sup>, para finalmente ser ejecutada en MEDLINE, Embase y Cochrane Library.

La búsqueda se actualizó al 30 de noviembre del 2020 y no se restringió por idioma o fecha<sup>13</sup>. La búsqueda también se extendió a otras fuentes de información, como el contacto de expertos y la revisión y lectura en «bola de nieve» de las referencias incluidas<sup>17</sup>. Para responder las preguntas formuladas, se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas con metaanálisis y, en caso de ser necesario, se identificaron y recuperaron estudios primarios para la guía<sup>13</sup>. La selección de los estudios a incluir contó con la participación del grupo de expertos clínicos y metodólogo, quienes apegados a los criterios de inclusión y de exclusión (características de la población diana, intervención y tipo de estudio) realizaron de forma independiente la lectura de los títulos y resúmenes<sup>13</sup>. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso y siempre que fue necesario, se revisó el texto completo del documento para minimizar la posibilidad de que estudios relevantes fueran excluidos<sup>14</sup>.

Para las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR-2<sup>18</sup> como instrumento de evaluación crítica y cuando se trató de estudios primarios, los ensayos clínicos controlados fueron evaluados implementado el instrumento de riesgo de sesgos sugerido por el Grupo Cochrane y denominado «*risk of bias tool*»<sup>19</sup>. La síntesis de la evidencia se realizó utilizando el programa GRADEpro GDT App (McMaster University and Evidence Prime, Canadá)<sup>20</sup>, a través del cual se generaron los respectivos perfiles de evidencia y se estableció la confianza en el efecto, acorde a la calidad global de la evidencia alta (⊕⊕⊕⊕), moderada (⊕⊕⊕○), baja (⊕⊕○○) o muy baja (⊕○○○)<sup>21</sup>. Acorde a la

metodología GRADE<sup>22</sup>, los ensayos clínicos controlados representan en principio, evidencia de alta calidad; no obstante, la confianza en el efecto (calidad) se puede afectar por la presencia de limitaciones en el diseño o la conducción del estudio (riesgo de sesgos); la consistencia de los resultados; la aplicabilidad de la evidencia; la precisión de los resultados; y finalmente, en presencia de sesgo de publicación<sup>17</sup>.

Para la formulación de las recomendaciones, las tablas de evidencia se presentaron durante la reunión de consenso de expertos con la finalidad de generar las recomendaciones para la guía<sup>13</sup>. Durante esta sesión de trabajo, cada perfil acompañado de su respectiva síntesis de evidencia fue presentado al grupo de expertos clínicos, metodológicos y representante de los pacientes<sup>13</sup>, quienes determinaron la fortaleza y la dirección de cada recomendación implementando la metodología GRADE<sup>13</sup>, la cual pondera la calidad de la evidencia, el balance riesgo-beneficio, los costos y las preferencias de los pacientes, como insumo primordial al momento de definir la fortaleza y la dirección de las recomendaciones<sup>13</sup>. Durante la reunión de consenso también se formularon puntos de buena práctica clínica para aquellas circunstancias en donde no sería razonable la implementación de alternativas diferentes<sup>15</sup>.

Previo a su sometimiento, la presente guía fue objeto de revisión por dos pares externos al proceso y ajenos a la entidad gestora<sup>13</sup> quienes fueron invitados a realizar la revisión del contenido, proporcionando comentarios entorno a la amplitud y exactitud de la evidencia que sustentan cada recomendación<sup>14</sup>. Las recomendaciones de esta guía deben actualizarse en los próximos tres<sup>3</sup> 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.

## Resultados

A continuación, se presenta una síntesis de la evidencia y las recomendaciones de acuerdo a cada pregunta desarrollada.

**Pregunta:** ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que permiten inducir remisión en pacientes con CU?

**Recomendación No. 1:** se recomienda el manejo con aminosalicilato tópico rectal para inducir remisión clínica en pacientes con proctitis ulcerativa. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: la dosis de aminosalicilato tópico para inducir remisión debe ser de un 1 g/día.

Punto de buena práctica: se puede utilizar esteroides tópicos como terapia de segunda línea para inducir remisión en pacientes con proctitis ulcerativa leve a moderada con falla terapéutica o intolerancia a la administración de aminosalicilatos tópicos.

## 5-aminosalicilatos rectal para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>23</sup> evaluó la efectividad de la administración de 5-aminosalicilatos vía rectal para el inducir remisión en pacientes con proctosigmoiditis activa leve a moderada.

### 5-aminosalicilatos rectal vs. placebo

Ocho estudios con 812 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir 5-ASA rectal experimentaron una mayor frecuencia de remisión (razón de oportunidades [OR] 8.30; intervalo de confianza [IC] 95% 4.28-16.12), mejoría sintomática (OR 8.87, IC 95% 5.30-14.83) y endoscópica (OR 11.80, IC 95% 5.99-20.88).

### 5-aminosalicilatos rectal vs. esteroide rectal

Nueve estudios con 943 participantes analizaron esta comparación. La administración de 5-ASA rectal se asocia con una mayor frecuencia de remisión (OR 1.65, IC 95% 1.11-2.45) y mejoría sintomática (OR 1.58, IC 95% 1.15-2.11).

### 5-aminosalicilatos rectal vs. 5-aminosalicilatos oral

Cuatro estudios con 214 participantes analizaron esta comparación. La terapia con 5-aminosalicilato rectal, no se asocia a una mayor o menor frecuencia de mejoría sintomática (OR 2.25, IC 95% 0.56-9.54) o de pacientes que logran remisión (OR 1.45, IC 95% 0.41-5.10).

**Recomendación No. 2:** se recomienda el manejo con aminosalicilato oral para inducir remisión clínica y endoscópica en pacientes con CU izquierda o extensa con actividad leve a moderada. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: la respuesta al tratamiento con aminosalicilatos se debe evaluar luego de cuatro a ocho semanas de tratamiento. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar la terapia.

Punto de buena práctica: la dosis oral de aminosalicilato para inducción de remisión debe ser al menos de 2.4 g/día, y en algunos casos se puede utilizar dosis igual o mayor a 3 g/día.

Punto de buena práctica: Con el fin de mejorar la adherencia al tratamiento, se prefiere en caso de estar disponible, una formulación que permita la dosificación de aminosalicilatos una vez al día.

### 5-aminosalicilato oral para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>24</sup> evaluó la efectividad de la administración de 5-aminosalicilato oral para el inducir remisión en pacientes con CU leve a moderada recidivante o recientemente diagnosticada.

### 5-aminosalicilato oral vs. placebo

Veintidós estudios con 2,256 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir 5-ASA oral presentan una menor frecuencia falla a la hora de inducir remisión (riesgo relativo [RR] 0.86, IC 95% 0.82-0.89), respuesta clínica (RR 0.68, IC 95% 0.61-0.75) o endoscópica (RR 0.77, IC 95% 0.67-0.89), sin diferencias en la frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.53, IC 95% 0.18-1.56). El análisis de subgrupos acorde a dosis de 5-ASA, sugiere que el uso de 3 g o más se asocia con una mayor frecuencia de pacientes que logran mejoría clínica (< 2 g RR 0.79, IC 95%

0.64-0.97 vs. 2 a 3 g RR 0.77, IC 95% 0.67-0.88 vs. > 3 g RR 0.57, IC 95% 0.51-0.65; valor de  $p = 0.002$ ).

### 5-aminosalicilato oral vs. sulfasalazina

Nueve estudios con 909 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes aleatorizados a 5-ASA oral no experimentan mayor frecuencia de inducción de remisión (RR 0.90, IC 95% 0.77-1.04) o mejoría endoscópica (RR 0.82, IC 95% 0.65-1.02). Tampoco se documentaron diferencias en la frecuencia de eventos adversos serios (OR 1.36, IC 95% 0.28-6.52).

### Acorde al tipo de 5-aminosalicilato oral

Once estudios con 1,968 participantes analizaron esta comparación. Existe poca o ninguna diferencia en la frecuencia de remisión clínica o de eventos adversos acorde al tipo de 5-ASA administrado ([Asacol RR 0.94, IC 95% 0.85-1.04 vs. Claversal RR 0.95, IC 95% 0.78-1.17 vs. Salofalk RR 0.92, IC 95% 0.72-1.18 vs. Pentasa RR 0.90, IC 95% 0.74-1.10; valor de  $p = 0.98$  para remisión clínica] y [Asacol RR 0.91, IC 95% 0.80-1.03 vs. Claversal RR 1.30, IC 95% 1.01-1.66 vs. Salofalk RR 0.99, IC 95% 0.81-1.20; valor de  $p = 0.05$  para eventos adversos]).

### 5-aminosalicilatos oral acorde al número de dosis

Cinco estudios con 1,761 participantes compararon la efectividad de administrar una dosis diaria de mesalazina multimátrix (MMX) frente a terapia convencional. Existe poca o ninguna diferencia en la frecuencia de remisión clínica (RR 0.99, IC 95% 0.93-1.06) entre los grupos.

**Recomendación No. 3:** se recomienda el uso de esteroides orales para inducir remisión en pacientes con CU activa moderada a severa de cualquier extensión. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕⊕○.

Punto de buena práctica: La respuesta al tratamiento con esteroides orales se debe evaluar luego de dos a cuatro semanas. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar el tratamiento.

Punto de buena práctica: La dosis inicial de prednisona o prednisona oral sugerida es 40 a 60 mg/día y en el momento de lograr la respuesta clínica (máximo dos semanas), se debe iniciar disminución gradual hasta la suspensión total, sin exceder las 12 semanas de duración total con este medicamento.

### Esteroides para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>25</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del uso de esteroides para inducir remisión en pacientes con colitis distal, colitis izquierda o pancolitis. Cuando se compara frente al placebo, la terapia con esteroides disminuye la proporción de pacientes que no alcanzan remisión clínica (RR 0.65, IC 95% 0.45-0.93). Solo tres ensayos reportaron el número total de eventos adversos asociados a la terapia; en general, se observó una mayor frecuencia de eventos adversos en el grupo de la intervención (14.3 vs.

7.0% para el grupo control), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística (RR 1.69, IC 95% 0.30-9.62).

**Recomendación No. 4:** se sugiere el uso de budesonida MMX para la inducción de remisión en pacientes con CU con actividad leve a moderada, de cualquier extensión. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕⊕⊕.

Punto de buena práctica: se puede utilizar budesonida MMX en pacientes con no respuesta a medicamentos 5-ASA.

Punto de buena práctica: la dosis sugerida de inducción de budesonida MMX es de 9 mg/día por ocho semanas.

### Budesonida para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>26</sup> evaluó la seguridad y efectividad del uso de budesonida para inducir remisión en pacientes con proctosigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis extensa.

### Budesonida MMX vs. placebo

Tres estudios con 900 participantes analizaron esta comparación. La administración de budesonida MMX incrementó la proporción de pacientes que logran remisión clínica (RR 2.25, IC 95% 1.5-3.39) y endoscópica (RR 1.56, IC 95% 1.13-2.16). La administración de budesonida, incrementó la incidencia de mejoría sintomática (RR 1.86, IC 95% 1.25-2.77) y endoscópica (RR 1.29, IC 95% 1.01-1.66), sin que se asocie con una mayor frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.63, IC 95% 0.21-1.91).

### Budesonida en cápsulas resistentes al ácido vs. prednisolona

Un estudio con 72 participantes realizó esta comparación. El tratamiento con budesonida no incrementa la frecuencia de remisión (RR 0.75, IC 95% 0.23-2.42) o mejoría endoscópica (RR 0.94, IC 95% 0.66-1.33). Tampoco existen diferencias aparentes en la incidencia de remisión histológica (RR 0.56, IC 95% 0.15-2.06) o en la incidencia de eventos adversos (RR 0.98, IC 95% 0.4-2.41).

### Budesonida en cápsulas resistentes al ácido vs. mesalamina

Dos estudios con 600 participantes analizaron esta comparación. La terapia con budesonida se asocia con una menor incidencia de remisión clínica (RR 0.72, IC 95% 0.57-0.91), con poca o ninguna diferencia en la frecuencia de remisión endoscópica (RR 0.78, IC 95% 0.58-1.04).

**Recomendación No. 5:** se recomienda la combinación de aminosalicilato tópico y oral para la inducción de remisión en pacientes con CU leve a moderada izquierda o extensa. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

**Recomendación No. 6:** se recomienda el manejo con mesalazina o sulfasalazina oral a dosis equivalente para inducir remisión clínica en pacientes con CU izquierda o extensa, con actividad leve a moderada. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕⊕○.

Punto de buena práctica: se prefiere el uso de mesalazina como primera alternativa a la sulfasalazina en función de su menor frecuencia de eventos adversos.

Punto de buena práctica: la respuesta al tratamiento con aminosalicilatos se debe evaluar luego de cuatro a ocho semanas de tratamiento. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar la terapia.

Punto de buena práctica: la dosis oral de aminosalicilato para inducción de remisión debe ser al menos de 2.4 g/día y probablemente óptima igual o mayor a 3 g/día.

Punto de buena práctica: un gramo de sulfasalazina equivale a 400 mg de mesalazina.

### Intervenciones farmacológicas para inducir remisión en los pacientes con CU leve a moderada

Un metaanálisis en red<sup>27</sup> (AMSTAR 2: calidad alta) evaluó la efectividad de las intervenciones farmacológicas para inducir remisión en pacientes con diagnóstico de CU leve a moderada y compromiso extenso o izquierdo. La revisión incluyó 48 estudios, para un total de 8,020 participantes. Todas las alternativas fueron superiores al placebo, cuando se trata de disminuir la frecuencia de pacientes que no logran remisión (mesalazina a dosis baja OR 0.88, IC 95% 0.82-0.94; mesalazina dosis estándar OR 0.84, IC 95% 0.78-0.91; mesalazina dosis alta OR 0.75, IC 95% 0.66-0.86; diazocompuestos de 5-ASA OR 0.86, IC 95% 0.76-0.98; sulfasalazina OR 0.62, IC 95% 0.45-0.87; y budesonida MMX OR 0.88, IC 95% 0.83-0.94).

Cuando se trató de comparación directa entre intervenciones, la terapia a dosis estándar o alta de 5-ASA, se asocia con menor incidencia de pacientes que no logran remisión clínica (OR 0.88, IC 95% 0.79-0.99 y OR 0.81, IC 95% 0.71-0.92; frente a dosis baja de 5-ASA respectivamente), con poca o ninguna diferencia para la comparación dosis estándar vs. alta de 5-ASA (OR 0.94, IC 95% 0.88-1.01). Tampoco se encontraron diferencias para las comparaciones mesalazina vs. diazocompuestos de 5-ASA (OR 1.16, IC 95% 0.94-1.43) y sulfasalazina vs. mesalazina (OR 1.07, IC 95% 0.91-1.26). La terapia combinada con 5-ASA oral y rectal es más efectiva que la monoterapia con 5-ASA oral (OR 0.68, IC 95% 0.49-0.94), en tanto que la administración de sulfasalazina se asocia con una mayor incidencia de pacientes que no logran remisión (OR 1.30, IC 95% 1.04-1.64) cuando se compara frente al uso de diazocompuestos de 5-ASA.

### Evidencia a partir de comparaciones indirectas: fallo en inducir remisión

La terapia combinada con 5-ASA oral y rectal representa la alternativa más efectiva, pues se asocia con una menor frecuencia de pacientes que no logran remisión, excepto cuando se compara frente al uso de budesonida MMX (OR 0.44, IC 95% 0.23-0.87 vs. diazocompuestos 5-ASA; OR 0.26, IC 95% 0.13-0.51 vs. sulfasalazina; OR 0.39, IC 95% 0.15-0.64 vs. budesonida liberación ileal; OR 0.52, IC 95% 0.28-0.97 vs. altas dosis de mesalazina; OR 0.41, IC 95% 0.22-0.77 vs. dosis estándar de mesalazina; OR 0.32, IC 95% 0.16-0.61 vs. dosis baja de mesalazina; y OR 0.49, IC 95% 0.24-1.02 vs. budesonida MMX).

La terapia con diazocompuestos 5-ASA es más efectiva que la administración de sulfasalazina (OR 0.57, IC 95% 0.41-0.80) o mesalazina a dosis bajas (OR 0.71, IC 95% 0.51-0.98), en tanto que la administración de sulfasalazina representa

la alternativa menos efectiva (OR 1.92, IC 95% 1.16-3.19 vs. budesonida MMX; OR 2.05, IC 95% 1.44-2.92 vs. mesalazina a dosis altas y OR 1.61, IC 95% 1.16-2.23 vs. mesalazina a dosis estándar). La mesalazina a dosis altas es más efectiva que la administración de dosis estándar o baja de este medicamento (OR 0.78, IC 95% 0.66-0.93 y OR 0.60, IC 95% 0.45-0.80), al tiempo que, el uso de budesonida de liberación ileal se asocia con una mayor frecuencia de fallo en inducción de remisión, cuando se compara frente a la terapia con mesalazina a dosis alta (OR 1.71, IC 95% 1.13-2.57).

### Clasificación de las intervenciones de la más a la menos efectiva: inducción de remisión

Basados en los resultados globales de este metaanálisis en red, la terapia combinada con 5-ASA representa la mejor alternativa cuando se quiere inducir remisión en pacientes con CU leve a moderada (96% de probabilidad), seguido por mesalazina a dosis altas (57% de probabilidad), budesonida MMX (29% de probabilidad), diazocompuestos 5-ASA (40% de probabilidad) y dosis estándar de mesalazina (55%).

**Recomendación No. 7:** se sugiere el uso de ciclosporina intravenosa para inducir remisión en pacientes con CU aguda severa refractaria a esteroides intravenosos. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: en pacientes con CU aguda severa refractaria a esteroides intravenosos se puede utilizar ciclosporina o infliximab.

Punto de buena práctica: la ciclosporina intravenosa se debe administrar en dosis de 2 mg/kg/día.

Punto de buena práctica: la ciclosporina intravenosa solamente debe ser administrada en centros de alta complejidad por profesionales con suficiente experiencia en el uso de este medicamento.

### Ciclosporina A comparada con placebo para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>28</sup> evaluó la efectividad y la seguridad de la ciclosporina A para inducir remisión en pacientes con CU aguda severa. Cuando se compara frente al placebo, el uso de ciclosporina A disminuye la proporción de pacientes que no logran remisión clínica (OR 0.22, IC 95% 0.07-0.67), sin diferencias en la incidencia de colectomía (OR 0.61, IC 95% 0.18-2.06) o de eventos adversos (OR 3.27, IC 95% 0.44-24.34 para hipertensión arterial; OR 7.50, IC 95% 0.46-123.17 para parestesias).

### Ciclosporina A comparado con metilprednisolona para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>28</sup> comparó la efectividad y la seguridad del uso de ciclosporina A frente a la administración de metilprednisolona para inducir remisión en pacientes con CU severa refractaria. La administración de ciclosporina A, no se asocia con una mayor frecuencia de remisión clínica (OR 0.71, IC 95% 0.29-1.75), sin diferencias en la frecuencia de colectomía (OR 1.00, IC 95% 0.24-4.18), mortalidad (OR 3.33, IC 95% 0.01-7.58) o de eventos adversos (OR 3.00, IC 95% 0.13-68.26 hipertensión arterial).

**Recomendación No. 8:** no se sugiere el uso de tacrolimus oral para la inducción de remisión en pacientes con CU moderada a severa refractaria o dependiente a esteroides. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

### Tacrolimus para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>29</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de la terapia con tacrolimus para el manejo de los pacientes con CU moderada a severa refractaria o dependiente de esteroides. La administración de tacrolimus, reduce la proporción de pacientes que no logran respuesta clínica o cicatrización de la mucosa (RR 0.58 IC 95% 0.45-0.73 y RR 0.59 IC 95% 0.46-0.74, respectivamente). La administración de tacrolimus no incrementa la incidencia de inducción de remisión (RR 0.91 IC 95% 0.82-1.00).

**Recomendación No. 9:** no se recomienda el uso de azatioprina como monoterapia para inducir remisión en pacientes con CU. Fuerte en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

### Azatioprina o 6-mercaptopurinas para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>30</sup> evaluó la efectividad de la administración de azatioprina o 6-mercaptopurinas para inducir remisión en pacientes con CU. La administración de azatioprina o 6-mercaptopurinas, no incrementa la proporción de pacientes que alcanza remisión clínica (OR 1.59, IC 95% 0.59-4.29) o mejoría sintomática (OR 1.44; IC 95% 0.68-3.03).

**Recomendación No. 10:** no se recomienda el uso de metotrexate para inducir remisión en pacientes con CU. Fuerte en contra. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

### Metotrexate para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>31</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del uso de metotrexate para inducir remisión en pacientes con CU. La administración de metotrexate no se asocia con una mayor frecuencia de participantes que lograron remisión (RR 0.96; IC 95% 0.58-1.59).

**Recomendación No. 11:** no se recomienda el uso aislado de dieta de eliminación en pacientes con CU para inducción de remisión. Fuerte en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: en pacientes con CU se debe emitir una orientación nutricional que acompañe el tratamiento farmacológico.

Punto de buena práctica: el efecto de una intervención dietaria en CU es incierto, se esperan resultados de estudios en curso.

### Intervención nutricional (dieta de eliminación) para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>32</sup> evaluó la efectividad de las intervenciones nutricionales, para inducir remisión en pacientes con CU activa. Cuando se compara frente al grupo control, los pacientes asignados a intervención nutricional no experimentan una mayor frecuencia de inducción de remisión (RR

8.25, IC 95% 0.50-136.33) o respuesta clínica (RR 4.55, IC 95% 0.63-32.56).

**Recomendación No. 12:** no se sugiere el trasplante de microbiota de materia fecal para inducción de remisión en pacientes con CU moderada a severa refractaria a tratamiento médico. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: el trasplante de materia fecal debe hacerse en centros especializados con experiencia en este procedimiento como parte de un protocolo de investigación clínica.

### Trasplante de microbiota fecal para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>33</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del trasplante de microbiota fecal para inducir remisión en pacientes con CU activa de cualquier extensión excepto proctitis. El trasplante de microbiota fecal incrementa el número de pacientes que logran remisión (RR 1.70, IC 95% 1.12-2.56) o respuesta clínica (RR 1.68, IC 95% 1.04-2.72), con una frecuencia esperada de efectos adversos cercana al 37% (IC 95% 22-56%).

**Recomendación No. 13:** no se sugiere el uso de cannabis para inducir remisión en pacientes con CU leve a moderada refractaria a tratamiento médico convencional. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

### Cannabis para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>34</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de la terapia a base de *Cannabis* para inducir remisión en pacientes con CU leve a moderada. Los pacientes asignados a recibir cannabinoles oral no experimentan una mayor frecuencia de remisión (RR 0.94, IC 95% 0.39- 2.25), respuesta clínica (RR 1.37, IC 95% 0.59-3.21) o mejoría sintomática (diferencia de medias [DM] -0.32, IC 95% -0.51-1.15 puntos en escala visual análoga). Una mayor proporción de participantes expuestos al cannabinoles reportaron efectos adversos (RR 1.28, IC 95% 1.05-1.56).

**Recomendación No. 14:** no se sugiere el uso de antibióticos para inducir remisión en pacientes con CU activa, como terapia adjunta al tratamiento convencional. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕⊕⊕○.

Punto de buena práctica: el panel alerta con respecto al riesgo de resistencia bacteriana o infección por *Clostridium difficile* con el uso inadecuado de antibióticos en pacientes con CU.

### Antibióticos para la inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>35</sup> evaluó la efectividad de la administración de antibióticos para inducir remisión en pacientes con pancolitis, colitis izquierda o proctitis. La administración de antibióticos disminuye la proporción de pacientes que no alcanzan la remisión clínica (RR 0.64, IC 95% 0.43-0.96), sin que el análisis de subgrupos sugiera diferencias, acorde al tipo de antibiótico (RR 0.68, IC 95% 0.33-1.39 vs. RR 0.46, IC 95% 0.29-0.71 para la comparación ciprofloxacina vs. cualquier otro antibiótico,  $p > 0.05$ ) o al número de

medicamentos administrados (RR 0.46, IC 95% 0.29-0.71 vs. RR 0.95, IC 95% 0.84-1.07 para la comparación monoterapia vs. múltiples antibióticos,  $p > 0.05$ ).

**Recomendación No. 15:** se recomienda el uso de infliximab para el manejo de pacientes con CU aguda severa, refractaria a la administración de corticoides intravenosos. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

### Infliximab para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>36</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de administrar infliximab para inducir remisión, en pacientes con CU moderada a severa. La administración de infliximab incrementa la frecuencia de pacientes que logran remisión (OR 2.8, IC 95% 1.89-4.14) o respuesta clínica a corto y largo plazo (OR 4.01, IC 95% 3.08-5.23 y OR 3.53, IC 95% 2.55-4.89, para tres y 12 meses). Los participantes asignados a recibir infliximab, experimentan una menor frecuencia de colectomía (OR 0.38, IC 95% 0.19-0.75 y OR 0.47, IC 95% 0.33-0.67, para tres y 12 meses), sin una mayor frecuencia de eventos adversos (OR 0.76, IC 95% 0.48-1.19).

**Recomendación No. 16:** no se sugiere el uso rutinario de un esquema intensificado de infliximab en pacientes con CU aguda severa. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: se puede considerar el esquema intensificado de infliximab como terapia de rescate aguda.

Punto de buena práctica: se prefiere utilizar dosis inicial de infliximab de 5 mg/kg sobre 10 mg/kg, en esquema de dosis múltiples.

### Infliximab para el manejo de los pacientes con colitis ulcerativa severa

Una revisión sistemática<sup>37</sup> evaluó la seguridad y la efectividad y la seguridad del uso de infliximab para el manejo de los pacientes con CU aguda severa. El uso de infliximab se clasificó por dosis (5 mg/kg o 10 mg/kg), número de dosis (inducción de dosis única o múltiple) y frecuencia de administración, siendo esta última catalogada de la siguiente forma<sup>1</sup>: inducción estándar<sup>2</sup>; inducción acelerada<sup>3</sup>; inducción con dosis intensificada.

### Infliximab 5 mg/kg comparado con 10 mg/kg como dosis de inducción

Cuando se compara la administración de infliximab a dosis de 5 mg/kg vs. 10 mg/kg como dosis de inducción, hay poca o ninguna diferencia en la frecuencia de colectomía (OR 0.30, IC 95%, 0.08-1.15 al mes; OR 0.37, IC 95% 0.12-1.16 a los tres meses y OR 0.53, IC 95% 0.19-1.45 a 12 meses).

### Infliximab 5 mg/kg inducción con dosis múltiple vs. dosis única

Cuando se compara frente al uso de dosis única, la inducción con esquema de dosis múltiple, reduce la proporción de pacientes que requieren colectomía a tres meses (OR 4.24, IC 95% 2.44-7.36) sin que este beneficio se evidencie al mes

o a los 12 meses (OR 5.22, IC 95% 0.82-33.14 al mes y OR 1.91, IC 95% 0.79-4.62 a 12 meses).

### Infliximab inducción con dosis intensificada comparado con inducción estándar

Cuando se compara la inducción a dosis estándar con la terapia con dosis intensificada, no se disminuye la probabilidad frecuencia de colectomía (OR 0.76, IC 95% 0.34-1.68 a un mes; OR 0.70, IC 95% 0.39-1.27 a tres meses y OR 0.83, IC 95% 0.55-1.25 a 12 meses).

**Recomendación No. 17:** se recomienda el uso de terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$  innovador o biosimilar) (infliximab, adalimumab y golimumab), inhibidor de integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab) o inhibidor de IL-12/23 (ustekinumab) para inducir remisión en pacientes con CU moderada a severa. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia  $\oplus\circ\circ\circ$ .

**Recomendación No. 18:** se recomienda el uso de tofacitinib (inhibidor de JAK) para inducir remisión en pacientes con CU moderada a severa. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia  $\oplus\circ\circ\circ$ .

Punto de buena práctica: se aconseja utilizar tofacitinib con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso, debido a que se encontró un incremento en el riesgo de trombosis en un estudio en pacientes con artritis reumatoide con dosis de 10 mg cada 12 h.

Punto de buena práctica: la elección del medicamento de primera línea debe depender de las comorbilidades de los pacientes, la edad, los factores de riesgo, costos y las preferencias del paciente.

Punto de buena práctica: se puede utilizar la molécula biosimilar, de acuerdo con las directrices locales de cada país. En Latinoamérica se dispone de biosimilares de infliximab y de adalimumab.

**Recomendación No. 19:** se sugiere utilizar ustekinumab o tofacitinib (inhibidor de JAK) para inducir remisión clínica en pacientes previamente expuestos a anti-TNF que han experimentado no respuesta inicial, pérdida de respuesta o no tolerancia. Condicional a favor. Calidad de la evidencia  $\oplus\circ\circ\circ$ .

**Recomendación No. 20:** se sugiere utilizar vedolizumab para inducir remisión clínica en pacientes previamente expuestos a anti-TNFs cuando no se cuente con ustekinumab o tofacitinib. Condicional a favor. Calidad de la evidencia  $\oplus\oplus\circ\circ$ .

Punto de buena práctica: en pacientes masculinos menores de 35 años, se aconseja limitar el uso prolongado (más de seis meses) de terapia combinada de anti-TNF con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T. Otros grupos de riesgo para trastornos linfoproliferativos también deben ser verificados antes del uso de terapia combinada (v.g. Epstein-Barr negativo, mayores de 65 años).

Punto de buena práctica: en pacientes mayores de 65 años, se aconseja no utilizar terapia combinada por mayor riesgo de linfoma. En estos casos es preferible usar monoterapia con anti-TNF.

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.

Punto de buena práctica: los pacientes con CU con tofacitinib se debe monitorizar el perfil lipídico y recibir vacunación previa contra herpes zóster cuando esté disponible y sea posible.

Punto de buena práctica: el tratamiento de inducción con tofacitinib a dosis de 10 mg cada 12 h no debe darse por más de 16 semanas en caso de no respuesta. La dosis de mantenimiento es de 5 mg dos veces al día.

Punto de buena práctica: en caso de realizarse intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse previamente al médico tratante para su concepto y farmacovigilancia. El cambio de la terapia también debe contar con el consentimiento por parte del paciente.

### Infliximab comparado con ciclosporina en el manejo de pacientes con CU severa

Una revisión sistemática<sup>38</sup> comparó la seguridad y la efectividad del uso de infliximab frente a la administración de ciclosporina para el manejo de los pacientes con CU aguda severa, refractaria al manejo con esteroides.

#### Evidencia a partir de ensayos clínicos controlados

Tres ensayos clínicos controlados con 412 participantes analizaron esta comparación. La terapia con infliximab no incrementa la probabilidad de respuesta terapéutica (OR 1.08; IC 95% 0.73-1.60), con tasa similares de colectomía a los tres (OR 1.00; IC 95% 0.64-1.59) o 12 (OR 0.76; IC 95% 0.51-1.14) de seguimiento. No se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos serios (OR 1.41; IC 95% 0.08-2.09).

#### Evidencia a partir de estudios observacionales

Diez estudios de cohorte con 854 pacientes proporcionaron datos para esta comparación. Cuando se compara frente a la administración de ciclosporina, la terapia con infliximab se asocia con una mayor probabilidad de respuesta terapéutica (OR 2.96; IC 95% 2.12-4.14) junto a una menor frecuencia de colectomía a los 12 meses (OR 0.42; IC 95% 0.22-0.83). No se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos serios (OR 0.69; IC 95% 0.35-1.33), complicaciones postoperatorias (OR 1.05; IC 95% 0.40-2.77) o mortalidad (OR 1.37; IC 95% 0.31-6.10).

Punto de buena práctica: en pacientes con CU aguda severa refractaria a esteroides intravenosos se puede utilizar infliximab o ciclosporina.

### Adalimumab para la inducción de remisión

Una revisión sistemática<sup>39</sup> evaluó la seguridad y efectividad de la administración de adalimumab para inducir remisión en pacientes con diagnóstico de CU moderada a severa, refractaria a esteroides. La terapia a base de adalimumab incrementa la proporción de pacientes que logran remisión (RR 1.50, IC 95% 1.08-2.09) o respuesta clínica (RR 1.33,

IC 95% 1.16-1.52). La administración de adalimumab, también se asoció con una mayor incidencia de cicatrización de la mucosa (RR 1.21, IC 95% 1.04-1.41) y con puntajes más altos en el Cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal (IBDQ) (RR 1.23, IC 95% 1.06-1.43).

### Vedolizumab para inducir remisión

Una revisión sistemática<sup>40</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de la administración de vedolizumab para inducir remisión en pacientes con CU moderada a severa. La administración de vedolizumab disminuye la proporción de pacientes que no alcanza remisión clínica (RR 0.86, IC 95% 0.80-0.91) o endoscópica (RR 0.82, IC 95% 0.75-0.91), sin que esto se vea reflejado en una mayor frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.99, IC 95% 0.93-1.07).

### Seguridad y efectividad del uso de biosimilares

Una revisión sistemática<sup>41</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de la administración de biosimilar para el tratamiento de pacientes con CU moderada a severa. Los estudios incluidos en la revisión reclutaron población sin exposición previa a biológicos o que rotaron de terapia con infliximab a biosimilar. La exposición al biosimilar se asocia con un porcentaje ponderado de respuesta clínica del 66% (IC 95% 62-69%), el cuál oscila desde un 68% (IC 95% 63-72%) a las ocho semanas hasta un 54% (IC 95% 45-63%) a la semana 48 de seguimiento. Por otra parte, la exposición al biosimilar conlleva a un porcentaje ponderado de remisión clínica del 49% (IC 95% 44-53%), el cuál una vez más oscila desde un 48% (IC 95% 43-56%) a las ocho semanas, llegando a un 47% (IC 95% 36-59%) a la semana 48.

Cuando se trató de respuesta clínica sostenida, la exposición al biosimilar se asocia con un porcentaje ponderado de respuesta clínica sostenida en el orden de un 91% (IC 95% 59-98%), el cual oscila desde un 95% (IC 95% 57-99%) a las 32 semanas hasta un 83% (IC 95% 19-99%) a la semana 48 de seguimiento. Por otra parte, la exposición al biosimilar conlleva a un porcentaje ponderado de remisión clínica sostenida del 74% (IC 95% 62-84%), el cual una vez más oscila desde un 62% (IC 95% 49-73%) a las 16 semanas, llegando a un 77% (IC 95% 70-82%) a la semana 48. Finalmente, la frecuencia ponderada de efectos adversos asociados a la terapia fue del 9% (IC 95% 4-18%) en pacientes expuestos al biosimilar sin exposición previa a biológico.

### Segundo anti-TNF biológico en pacientes con CU con fallo a un primer medicamento anti-TNF

Una revisión sistemática<sup>42</sup> evaluó la efectividad y la seguridad de utilizar un segundo biológico para inducir remisión en pacientes con CU que experimentan fallo terapéutico a un primer medicamento biológico. La revisión sistemática no realizó metaanálisis. Los estudios recuperados corresponden a series de caso en donde se informó la proporción de pacientes que lograron remisión (nueve estudios, con 356 pacientes). La exposición a un segundo biológico aparentemente generó remisión clínica hasta en un 16% (rango 0 a 16%) de los casos con falla primaria (no respuesta). Por

su parte, cuando se trató de falla secundaria (pérdida de respuesta) la proporción de expuestos que lograron remisión oscila entre un 10 y un 27%, con un 25 a 50% cuando el retiro del primer biológico se debió a intolerancia. Cuando se trató de respuesta clínica, la exposición a un segundo biológico aparentemente generó respuesta en un 23 a 92% de los casos con falla primaria (no respuesta). Por su parte, cuando se trató de falla secundaria (pérdida de respuesta) la proporción de expuestos que lograron respuesta oscila de 38 y a un 85%, con un 61% cuando el retiro del primer biológico se debió a intolerancia (dato proporcionado por una sola serie de casos con ocho de trece pacientes en quienes se observó este resultado). En los pacientes con CU, la proporción de eventos adversos asociados a la terapia osciló entre un 20% y un 39%, con una frecuencia cercana al 7% de eventos adversos serios. El abandono de la terapia secundario a eventos adversos se reportó del 0 al 48% de los participantes.

### Biológicos para inducción de remisión en pacientes con CU moderada a severa

Un metaanálisis en red<sup>43</sup> evaluó la efectividad de los medicamentos biológicos, para inducir remisión en pacientes mayores de 18 años con CU moderada a severa. Los estudios incluidos, se caracterizaron por reclutar participantes con CU activa, con o sin exposición previa a anti-TNF.

### Terapia de primera línea

Se incluyeron en total 15 estudios (3,747 participantes), con CU moderada a severa, sin exposición previa a anti-TNF. Todas las alternativas son más efectivas que el placebo, a la hora de inducir remisión clínica (infliximab OR 4.07, IC 95% 2.68-6.16; adalimumab OR 1.8, IC 95% 1.17-2.77; golimumab OR 2.80, IC 95% 1.68-4.67; tofacitinib OR 2.12, IC 95% 1.13-3.98; ustekinumab OR 2.04, IC 95% 1.04-4.02 y vedolizumab OR 3.10, IC 95% 1.53-6.26). Un estudio comparó vedolizumab frente a adalimumab, sin encontrar diferencias aparentes entre los grupos para este desenlace (OR 1.24, IC 95% 0.86-1.78).

Al realizar la comparación entre intervenciones activas (meta-análisis en red), cuando se compara frente al uso de infliximab, la administración de adalimumab (OR 0.48, IC 95% 0.26-0.86) y de golimumab (OR 0.52, IC 95% 0.33-0.83), se asocia con una menor incidencia de inducción de remisión. No se encontraron aparentemente, otras diferencias significativas entre intervenciones. De esta forma basados en las conclusiones globales de este metaanálisis en red, el infliximab representa la mejor alternativa cuando se quiere inducir remisión clínica en pacientes previamente no expuestos a anti-TNF (95% de probabilidad), seguido por golimumab (68% de probabilidad), vedolizumab (63% de probabilidad), tofacitinib (47% de probabilidad), ustekinumab (42% de probabilidad) y finalmente, adalimumab (35% de probabilidad).

### Terapia de segunda línea

Se incluyeron en total siete estudios (1,580 participantes), con CU moderada a severa, con exposición previa a anti-

TNF en quienes se inició tratamiento de segunda línea por pérdida o inadecuada respuesta o como consecuencia de intolerancia a la medicación. El tofacitinib (OR 11.88, IC 95% 2.32-60.89) y el ustekinumab (OR 11.51, IC 95% 2.65-49.96) fueron superiores al placebo, con poca o ninguna diferencia cuando se trató de adalimumab (OR 1.36, IC 95% 0.49-3.80) o vedolizumab (OR 1.55, IC 95% 0.58-4.16). Un estudio comparó vedolizumab frente a adalimumab, sin encontrar diferencias aparentes (OR 2.10, IC 95% 0.90-4.88).

Al realizar la comparación entre intervenciones activas (metaanálisis en red), evidencia indirecta sugiere que, cuando se compara frente al uso de vedolizumab o adalimumab, la administración de ustekinumab se asocia con una mayor incidencia de inducción de remisión (OR 5.99, IC 95% 1.13-31.76 y OR 10.71, IC 95% 2.01-57.20, respectivamente). La administración de tofacitinib, también se asocia con una mayor incidencia de inducción de remisión, cuando se compara frente a la terapia con vedolizumab o adalimumab (OR 6.18, IC 95% 1.00-38.00 y OR 11.05, IC 95% 1.79-68.41, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas para la comparación ustekinumab vs. tofacitinib (OR 0.97, IC 95% 0.11-8.72).

De esta forma basados en las conclusiones globales de este metaanálisis en red, tanto el ustekinumab o como el tofacitinib, representa la mejor alternativa cuando se quiere inducir remisión clínica en pacientes previamente expuestos a anti-TNF (87% de probabilidad para ambas alternativas), seguido por vedolizumab (48% de probabilidad) y finalmente, adalimumab (15% de probabilidad).

**Pregunta:** ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas que permiten mantener remisión en pacientes con CU?

**Recomendación No. 21:** se sugiere el manejo con aminosalicilato tópico rectal para mantener la remisión clínica en pacientes con proctitis ulcerativa. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: la dosis de 500 o 1,000 mg de aminosalicilato tópico para mantener remisión, no parece afectar la eficacia resultando más conveniente el uso de supositorios comparado con enemas.

**Recomendación No. 22:** se recomienda el manejo con aminosalicilato oral para mantener la remisión clínica y endoscópica en pacientes con CU leve a moderada. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕⊕○.

**Recomendación No. 23:** se recomienda el uso de mesalazina o sulfasalazina oral para mantener remisión en pacientes con CU leve a moderada. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: no se encontraron diferencias en el uso de mesalazina oral convencional o de liberación prolongada, a dosis equivalentes, para mantener remisión clínica en pacientes con CU leve a moderada.

Punto de buena práctica: la dosis de mantenimiento de 5-ASA en pacientes con CU leve a moderada, se debe fundamentar con base en criterios clínicos y biomarcadores (idealmente con calprotectina fecal) o endoscópicos.

Punto de buena práctica: la dosis mínima de aminosalicilato para mantener remisión clínica en CU leve a moderada es 1.5 g/día.

**Recomendación No. 24:** se sugiere el uso de tiopurinas para mantener remisión en pacientes con CU cortico

dependiente o cortico resistente. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: la dosis recomendada de azatioprina es 2.0 a 2.5 mg/kg/día.

Punto de buena práctica: la dosis recomendada de 6-mercaptopurina es 1.0 a 1.5 mg/kg/día.

Punto de buena práctica: se considera dependencia o exceso de esteroides en aquel paciente que presenta recaída con dosis < 15 mg de prednisolona, o con recaída dentro de los tres meses posteriores a su suspensión o que recibe dos o más cursos de esteroides en un año.

Punto de buena práctica: previo al uso de inmunosupresores, se debe descartar la presencia de enfermedades infecciosas.

Punto de buena práctica: en pacientes en tratamiento con tiopurinas debe vigilarse toxicidad hematológica y hepática.

## 5-aminosalicilatos rectal para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>23</sup> analizó la seguridad y la efectividad de 5-aminosalicilatos rectal, para el mantenimiento de remisión en pacientes con CU en remisión clínica y endoscópica.

### 5-aminosalicilatos rectal vs. placebo

Cuatro estudios con 301 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir 5-aminosalicilatos rectal continúan con mayor frecuencia en periodo de remisión clínica (RR 2.22; IC 95% 1.26-3.90) o endoscópica (RR 4.88; IC 95% 1.31-18.18). Tampoco se documentó diferencias en la frecuencia de eventos adversos (RR 1.35; IC 95% 0.63-2.89).

### 5-aminosalicilatos rectal vs. 5-aminosalicilatos oral

Dos estudios con 91 participantes compararon estas intervenciones. Los pacientes asignados a recibir 5-aminosalicilatos rectal no experimentan una mayor frecuencia de recaída clínica (RR 1.24; IC 95% 0.92-1.66) o endoscópica (RR 1.14; IC 95% 0.90-1.45). No se encontraron diferencias en la frecuencia de eventos adversos (RR 0.21; IC 95% 0.01 a 4.26).

## 5-aminosalicilatos oral para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>44</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del uso de 5-aminosalicilatos para el mantenimiento de remisión en pacientes con CU leve a moderada en remisión.

### 5-aminosalicilatos oral vs. placebo

Nueve estudios con 1,555 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir 5-aminosalicilato oral experimentan una menor frecuencia de recaída (RR

0.68; IC 95% 0.61-0.71), sin diferencia en la frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.60; IC 95% 0.19-1.84).

### 5-aminosalicilatos oral vs. sulfasalazina

Doce estudios con 1,655 participantes realizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir 5-aminosalicilatos oral experimentan una mayor frecuencia de recaídas (RR 1.14; IC 95% 1.03-1.27), sin diferencias en la incidencia de eventos adversos (RR 1.07; IC 95% 0.82-1.40).

### Acorde al tipo de 5-aminosalicilatos oral (mesalazina liberación prolongada vs. mesalazina tradicional)

Seis estudios con 707 participantes realizaron esta comparación. El uso de mesalazina de liberación prolongada, no reduce la frecuencia de recaída clínica o endoscópica (RR 1.08, IC 95% 0.91-1.28). El uso de mesalazina de liberación prolongada no se asoció con una menor frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.56, IC 95% 0.14-2.22).

### Acorde a la dosis de 5-aminosalicilatos oral (> 2 g/día vs. < 2 g/día)

Diez estudios con 1,781 participantes analizaron esta comparación. La terapia a dosis altas de 5-aminosalicilatos, no se asocia con una menor frecuencia de recaída clínica o endoscópica (RR 0.85, IC 95% 0.78-1.00) o con una mayor incidencia de efectos adversos serios (RR 1.11, IC 95% 0.43-2.82).

### Azatioprina o 6-mercaptopurina para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>45</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para el mantenimiento de remisión en pacientes con CU activa resistente o no a esteroides.

### Azatioprina vs. placebo

Cuatro estudios con 232 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir azatioprina experimentan una menor frecuencia de recaída (RR 0.68, IC 95% 0.54-0.86), sin que esto se acompañe de mayor frecuencia de eventos adversos (RR 2.51, IC 95% 0.82-7.14).

### Azatioprina vs. sulfasalazina o ciclosporina

Dos estudios con 41 participantes realizaron estas comparaciones. Los pacientes asignados a recibir azatioprina no experimentan una mayor o menor frecuencia de recaídas (RR 1.52, IC 95% 0.66-3.50). El uso de azatioprina, tampoco reduce la frecuencia de recaídas (RR 0.80, IC 95% 0.33-1.92) o de eventos adversos (RR 0.20, IC 95% 0.03-1.35), cuando se comparó frente a la administración de ciclosporina.

### 6-mercaptopurina vs. 5-aminosalicilatos o metotrexate

Dos estudios con 51 participantes analizaron estas comparaciones. Cuando se compara frente a 5-aminosalicilatos, los pacientes asignados a recibir 6-mercaptopurina experimentan una menor frecuencia de recaídas (RR 0.53, IC 95% 0.31-0.90), sin diferencias aparentes en la frecuencia de eventos adversos (RR 4.20, IC 95% 0.24-72.29). La administración de 6-mercaptopurina, se asoció con una menor proporción de pacientes que no continuaron en remisión cuando se comparó frente a metotrexate (RR 0.55, IC 95% 0.31-0.95), con un perfil similar de efectos secundarios (RR 1.29, IC 95% 0.26-6.46).

### Intervenciones farmacológicas para mantenimiento de remisión en pacientes con CU leve a moderada

Un metaanálisis en red<sup>27</sup> evaluó la efectividad de las diferentes intervenciones farmacológicas, para mantener remisión en pacientes con diagnóstico de CU leve a moderada y compromiso extenso o izquierdo.

### Evidencia a partir de comparaciones directas: fallo en mantener remisión

La revisión incluyó 48 estudios, para un total de 8,020 participantes. La terapia con sulfasalazina (OR 0.45, IC 95% 0.23-0.89) o con 5-ASA, probablemente son más efectivas que el placebo (OR 0.63, IC 95% 0.51-0.79 para la comparación 5-ASA dosis baja vs. placebo; y OR 0.55, IC 95% 0.43-0.70, para la comparación 5-ASA dosis estándar vs. placebo), con poco o ninguna diferencia cuando se trata del uso de diazocompuestos 5-ASA (OR 0.71, IC 95% 0.41-1.21).

Cuando se compara frente a dosis bajas, la terapia estándar de 5-ASA, probablemente se asocian con una menor incidencia de pacientes que no logran mantener remisión (OR 0.85, IC 95% 0.72-0.99), con poca o ninguna diferencia para la comparación dosis estándar vs. alta de 5-ASA (OR 0.93, IC 95% 0.73-1.17). Cuando se compara frente al uso de diazocompuestos de 5-ASA, la administración de mesalazina probablemente se asocia con una mayor proporción de pacientes que no logran mantener remisión (OR 1.45, IC 95% 1.06-1.98), con poca o ninguna diferencia para las comparaciones sulfasalazina vs. diazocompuestos de 5-ASA (OR 1.07, IC 95% 0.98-1.16) o sulfasalazina vs. mesalazina (OR 1.13, IC 95% 0.91-1.40). Finalmente, la terapia combinada con 5-ASA oral y rectal probablemente es más efectiva que la monoterapia con 5-ASA oral (OR 0.45, IC 95% 0.20-0.97).

### Evidencia a partir de comparaciones indirectas: fallo en mantener remisión

Todas las intervenciones son más efectivas que el placebo (OR 3.85, IC 95% 1.56- 9.49 5-ASA oral y rectal; OR 2.17, IC 95% 1.46-3.21 diazocompuestos de 5-ASA; OR 2.72, IC 95% 1.91-3.86 sulfasalazina; OR 3.50, IC 95% 2.19-5.57 altas dosis de mesalazina; OR 3.02, IC 95% 2.28-4.01 dosis estándar de mesalazina; OR 2.18, IC 95% 1.62-2.84 dosis baja de mesalazina) y la mesalazina a dosis altas o estándar es superior

al uso de dosis bajas (OR 0.62, IC 95% 0.40-0.97 y OR 0.72, IC 95% 0.57-0.92).

### Clasificación de las intervenciones de la más a la menos efectiva: mantenimiento de remisión

Basados en los resultados globales de este metaanálisis en red, la terapia combinada con 5-ASA representa la mejor alternativa cuando se quiere mantener remisión en pacientes con CU leve a moderada (57% de probabilidad), seguido por mesalazina a dosis altas (42% de probabilidad), mesalazina a dosis estándar (45% de probabilidad), sulfasalazina (49% de probabilidad), mesalazina a dosis bajas (49% de probabilidad) y diazocompuestos de 5-ASA (49% de probabilidad).

**Recomendación No. 25:** no se recomienda el uso de probióticos en pacientes con CU para mantener remisión. Fuerte en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

**Recomendación No. 26:** no se recomienda la administración concomitante de probióticos con aminosalicilatos para mantener remisión en pacientes con CU. Fuerte en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

### Probióticos para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>46</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del uso de probióticos para el mantenimiento de remisión en pacientes con CU inactiva.

### Probióticos vs. placebo

Cuatro estudios con 361 participantes analizaron esta comparación. Los pacientes asignados a recibir probióticos no experimentan una menor frecuencia de recaída a mediano (RR 0.87, IC 95% 0.63-1.18) o largo plazo (RR 1.16, IC 95% 0.98- 1.37). La administración de probióticos tampoco aparentemente incrementó los puntajes de calidad de vida (Diferencia de medias (DM) -0.7 puntos, IC 95% -1.63-0.23).

### Probióticos más 5-aminosalicilatos vs. 5-aminosalicilatos

Dos estudios con 242 participantes analizaron esta comparación. Cuando se compara frente a la monoterapia, la administración concomitante de probióticos más 5-aminosalicilatos, no se asocia con una menor frecuencia de recaída a mediano (RR 1.05, IC 95% 0.89-1.24) o largo plazo (RR 1.11, IC 95% 0.66-1.87).

**Recomendación No. 27:** No se sugiere el uso de terapia nutricional en pacientes con colitis ulcerativa para mantener remisión. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: En pacientes con colitis ulcerativa se debe emitir una orientación nutricional que acompañe el tratamiento farmacológico.

### Intervención nutricional para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>32</sup> evaluó la efectividad de las intervenciones nutricionales, para el mantenimiento de remisión

en pacientes con colitis ulcerativa en remisión clínica. Los pacientes asignados a intervención nutricional no experimentan una menor frecuencia de recaída (RR 1.25, IC 95% 0.42-3.70 para dieta Alberta; RR 0.50, IC 95% 0.15-1.64 para dieta sin carragenina; RR 0.83, IC 95% 0.60-1.15 para dieta sin gluten o lácteos). El uso de intervenciones nutricionales posee poco o ningún efecto sobre los índices de calidad de vida en los pacientes con colitis ulcerativa (Diferencia de Medias (DM) 1.7, IC 95% -4.83- 8.23 puntos en la escala SIBDQ).

**Recomendación No. 28:** No se sugiere el uso de cúrcuma como monoterapia para mantener remisión en pacientes con colitis ulcerativa. Condicional en contra. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

### Cúrcuma para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>47</sup> evaluó la efectividad de la administración de cúrcuma, para el mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerativa. Los pacientes asignados a recibir cúrcuma no experimentan una menor frecuencia de recaída a mediano o corto plazo (RR 0.24, IC 95% 0.05-1.09 seguimiento a seis meses y RR 0.70, IC 95% 0.35-1.40 seguimiento a 12 meses), pero sí un menor puntaje en la escala de actividad clínica (Diferencia de Medias (DM) -1.2, IC 95% -0.26-2.14 puntos índice CAI), y endoscópica (Diferencia de Medias (DM) -0.8, IC 95% -0.27-1.33 puntos en la escala de Rachmilewitz) a los seis meses de seguimiento.

**Recomendación No. 29:** Se recomienda el uso de terapia biológica con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFs- $\alpha$  innovador o biosimilar) (infliximab, adalimumab y golimumab), inhibidor de integrina  $\alpha 4\beta 7$  (vedolizumab) e inhibidor de IL-12/23 (ustekinumab) para mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

**Recomendación No. 30:** Se recomienda el uso de tofacitinib (inhibidor de JAK) para el mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa. Fuerte a favor. Calidad de la evidencia ⊕⊕○○.

Punto de buena práctica: Se aconseja utilizar tofacitinib con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo venoso, debido a que se encontró un incremento en el riesgo de trombosis en un estudio en pacientes con artritis reumatoide con dosis de 10 mg cada 12 horas.

Punto de buena práctica: Para el mantenimiento de remisión se debe continuar con el mismo fármaco con el que se indujo la remisión.

Punto de buena práctica: Ante la aparente pérdida de respuesta durante el mantenimiento, se debe descartar causas no inherentes a la efectividad del fármaco, tales como mala adherencia, infección por citomegalovirus, *Clostridium difficile* u otro enteropatógeno.

Punto de buena práctica: Ante la pérdida de la efectividad del fármaco para mantener remisión, se debe optimizar el tratamiento o eventualmente cambiar a otro fármaco, teniendo en cuenta la medición de los niveles séricos del anticuerpo monoclonal y la presencia de anticuerpos, cuando estén disponibles.

Punto de buena práctica: Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-TNFs tienen mayor riesgo de infecciones.

#### Adalimumab para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>39</sup> evaluó la seguridad y efectividad de la administración de adalimumab para inducir remisión en pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa moderada a severa, refractaria al uso de esteroides. La terapia a base de adalimumab incrementa la proporción de pacientes que persisten en remisión clínica a las 52 semanas de seguimiento (RR 2.38, IC 95% 1.57-3.59) o que permanecen en respuesta clínica (RR 1.69, IC 95% 1.29-2.21). La administración de adalimumab, también se asoció con una mayor incidencia de cicatrización de la mucosa (RR 1.69, IC 95% 1.26-2.28), con puntajes más altos en el cuestionario de enfermedad inflamatoria intestinal -IBDQ, por sus siglas en inglés- (RR 1.73, IC 95% 1.28-2.34) y con pacientes en remisión libre de esteroides (RR 2.22, IC 95% 1.10-4.17). La terapia con adalimumab, no incrementa la frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.09, IC 95% 0.78-1.53), pero sí la incidencia de reacciones en el sitio de administración (RR 2.52, IC 95% 1.48-4.28).

#### Vedolizumab para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>40</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de la administración de vedolizumab para el mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa. La administración de vedolizumab disminuye la proporción de pacientes que experimentan recaída clínica (RR 0.67, IC 95% 0.59-0.77) o endoscópica (RR 0.58, IC 95% 0.49-0.68), sin una mayor frecuencia de eventos adversos muy serios (RR 1.02, IC 95% 0.73-1.42).

#### Tofacitinib (inhibidor de JAK) para el mantenimiento de remisión

Una revisión sistemática<sup>48</sup> evaluó la seguridad y la efectividad del tofacitinib para el mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa. Los pacientes asignados a recibir tofacitinib, experimentan una menor frecuencia de recaída clínica (RR 0.70, IC 95% 0.64-0.77) y endoscópica (RR 0.88, IC 95% 0.83-0.92), sin que esto se acompañe de una mayor frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.81, IC 95% 0.42-1.59).

#### Biológicos para mantenimiento de remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a severa

Un metaanálisis en red<sup>43</sup> evaluó la efectividad de los medicamentos biológicos, para mantener remisión en pacientes mayores de 18 años con colitis ulcerativa moderada a severa.

#### Estudios que continuaron la intervención asignada como terapia de mantenimiento (primera línea)

Se incluyeron en total siete estudios (1,844 participantes), con colitis ulcerativa moderada a severa, sin exposición previa a anti-TNF. Tanto el infliximab como el adalimumab, son alternativas más efectivas que el placebo (OR 2.89, IC 95% 1.96-4.25 y OR 2.51, IC 95% 1.52-4.15, respectivamente). Un estudio comparó vedolizumab frente a adalimumab, documentando que, la incidencia de mantenimiento de remisión es mayor en pacientes con vedolizumab

(OR 1.62, IC 95% 1.14-2.31). De esta forma basados en las conclusiones globales de este metaanálisis en red, evidencia indirecta sugiere que el vedolizumab representa la mejor alternativa cuando se quiere mantener remisión clínica en pacientes previamente no expuestos a anti-TNF (93% de probabilidad), seguido por infliximab (63% de probabilidad) y adalimumab (44% de probabilidad).

#### Estudios que aleatorizaron de nuevo a pacientes que respondieron a terapia de inducción (segunda línea)

Todas las alternativas son superiores al placebo (golimumab OR 2.70, IC 95% 1.60-4.58; tofacitinib OR 4.18, IC 95% 2.46-7.12; ustekinumab OR 2.46, IC 95% 1.56-3.89 y vedolizumab OR 3.80, IC 95% 2.31-6.23). De esta forma basados en las conclusiones globales de este metaanálisis en red, el golimumab o el tofacitinib, representan la mejor alternativa cuando se quiere mantener remisión clínica en pacientes previamente expuestos a anti-TNF (69% de probabilidad), seguido por vedolizumab (63% de probabilidad) y ustekinumab (47% de probabilidad).

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de la reservoritis en los pacientes con colitis ulcerativa?

**Recomendación No. 31:** Se sugiere el uso de ciprofloxacina como primera alternativa para la inducción de remisión en pacientes con reservoritis aguda. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: La dosis de ciprofloxacina es de 500 mg vía oral cada 12 horas, por dos a cuatro semanas.

**Recomendación No. 32:** Se sugiere el uso de metronidazol para inducir remisión en pacientes con reservoritis aguda, cuando no sea posible administrar ciprofloxacina. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

#### Ciprofloxacina comparada con metronidazol para inducción de remisión en pacientes con reservoritis

Una revisión sistemática<sup>28</sup> comparó la seguridad y la efectividad del uso de ciprofloxacina frente a la administración de metronidazol, para la inducción de remisión en pacientes con reservoritis. Cuando se compara frente al metronidazol, la administración de ciprofloxacina incrementa la incidencia de remisión clínica (RR 2.68, IC 95% 1.13-6.35), sin una aparente diferencia en la frecuencia de eventos adversos (RR 0.18, IC 95% 0.01-2.98).

**Recomendación No. 33:** Se sugiere el uso de terapia anti-TNF innovador o biosimilar (infliximab o adalimumab), para inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con reservoritis crónica refractaria a tratamiento convencional. Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

**Recomendación No. 34:** Se sugiere el uso de vedolizumab, para la inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con reservoritis crónica refractaria a tratamiento convencional (infliximab o adalimumab). Condicional a favor. Calidad de la evidencia ⊕○○○.

#### Terapia biológica para el manejo de los pacientes con reservoritis

Terapia con anti-TNF para la inducción y el mantenimiento de remisión en pacientes con reservoritis crónica refractaria

Una revisión sistemática<sup>49</sup> (AMSTAR 2: confianza críticamente baja) evaluó la efectividad de la terapia anti-TNF para la inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con reservoritis crónica refractaria. Los estudios recuperados corresponden a series de caso en su mayoría, en donde se informó la proporción de pacientes con reservoritis crónica refractaria que lograron inducción o mantenimiento de remisión (siete estudios, con 133 pacientes). Los pacientes expuestos a terapia anti-TNF tiene una frecuencia de inducción de remisión cercana al 17% (IC 95% 1-40%), con una frecuencia de mantenimiento de remisión del 37% (IC 95% 14-62%).

#### **Adalimumab comparado con placebo para el manejo de los pacientes con reservoritis crónica refractaria**

Un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, enmascarado controlado con placebo<sup>50</sup> evaluó la seguridad y la efectividad de la administración de adalimumab para el manejo de la reservoritis crónica refractaria. La terapia con adalimumab se asocia con mejores puntajes en los índices clínicos de actividad de la enfermedad (RR 3.50, IC 95% 1.08-11.29), sin que esto se vea aparentemente reflejado en una mayor tasa de remisión (RR 1.17, IC 95% 0.09-14.92) o respuesta clínica (RR 1.17, IC 95% 0.36-3.76). La administración de adalimumab tampoco incrementó la frecuencia de participantes con mejoría endoscópica (RR 4.67, IC 95% 0.70-31.22) o que experimentan mejor calidad de vida (RR 1.13, IC 95% 0.20-6.24).

#### **Vedolizumab para el manejo de los pacientes con reservoritis crónica refractaria**

Una revisión sistemática<sup>51</sup> recopiló la evidencia disponible en torno al uso de vedolizumab en pacientes con reservoritis crónica refractaria dependiente de antibióticos. La pesquisa de la literatura recuperó siete estudios tipo series o reportes de casos que abordaban el uso de vedolizumab en pacientes con pouchitis crónica refractaria. El primer reporte de caso se trata de un paciente que desarrolló reservoritis 14 años después de la anastomosis íleo-anal, siendo refractaria al metronidazol, VSL #3, budesonida, mesalamina, hidrocortisona rectal y trasplante de materia fecal. Se inició vedolizumab, observando aparentemente respuesta clínica y endoscópica al sexto mes. El segundo caso corresponde a un hombre que luego de tres meses de la anastomosis íleo-anal, desarrolló reservoritis refractaria al manejo con antibióticos y anti-TNF. Se inició vedolizumab, observando aparentemente respuesta clínica y endoscópica a la semana 34 de seguimiento. El tercer caso reportado se trata de una paciente que desarrolló reservoritis dos años después de que se realizara la anastomosis, recibiendo manejo con trimetoprim- sulfametoxazol y rifaximina obteniendo respuesta parcial. Se definió el inicio de vedolizumab con aparente respuesta clínica a la sexta semana. Al sexto mes de tratamiento, se realizó endoscopia evidenciando la presencia de una úlcera lineal y mucosa sana en la bolsa ileal.

El siguiente reporte de caso publicado corresponde a una mujer que desarrolló reservoritis crónica un año después de la anastomosis íleo-anal para lo cual recibió manejo con antibióticos y budesonida oral obteniendo respuesta parcial. Se inició adalimumab sin lograr remisión, definiendo entonces el cambio de la terapia a vedolizumab. La paciente

reportó respuesta clínica en la semana 12 y al sexto mes de tratamiento. Otro reporte de caso documentó la exposición de una mujer con reservoritis diagnosticada un año después de la anastomosis, siendo inicialmente tratada con antibióticos y prednisolona. Por refractariedad se inició infliximab, seguido por adalimumab, siendo ambas intervenciones suspendidas por reacciones alérgicas severas y pérdida de la respuesta. Se definió la administración de vedolizumab junto con un curso único de antibióticos, alcanzó aparentemente respuesta clínica. La endoscopia aparentemente no documentó enfermedad activa luego de 33 semanas de tratamiento.

La primera serie de casos sobre la exposición a vedolizumab en pacientes con reservoritis crónica, documentó el uso de esta intervención en 20 participantes, doce de los cuales eran mujeres, con edad promedio de 22 años. Once de los pacientes habían recibido manejo previo con anti-TNF sin lograr respuesta a la terapia. Todos los pacientes fueron tratados con vedolizumab, observando al parecer respuesta clínica en 13 de ellos luego de 14 semanas de tratamiento. La evaluación endoscópica reportó a la semana catorce respuestas en nueve de los pacientes. El índice de actividad de la bolsa ileal, usado para establecer mejoría endoscópica, disminuyó de 10 a 3. Finalmente, Singh y colaboradores, reportaron su experiencia con una serie de casos en la que se analizaron el resultado de la exposición en 19 pacientes, nueve de ellos tratados previamente con anti-TNF. Quince participantes registraron respuesta clínica al vedolizumab, catorce respuesta clínica y endoscópica y cuatro, fallo terapéutico.

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las diferentes intervenciones para el manejo de los pacientes con colitis ulcerativa que requieren tratamiento quirúrgico?

#### **Anastomosis íleo-anal a mano comparado con anastomosis íleo-anal con grapas**

**Recomendación No.35:** El manejo quirúrgico de los pacientes con colitis ulcerativa se debe realizar en instituciones de alto nivel de complejidad con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes (al menos 10 procedimientos por año). Fuerte a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: La elección de la técnica para la anastomosis íleo-anal se debe individualizar de acuerdo con las características del paciente (presencia de displasia rectal distal), el equipo disponible y la experiencia quirúrgica. Fuerte a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: La mucosectomía se debe utilizar en pacientes con displasia de alto grado del recto. Fuerte a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Una revisión sistemática<sup>52</sup> analizó el uso de la anastomosis íleo-anal a mano frente a aquella que se realiza con grapas en población adulta con colitis ulcerativa. Cuando se compara frente al uso de grapas, la anastomosis íleo-anal a mano se asocia con una mayor frecuencia de incontinencia para heces líquidas (OR 2.32, IC 95% 1.24-4.34) y de episodios de incontinencia durante la noche (OR 2.78, IC 95% 1.70-4.56). No se encontraron diferencias en la incidencia de fuga de la anastomosis (OR 1.18, IC 95% 0.79-1.78), sepsis pélvica (OR 1.50, IC 95% 0.80-2.82), fístulas relacionadas con la bolsa ileal (OR 1.35, IC 95% 0.75-2.42), estenosis de la anastomosis (OR 1.47, IC 95% 0.81-2.66), falla de la bolsa

ileal (OR 1.73, IC 95% 0.99-3.04) o desarrollo de reservoritis (OR 1.08, IC 95% 0.60-1.94).

**Bolsa ileal y anastomosis íleo-anal asistida por laparoscopia comparado con bolsa ileal y anastomosis íleo-anal asistida por laparotomía**

**Recomendación No. 36:** Se recomienda el abordaje mínimamente invasivo (laparoscopia) al momento de realizar la proctocolectomía reconstructiva con bolsa ileal y anastomosis íleo-anal, en pacientes con colitis ulcerativa. Fuerte a favor, Calidad evidencia ⊕⊕○○.

Una revisión sistemática<sup>53</sup> comparó el uso de anastomosis íleo-anal asistida por laparoscopia frente a la anastomosis íleo-anal asistida por laparotomía. La anastomosis íleo-anal asistida por laparoscopia, se asocia con una menor estadía hospitalaria (DM -2.66 días, IC 95% -1.04-4.28 días) y con un menor tiempo al inicio de la vía oral (DM -1.48 días; IC 95% -0.25-2.71 días), a expensas de un mayor tiempo operatorio (DM 91.52 minutos, IC 95% 53.36-129.68 minutos). No se documentó diferencias en la incidencia de complicaciones (RR 0.81, IC 95% 0.32-2.02) o de complicaciones post operatorias severa (RR 0.65, IC 95% 0.29-1.48) o no severas (RR 1.05, IC 95% 0.78-1.41).

**Diferentes técnicas de bolsa ileal**

**Recomendación No. 37:** Se sugiere la técnica de bolsa ileal en J al momento de realizar la proctocolectomía reconstructiva con anastomosis íleo-anal, en pacientes con colitis ulcerativa. Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: En pacientes con proctocolectomía reconstructiva fallida, siempre que sea factible, se debe considerar la reconstrucción de una nueva bolsa ileal en J. Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: La técnica de bolsa ileal en K (bolsa de Kock) puede ser una alternativa para el manejo de los pacientes que no son candidatos a proctocolectomía reconstructiva con anastomosis íleo-anal en J (lesión del esfínter) o para aquellos pacientes en quienes la ileostomía representa un problema considerable (fuga, problemas de la piel). Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

**Recomendación No. 38:** Se debe realizar endoscopia de la bolsa ileal con periodicidad anual en pacientes con colitis ulcerativa y factores de riesgo para neoplasia. Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Una revisión sistemática<sup>54</sup> (AMSTAR2: confianza críticamente baja) comparó las diferentes técnicas de bolsa ileal en pacientes con colitis ulcerativa.

**Bolsa ileal en J vs. diseño en W**

Cuatro estudios aleatorios con 211 participantes analizaron esta comparación. La frecuencia de dehiscencia y de estenosis de la anastomosis (OR 3.20 IC 95% 0.31-32.66 y OR 0.40 IC 95% 0.06-2.62) fue similar entre los grupos, al igual que la incidencia de infección de la herida (OR 0.57, IC 95% 0.16-2.00), sepsis pélvica (OR 1.72, IC 95% 0.67-4.46) y de fístula de la bolsa ileal (OR 0.62, IC 95% 0.09-4.02), obstrucción intestinal (OR 1.04, IC 95% 0.38-2.84).

**Bolsa ileal en K vs. diseño en J**

Un ensayo aleatorio con 55 participantes realizó esta comparación. No se documentó diferencias significativas cuando

se trata de dehiscencia o estenosis de la anastomosis (OR 1.76, IC 95% 0.27-11.47 y OR 1.12, IC 95% 0.07-18.86), obstrucción intestinal (OR 0.35, IC 95% 0.03-3.56), hemorragia o inflamación de la bolsa ileal (OR 0.36, IC 95% 0.01-9.19 y OR 2.60, IC 95% 0.58-11.69).

**Bolsa ileal en S vs. diseño en J**

Seis estudios observacionales con grupo control con 917 participantes, analizaron esta comparación. No se encontraron diferencias para dehiscencia o estenosis de la anastomosis (OR 0.76, IC 95% 0.22-2.58 y OR 2.15, IC 95% 0.68-6.81), infección de la herida o sepsis pélvica (OR 1.07, IC 95% 0.42-2.70 y OR 0.89, IC 95% 0.27- 2.93, respectivamente), fístula de la bolsa ileal (OR 0.66, IC 95% 0.38-1.13) o de obstrucción intestinal (OR 0.75, IC 95% 0.34-1.65).

**Bolsa ileal en S vs. diseño en W**

Cuatro estudios observacionales con grupo control con 186 participantes, analizaron esta comparación. No se documentaron diferencias entre los grupos, para dehiscencia o estenosis de la anastomosis (OR 1.05, IC 95% 0.26-4.23 y OR 2.74, IC 95% 0.94-7.99), infección de la herida o sepsis pélvica (OR 0.82, IC 95% 0.25-2.64 y OR 3.00, IC 95% 0.45-20.07), fístula de la bolsa ileal (OR 0.86, IC 95% 0.21-3.56), obstrucción intestinal (OR 1.20, IC 95% 0.35-4.17), isquemia o hemorragia de la bolsa ileal (OR 4.86, IC 95% 0.19-127.52 y OR 1.02, IC 95% 0.15-6.68).

**Bolsa ileal en K vs. diseño en S**

Un estudio observacional con grupo control con 136 participantes, realizó esta comparación. Los pacientes con bolsa ileal en K experimentan una menor incidencia de falla (OR 0.21, IC 95% 0.07-0.66) cuando se trata frente al diseño en S.

**Bolsa ileal en K vs. diseño en W**

Un estudio observacional con grupo control con 386 participantes, realizó esta comparación. No existe diferencia en la frecuencia de falla (OR 1.03, IC 95% 0.37- 2.89).

**Proctocolectomía restauradora con bolsa ileal y anastomosis íleo-anal modificado en dos etapas**

**Recomendación No. 39:** Se sugiere la proctocolectomía restauradora en dos etapas en pacientes con colitis ulcerativa refractaria al tratamiento médico, cuando el paciente no ha recibido terapia con esteroides o anti-TNF durante las seis semanas previas a la intervención. Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Punto de buena práctica: También se puede considerar la proctocolectomía restauradora en dos etapas para el manejo de los pacientes con colitis ulcerativa refractaria que cursan con adecuado estado nutricional. Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○.

Una revisión sistemática<sup>55</sup> comparó el uso de proctocolectomía con anastomosis anal-bolsa ileal en dos pasos, frente a este mismo procedimiento ejecutado en tres etapas, en pacientes con colitis ulcerativa. El uso de la proctocolectomía con bolsa ileal y anastomosis íleo-anal en tres etapas, no redujo la incidencia de fuga de la anastomosis (OR 0.98, IC 95% 0.39-2.45), infección en la herida quirúrgica (OR 1.01, IC 95% 0.70-1.47), desarrollo de reservoritis

(OR 0.98, IC 95% 0.55-1.76) o estenosis de la anastomosis (OR 0.65, IC 95% 0.35-1.20).

### Anti-TNF preoperatorio como factor de riesgo para desarrollar de infección de sitio operatorio

**Recomendación No. 40:** Se sugiere la proctocolectomía restauradora en tres etapas en pacientes con colitis ulcerativa refractaria al tratamiento médico, cuando el paciente ha recibido terapia con esteroides o biológicos durante el periodo previo a la intervención. Condicional a favor, Calidad evidencia ⊕○○○

Punto de buena práctica: También se puede considerar la proctocolectomía restauradora en tres etapas para el manejo de los pacientes con colitis ulcerativa refractaria al tratamiento médico que cursan con anemia o desnutrición.

Una revisión sistemática<sup>56</sup> analizó el efecto de utilizar medicamentos anti-TNFs en población con colitis ulcerativa durante el periodo preoperatorio. Los pacientes expuestos a anti-TNF experimentan una mayor frecuencia de infección de sitio operatorio cuando la intervención se realiza antes de cuatro semanas de haber suspendido la terapia (OR 8.76, IC 95% 1.53-50.13), sin que el riesgo persista aparentemente, cuando el medicamento se suspende más allá de este lapso (OR 2.42, IC 95% 0.25-23.81 y OR 0.74, IC 95% 0.14-3.87 para ocho y 12 semanas previas). La exposición a anti-TNF no incrementa la frecuencia de fuga de la anastomosis independientemente del tiempo de suspensión de la terapia (OR 0.54, IC 95% 0.21-1.38 para cuatro semanas previas; OR 0.54, IC 95% 0.08-3.61 para ocho semanas y OR 0.54, IC 95% 0.21-1.38 para 12 semanas previas).

### Riesgo post operatorio de complicación en pacientes expuestos a intervenciones farmacológicas

Una revisión sistemática<sup>57</sup> reportó el efecto de la exposición a las terapias farmacológicas para el manejo de la colitis ulcerativa, en paciente sometidos a cirugía abdominal mayor.

### Exposición a esteroides

Cuando se trató de esteroides, la exposición consistió en la administración de esta intervención por un periodo mayor a 10 días, durante los 30 días previo al procedimiento. El uso de esteroides posee una mayor incidencia de infección postoperatoria (OR 1.49, IC 95% 1.10-2.02) y de complicaciones intraabdominales (OR 1.53, IC 95% 1.28-1.84).

### Exposición previa a 5-ASA

La exposición consistió en el uso de mesalamina, balsalazida, olsalazina o sulfasalazina por vía oral o tópica por un periodo mayor a 10 días, durante los 30 días previo al procedimiento. Los pacientes que reciben 5-ASA no poseen una mayor incidencia de infección postoperatoria (OR 0.50, IC 95% 0.26- 0.96) o de complicaciones intraabdominales (OR 0.77, IC 95% 0.45-1.33).

### Exposición previa agentes inmunosupresores

La exposición consistió en el uso de azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexate, ciclosporina o tacrolimus por un periodo de un mes previo al procedimiento. Los pacientes con uso de agentes inmunosupresores no poseen una mayor

incidencia de infección postoperatoria (OR 1.10, IC 95% 0.86-1.39), del sitio operatorio (OR 1.35 IC 95% 0.96-1.89) o extraabdominales (OR 1.17, IC 95% 0.80-1.71). La exposición perioperatoria a los agentes inmunosupresores tampoco incrementa la incidencia de complicaciones intraabdominales (OR 0.86, IC 95% 0.66-1.12).

### Exposición previa agentes anti-TNF

La exposición consistió en el uso de adalimumab, golimumab e infliximab, por un periodo de cuatro a 12 semanas previas al procedimiento. Los pacientes con uso de agentes anti-TNF poseen una mayor incidencia de infección postoperatoria (OR 1.26, IC 95% 1.03-1.53) y de complicaciones intraabdominales (OR 1.38, IC 95% 1.04-1.82), sin que esto incremente la frecuencia de infecciones de sitio operatorio (OR 1.18, IC 95% 0.83-1.68) o extra abdominales (OR 1.34, IC 95% 0.96- 1.87).

### Exposición previa antiintegrinas

La exposición consistió en el uso de vedolizumab, por un periodo de 12 a 16 semanas previas al procedimiento. El uso de antiintegrinas no posee una mayor incidencia de infección postoperatoria (OR 0.61, IC 95% 0.28-1.36), de sitio operatorio (OR 1.64, IC 95% 0.77-3.50) o extra abdominales (OR 1.15, IC 95% 0.43-3.08). La exposición perioperatoria a los agentes antiintegrinas tampoco incrementa la incidencia de complicaciones intraabdominales (OR 0.40, IC 95% 0.14-1.20).

### Aspectos éticos

Esta investigación se considera sin riesgo, toda vez que utiliza como fuente primaria de información estudios publicados y no publicados. No requiere aprobación por parte de un comité de ética, dado que, la construcción de este documento no demandó la administración de una intervención, procedimiento, revisión de historia clínica o entrevista. Este documento no contiene registro fotográfico o datos sensibles que atenten contra la confidencialidad de la información, cumpliendo con la normativa vigente en investigación bioética.

### Financiación

Esta guía fue financiada con fondos de la Organización Panamericana de Colitis y Crohn (PANCCO). El grupo desarrollador elaboró las recomendaciones. El ente gestor no influyó en su contenido.

### Conflictos de intereses

Maria Luisa Jara Alba ha recibido honorarios de AbbVie, Cyrla Zaltman ha recibido fondos de AbbVie, Janssen, Pfizer, Teresa Andara ponente y asesor de laboratorios Janssen y AbbVie, Maria Teresa Galiano de Snachezha recibido honorarios de Takeda, AbbVie, Esther Torres participo en estudios clínicos, donativos educativos y colaboración de investigación con AbbVie, Tigenix, Talceda, Maria Carolina Miranda

ha recibido honorarios de Ferrer, Beatriz Iade ha recibido fondos de Janssen, AbbVie, Pfizer, Alicia Sambuelli, recibió fondos de AbbVie, Takeda, Janssen, Biotoscana, Socrates Bautista ha recibido honorarios de AbbVie, Paulo Gustavo Kotze ha recibido honorarios de Takeda, AbbVie, Janssen, Pfizer, Martin Ariel Toro ha recibido honorarios de AbbVie, Takeda, Juan de Paula ha recibido honorarios de AbbVie, Janssen, Takeda, Roche, Pfizer, Josue Barahona Garrido ha recibido honorarios de Takeda y Janssen, Jesús Kazuo Yamamoto Furusho ha recibido beneficios de Takeda, Alfasigma y Janssen, Ivan Ramos ha recibido fondos de Janssen, Pfizer, Ignacio Alfaro ha recibido honorarios de AbbVie, Janssen, Giovanni Avelar ha recibido fondos de Monnaie y AbbVie, Flavio Steinwurz ha recibido fondos de Takeda, Sandoz, Janssen, Fabian Juliao ha recibido fondos de AbbVie, Novartis, Pfizer, Novamed, Takeda, Broppas, Kenneth Ernest ha recibido honorarios de Janssen, AbbVie, Ferring, AstraZeneca, Takeda, Menarini, Pfizer, Guillermo Otoya ha recibido honorarios de Janssen y FALK, Francisco Bosques ha recibido honorarios de Janssen, y Guillermo Rafael Veitia Velásquez ha recibido honorarios de Celltrion.

C.F. Grillo-Ardila, Patricio-Ibañez, R. Ortuño-Escalante, F.N. Piñol-Jiménez, M.T. Vallejo-Ortega, J.I. Torres-Castillo, C. Hamon-Pinilla, C.H. Calderon-Franco, y A.M. Escobar-Villegas declaran no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–70, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2).
- Monstad IL, Solberg IC, Cvancarova M, et al. Outcome of ulcerative colitis 20 years after diagnosis in a prospective population-based inception cohort from south-eastern Norway, the IBSEN study. *J Crohns Colitis*. 2021;15:969–79, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa232>.
- Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152:313–21, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>.
- Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, et al. Progression of Inflammatory Bowel Diseases Throughout Latin America and the Caribbean: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:304–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2019.06.030>.
- Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, 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:e16291, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000016291>.
- Juliao-Baños F, Kock J, Arrubla M, et al. Trends in the epidemiology of inflammatory bowel disease in Colombia by demographics region using a nationally representative claims database characterization of inflammatory bowel disease phenotype in a case series of Colombian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e24729, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000024729>.
- Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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:5A–36A, <http://dx.doi.org/10.1155/2005/269076>.
- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:384–413, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>.
- Lönnfors S, Vermeire S, Greco M, et al. IBD and health-related quality of life - discovering the true impact. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1281–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.005>.
- Tsai L, Nguyen NH, Ma C, et al. Systematic review and meta-analysis: risk of hospitalization in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease in population-based cohort studies. *Dig Dis Sci*. 2021;67:2451–61, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-021-07200-1>.
- Tsai L, Ma C, Dulai PS, et al. Contemporary risk of surgery in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohorts. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19:2031–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.039>.
- Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570–83.
- Ministerio de Salud y la Protección Social - MinSalud. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social. 2012;1-312 [consultado 6 Feb 2022]. Disponible en: [https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia.actualizacion.V10\\_06092017-2.pdf](https://www.iets.org.co/Archivos/79/Guia.actualizacion.V10_06092017-2.pdf).
- Organización Panamericana de la Salud (OPS). Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. 2018;1-92. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49145/9789275320167\\_spa.pdf?sequence=5&isA](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49145/9789275320167_spa.pdf?sequence=5&isA).
- Grillo-Ardila CF, Mogollón-Mariño AC, Amaya-Guío J, et al. Guía de práctica clínica para la prevención de eventos tromboembólicos venosos durante la gestación, el parto o el puerperio. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2017;68:286–304 [consultado 6 Feb 2022]. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3084>.
- Grupo Desarrollador del Consenso de Tromboprofilaxis en Cirugía Ginecológica, Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología (FECOLSOG). Consenso de tromboprofilaxis en cirugía ginecológica. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2021;72:53–8 [consultado 6 Feb 2022]. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/3666>.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2nd Ed Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2019. p. 1–692. ISBN 9781119536611.
- Shea BJ, Reeves BC, Wells G, 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, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
- GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline development tool [Internet]. McMaster University and Evidence Prime, 2021. Disponible en: [www.gradepr.org](http://www.gradepr.org).
- Brožek JL, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. *Allergy*. 2009;64:669–77, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.01973.x>.

22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
23. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004115.pub2>. CD004115.
24. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;8:CD000543, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub5>.
25. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:590–9, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.201170>.
26. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007698.pub3>. CD007698.
27. Nguyen NH, Fumery M, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological agents for management of mild to moderate ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analyses. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:742–53, [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30231-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30231-0).
28. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004277.pub2>. CD004277.
29. Lasa J, Olivera P. Efficacy of tacrolimus for induction of remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Arq Gastroenterol*. 2017;54:167–72, <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201700000-15>.
30. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:126–37, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04023.x>.
31. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, et al. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006618.pub3>. CD006618.
32. Limketkai BN, Iheozor-Ejiofor Z, Gjuladin-Hellon T, et al. Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2:CD012839, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012839.pub2>.
33. Caldeira LF, Borba HH, Tonin FS, et al. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0238910, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238910>.
34. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, et al. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD012954, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012954>.
35. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:661–73, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.201172>.
36. Guo C, Wu K, Liang X, et al. Infliximab clinically treating ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2019;148:104455, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104455>.
37. Choy MC, Seah D, Faleck DM, et al. Systematic review and meta-analysis: Optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25:1169–86, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izy383>.
38. Narula N, Marshall JK, Colombel J-F, et al. Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:477–91, <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.20167>.
39. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and safety of adalimumab in moderately to severely active cases of ulcerative colitis: A meta-analysis of published placebo-controlled trials. *Gut Liver*. 2016;10:262–74, <http://dx.doi.org/10.5009/gnl15042>.
40. Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007571.pub2>. CD007571.
41. Ebada MA, Elmatboly AM, Ali AS, et al. An updated systematic review and meta-analysis about the safety and efficacy of infliximab biosimilar, CT-P13, for patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34:1633–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-019-03354-7>.
42. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, et al. 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;41:613–23, <http://dx.doi.org/10.1111/apt.13083>.
43. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: an updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:2179–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
44. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD000544, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000544.pub5>.
45. Timmer A, Patton PH, Chande N, et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016:CD000478, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>.
46. Iheozor-Ejiofor Z, Kaur L, Gordon M, et al. Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;3:CD007443, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007443.pub3>.
47. Garg SK, Ahuja V, Sankar MJ, et al. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD008424, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008424.pub2>.
48. Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, et al. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD012381, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012381.pub2>.
49. Huguet M, Pereira B, Goutte M, et al. Systematic review with meta-analysis: anti-TNF therapy in refractory pouchitis and Crohn's disease-like complications of the pouch after ileal pouch-anal anastomosis following colectomy for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:261–8, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izx049>.
50. Kjær MD, Qvist N, Nordgaard-Lassen I, et al. Adalimumab in the treatment of chronic pouchitis. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54:188–93, <http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2019.1569718>.
51. Ribaldone DG, Pellicano R, Saracco GM, et al. Vedolizumab for treatment of chronic refractory pouchitis: a systematic review with pool analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112:59–63, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2019.6336/2019>.
52. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, et al. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal

- anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: a meta-analysis of 4183 patients. *Ann Surg.* 2006;244:18–26, <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000225031.15405.a3>.
53. Ahmed Ali U, Keus F, Heikens JT, et al. Open versus laparoscopic (assisted) ileo pouch anal anastomosis for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006267.pub2>. CD006267.
54. Simillis C, Afxentiou T, Pellino G, et al. A systematic review and meta-analysis comparing adverse events and functional outcomes of different pouch designs after restorative proctocolectomy. *Colorectal Dis.* 2018;20:664–75, <http://dx.doi.org/10.1111/codi.14104>.
55. Luo WY, Singh S, Cuomo R, et al. Modified two-stage restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of observational research. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:1817–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s00384-020-03696-7>.
56. Qiu Y, Zheng Z, Liu G, et al. 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 European Gastroenterol J.* 2019;7:1198–214, <http://dx.doi.org/10.1177/2050640619878998>.
57. Law CCY, Bell C, Koh D, et al. Risk of postoperative infectious complications from medical therapies in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;10:CD013256, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013256.pub2>.