



# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

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



## GUÍAS Y CONSENSOS

# Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal



J.K. Yamamoto-Furusho<sup>a,\*</sup>, F.J. Bosques-Padilla<sup>b</sup>, M.A. Martínez-Vázquez<sup>c</sup>  
y Grupo del Segundo Consenso Mexicano de Terapia Biológica y Moléculas Pequeñas<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Departamento de Gastroenterología, Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

<sup>c</sup> Hospital Zambrano Hellion TecSalud, Monterrey, Nuevo León, México

Recibido el 5 de junio de 2020; aceptado el 4 de octubre de 2020

Disponibile en Internet el 25 de diciembre de 2020

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Crohn;  
CUCI;  
Anti-TNF alfa;  
Vedolizumab;  
Ustekinumab;  
Tofacitinib;  
Consenso

### Resumen

**Antecedentes:** La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica e incurable. La terapia con agentes anti-TNF alfa fue la primera terapia biológica aprobada en México en EII. Recientemente han aparecido nuevos agentes biológicos, como el vedolizumab y el ustekinumab, así como inhibidores de moléculas pequeñas.

**Objetivo:** Actualizar el enfoque terapéutico biológico de la EII en nuestro país con nuevos agentes anti-TNF alfa y nuevos mecanismos de acción para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).

**Material y métodos:** Se invitó a especialistas de la República Mexicana de las áreas de Gastroenterología y Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Se dividió el consenso en 3 módulos, con 49 enunciados. Se aplicó el método de panel Delphi, y para ello se enviaron las preguntas previo a la reunión a todos los participantes para que fueran editadas y ponderadas. Durante la reunión presencial se mostraron los estudios clínicos dando énfasis al nivel de evidencia clínica y se llevaron a cabo la discusión y la votación final del grado de acuerdo en todos los enunciados.

**Resultados:** Es el segundo consenso mexicano en donde se establecen las recomendaciones para nuevos anti-TNF alfa como el golimumab y otros mecanismos de acción como vedolizumab, ustekinumab y tofacitinib.

\* Autor para correspondencia. Teléfono: +55 55 73 34 18. Fax: +55 56 55 09 42. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez Sección XVI. Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080. Ciudad de México.

Correo electrónico: [kazuofurusho@hotmail.com](mailto:kazuofurusho@hotmail.com) (J.K. Yamamoto-Furusho).

<sup>1</sup> Los miembros del Grupo del Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas se presentan en el [Anexo 1](#).

**Conclusiones:** Las recomendaciones actualizadas se centran en los resultados informados por los pacientes, la terapia biológica, los inhibidores de moléculas pequeñas y los aspectos de seguridad de cada uno.

© 2020 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

Crohn's disease;  
UC;  
anti-TNF- $\alpha$ ;  
Vedolizumab;  
Ustekinumab;  
Tofacitinib;  
Consensus

## Second Mexican consensus on biologic therapy and small-molecule inhibitors in inflammatory bowel disease

### Abstract

**Introduction:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic and incurable entity. Therapy with anti-TNF- $\alpha$  agents was the first biologic therapy approved in Mexico for IBD. New biologic agents, such as vedolizumab and ustekinumab, have recently been added, as have small-molecule inhibitors.

**Aim:** To update the biologic therapeutic approach to IBD in Mexico with new anti-TNF- $\alpha$  agents and novel biologics whose mechanisms of action induce and maintain remission of Crohn's disease and ulcerative colitis (UC).

**Materials and methods:** Mexican specialists in the areas of gastroenterology and inflammatory bowel disease were summoned to participate. The consensus was divided into 3 modules, with 49 statements. The Delphi method was applied, sending the statements to all participants to be analyzed and edited, before the face-to-face meeting. During said meeting, the clinical studies were shown, emphasizing the level of clinical evidence, and the final discussion and voting round on the level of agreement of all the statements was conducted.

**Results:** In this second Mexican consensus, recommendations are made for new anti-TNF- $\alpha$  agents, such as golimumab, new biologics with other mechanisms of action, such as vedolizumab and ustekinumab, as well as for the small-molecule inhibitor, tofacitinib.

**Conclusions:** The updated recommendations focus on patient-reported outcomes, biologic therapy, small-molecule inhibitors, and the safety aspects of each of the drugs.

© 2020 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 enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad caracterizada por un proceso inflamatorio del tracto gastro-intestinal, con periodos crónicos alternantes de recaídas y remisión; incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC). El tratamiento convencional incluye a los 5-aminosalicilatos (5-ASA), esteroides tópicos (budesonida), esteroides sistémicos, inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus)<sup>1</sup>.

El tratamiento biológico se ha basado principalmente en agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa); son los productos más frecuentemente utilizados en México, ya que se encuentran disponibles en el sector de seguridad social y privado. Dentro de los anti-TNF alfa disponibles en nuestro país podemos contar con infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab. La terapia biológica a base del bloqueo del anti-TNF alfa está indicada para el tratamiento de la EII con actividad moderada a grave, refractaria o intolerante al tratamiento convencional.

El mejor entendimiento de la fisiopatogenia de la enfermedad ha permitido el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas enfocadas a blancos específicos, como: 1) anti-integrinas (vedolizumab); 2) anti-interleucinas 12 y

23 (ustekinumab), y 3) inhibidores de moléculas pequeñas, como las Janus cinasas (JAK)<sup>2,3</sup>.

Este consenso trata de la terapia biológica y moléculas pequeñas y es una actualización del Consenso mexicano sobre el uso de agentes anti-TNF alfa en el tratamiento de la EII publicado hace 10 años<sup>4</sup>. Desde ese entonces ha existido un importante avance en el desarrollo y la aprobación de más agentes biológicos para el tratamiento de la EII a nivel mundial, incluyendo México, en donde ya se tienen otros productos anti-TNF alfa, como el golimumab, y con diferentes mecanismos de acción, como el vedolizumab, el ustekinumab y el tofacitinib.

## Objetivo

Actualizar el enfoque terapéutico biológico de la EII en nuestro país con terapia anti-TNF alfa y nuevos mecanismos de acción para la inducción y el mantenimiento de remisión de la EC y la CUCI.

## Metodología

Los panelistas fueron invitados de acuerdo a su trayectoria y experiencia en la atención de la EC y CUCI en las áreas

de Gastroenterología y alta especialidad en EII de toda la República Mexicana. Para la organización de este segundo consenso de terapia biológica y moléculas pequeñas, el coordinador general, Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho, lo dividió en tres módulos, que su vez fueron distribuidos tal como se menciona a continuación:

- Módulo I. Resultados reportados por el paciente (RRP). Dr. Manuel Martínez Vázquez.
- Módulo II. Terapia biológica y moléculas pequeñas. Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho.
- Módulo III. Aspectos de seguridad. Dr. Francisco Bosques Padilla.

Es importante mencionar que el resto de expertos emitirían su voto y sus sugerencias para cada uno de los enunciados basados en la evidencia científica disponible.

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura en inglés y en español para cada oración generada por los coordinadores utilizando Medline/PubMed, Cochrane Database, EMBASE (Ovid) y LILACS. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos MeSH: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, resultados reportados por el paciente, calprotectina fecal, remisión, recurrencia postquirúrgica, terapia biológica, inhibidores de las JAK, moléculas pequeñas, anti-TNF alfa, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib, escrutinio, infecciones oportunistas, tuberculosis, vacunación. Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios de cohorte y estudios de casos y controles publicados en los últimos 21 años (1998-2019).

El Grupo de Consenso Mexicano en terapia biológica y moléculas pequeñas incluyó 22 participantes (gastroenterólogos y especialistas en EII). Los coordinadores de cada módulo, tal como se mencionó anteriormente, se encargaron de desarrollar los enunciados iniciales y documentar la evidencia científica. Se utilizó una plataforma en línea (SurveyMonkey) patrocinada por Takeda para encuestar a los participantes y realizar modificaciones a las oraciones. Es importante mencionar que el patrocinador solamente apoyó con los viáticos de los participantes del consenso sin intervenir en el contenido y desarrollo de las preguntas, además de que nadie recibió honorarios. A través de la plataforma electrónica se realizó una votación previa por método Delphi para observar el nivel de acuerdo previo de las oraciones y se realizaron comentarios sobre referencias específicas o modificaciones sugeridas para los enunciados. Los enunciados fueron votados y se realizaron las modificaciones finales.

El consenso se llevó a cabo de manera presencial en la Ciudad de México, donde los 49 enunciados finales se aceptaron cuando > 75% de los participantes votaban 4 o 5, en una escala de 1 a 5.

Las recomendaciones se basan en el nivel de la evidencia disponible, de acuerdo a la clasificación GRADE (*Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation*). La calidad de la evidencia para cada recomendación se clasificó como alta, moderada, baja o muy baja, correspondiendo a las letras A, B, C y D, respectivamente. Cada recomendación se calificó como fuerte (Se recomienda...), con el número 1, o débil (Se sugiere...),

**Tabla 1** Clasificación de la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones<sup>5</sup>

*Calidad de la evidencia*

Alta A  
Moderada B  
Baja C  
Muy baja D

*Fuerza de la recomendación*

Fuerte a favor de la intervención 1  
Débil a favor de la intervención 2  
Débil en contra de la intervención 2  
Fuerte en contra de la intervención 1

con el número 2, como se observa en la [tabla 1](#)<sup>5</sup>. La fuerza de la recomendación está influenciada por cuatro aspectos: balance riesgo/beneficio, preferencias y valores del paciente, disponibilidad de recursos, y calidad de la evidencia. El manuscrito final fue redactado por los coordinadores de cada módulo y fue aprobado por todos los autores.

### Módulo I. Resultados reportados por el paciente (RRP)

**Enunciado 1.** Los RRP tienen el potencial de convertirse en un objetivo terapéutico en la EII. Se han utilizado una variedad de RRP en ensayos clínicos en la EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

Las medidas de los resultados reportados por el paciente (RRP) (PROM, por sus siglas en inglés) son medidas del resultado del tratamiento y la atención de la enfermedad que se reportan directamente por el paciente o el cuidador y que incluyen pensamientos, impresiones, percepciones y actitudes<sup>6,7</sup>.

Aun cuando no está estandarizada la mejor manera de evaluarlo, el consenso aprobó en su totalidad tomar en cuenta estas medidas, debido a la creciente bibliografía y la tendencia global de incluir al enfermo en la toma de decisiones y evolución. Sin embargo, se reconoce que el nivel de evidencia aún no es suficiente para generalizar una medida específica.

El grupo aceptó en su mayoría los RRP como parte de las medidas a tomar en cuenta; sin embargo, aún no son medidas perfectas para incorporar en la práctica clínica. Para encontrar un lugar en la atención de rutina las RRP deben ser fáciles de usar, aceptables para los enfermos y equipos de salud, y deben demostrar un valor agregado a la práctica normal, apoyando la toma de decisiones a nivel individual<sup>8</sup>. Lo ideal sería utilizar las mismas RRP en los ensayos clínicos y la práctica, para evitar la desconexión actual al interpretar los resultados de los ensayos clínicos y traducirlos a la práctica clínica habitual.

**Enunciado 2.** La medición cuantitativa de calprotectina fecal representa una prueba no invasiva, segura, confiable y de buena reproducibilidad.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los marcadores fecales pueden ser útiles en el diagnóstico, monitoreo de actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento. Hasta el 40% presentan inflamación leve y pueden tener otros marcadores como la proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular normal, que pueden limitar la utilidad de estos marcadores en el seguimiento de algunos casos<sup>9</sup>. La calprotectina fecal es una proteína de unión que se deriva de los neutrófilos y desempeña un papel en la regulación de la inflamación. Es útil para diferenciar la EII del síndrome de intestino irritable<sup>10-12</sup>.

**Enunciado 3.** Los objetivos del tratamiento deben de ser adaptados a un plan de monitoreo individualizado.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

En general los objetivos se han fundamentado en marcadores fecales, serológicos y el uso de endoscopia y resonancia magnética; debido a lo heterogéneo de la enfermedad, cada enfermo se deberá seguir en función de la gravedad y de la actividad tomando en cuenta principios básicos de monitoreo, dado que en ciertos casos pueden requerir un enfoque más estrecho<sup>13-14</sup>.

**Enunciado 4.** Una intervención terapéutica temprana mejora la remisión profunda (clínica y endoscópica) y evita la progresión de la enfermedad, las complicaciones y la discapacidad en la EC temprana (menos de 2 años de evolución).

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

La inflamación intestinal crónica que ocurre en la EC puede llevar al desarrollo de complicaciones intestinales como estenosis, fístulas y abscesos, las cuales pueden requerir resecciones quirúrgicas que conlleven consecuencias graves en la capacidad funcional del intestino. Los factores asociados con alto riesgo de progresión incluyen: edad temprana en el momento del diagnóstico, extensión de la afectación del intestino, compromiso ileal o ileocolónico, involucreo rectal o perianal y fenotipo estenosante y fistulizante<sup>15-17</sup>.

**Enunciado 5.** El objetivo en la EC tardía se enfoca a estabilizar los síntomas y limitar la progresión del daño o de la discapacidad y mejoría en la calidad de vida.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El programa de selección de objetivos terapéuticos en la EII llamado STRIDE por la Organización Internacional para el Estudio de las Enfermedades Inflammatorias Intestinales (IOIBD) evaluó los potenciales objetivos terapéuticos de la EII en los cuales se basará la estrategia clínica conocida como «tratamiento por objetivo». Dicha estrategia se determina mediante un proceso de consenso de expertos basado en evidencia<sup>18</sup>.

El grupo acordó 12 recomendaciones para CUCI y EC. El objetivo acordado para la CUCI fue la remisión clínica informada por el paciente (PRO) (definida como resolución de sangrado rectal y diarrea/alteración del hábito intestinal) y remisión endoscópica (definida como una subpuntuación endoscópica de 0-1).

El tratamiento basado en el riesgo clínico de recurrencia y el abordaje mediante una colonoscopia temprana y un tratamiento intensivo para la recurrencia es mejor que el tratamiento farmacológico convencional para prevenir la recurrencia de la EC postquirúrgica.

**Enunciado 6.** Se recomienda utilizar la proteína C reactiva (PCR), la calprotectina fecal cuantitativa y la evaluación endoscópica en el monitoreo, ya que permite la optimización del tratamiento anti-TNF alfa, lo cual conduce a una mayor tasa de cicatrización de la mucosa en EII en comparación con la atención basada solo en síntomas.

*Porcentaje de acuerdo: 95%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

La evidencia de esta maniobra para abordar al paciente de manera más estrecha en función de biomarcadores es creciente. Estudios como el CALM, que investigan el efecto del control estrecho en la EC, reportan significativamente mejores resultados con un control estricto que en el basado en síntomas<sup>19</sup>. El control estricto consistió en escalar la terapia en EC con base en hallazgos clínicos evaluados mediante el índice de actividad de la enfermedad de la EC (CDAI), elevación de la PCR y calprotectina fecal, que fueron tomados en cuenta para optimizar la dosis de biológico con adalimumab, la cual produjo mayor cicatrización de la mucosa en comparación con la atención basada únicamente en los síntomas<sup>19</sup>. El incremento de la dosis del tratamiento no ha mostrado aumento en la cantidad de efectos adversos y de complicaciones al corto plazo.

**Enunciado 7.** Un enfoque de tratamiento para la prevención de la recurrencia endoscópica en la EC postquirúrgica, con colonoscopia temprana (6 meses) y tratamiento intensivo, es superior a la atención estándar.

*Porcentaje de acuerdo: 95%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

La mayoría de los casos con EC requieren resección intestinal, pero la mayoría posteriormente experimentarán recurrencia de la enfermedad y requerirán cirugía adicional. En este ensayo aleatorizado quienes mostraban recurrencia endoscópica de EC fueron sometidos a resección intestinal en 17 centros en Australia y Nueva Zelanda, con una anastomosis accesible endoscópicamente, y recibieron 3 meses de tratamiento con metronidazol. Los individuos con alto riesgo de recurrencia recibieron adicionalmente una tiopurina o adalimumab en caso de ser intolerantes a las tiopurinas. Los pacientes fueron asignados a grupos paralelos de manera aleatoria: colonoscopia a los 6 meses (atención activa) o ausencia de colonoscopia (atención estándar). Se alcanzó mayor cicatrización completa de la mucosa en el 22% en el grupo de atención activa versus el 8% en el grupo de atención estándar ( $p=0.03$ )<sup>20</sup>.

**Enunciado 8.** Los niveles de calprotectina fecal cuantitativa pueden ser un marcador útil para el monitoreo de recurrencia postquirúrgica en la EC.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

La recurrencia anastomótica es frecuente en la EC después de la resección ileocecal. El grado de recurrencia endoscópica, cuantificado por la puntuación de Rutgeerts, se correlaciona con el riesgo de recurrencia clínica y quirúrgica.

gica. Varios estudios demuestran la precisión diagnóstica de la calprotectina fecal para la detección de recidiva endoscópica; sin embargo, el valor óptimo de corte de calprotectina fecal aún no se ha establecido. La calprotectina fecal es un marcador sustituto preciso de la recurrencia endoscópica postoperatoria en EC. El corte de calprotectina fecal es de 150  $\mu\text{g/g}$ , que parece tener la mejor precisión general<sup>21</sup>. Las evaluaciones seriales de calprotectina fecal pueden eliminar o diferir la necesidad de una evaluación colonoscópica en hasta el 70% de los casos con EC postquirúrgica.

## Módulo II. Terapia biológica y moléculas pequeñas

### Terapia anti-TNF alfa

**Enunciado 9.** La medición sérica del biológico y de los anticuerpos TNF alfa ayuda a identificar la respuesta al tratamiento basada en la cicatrización de la mucosa, falla primaria o pérdida de respuesta secundaria.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los niveles séricos de infliximab  $> 3.5 \mu\text{g/ml}$  se asocian a cicatrización de la mucosa definida como una puntuación de Mayo 0 en la semana 30 en CUCI, lo cual ha permitido el desarrollo y la validación de una herramienta clínica para la decisión de la optimización del tratamiento de acuerdo a datos farmacocinéticos del infliximab<sup>22</sup>.

Baert et al.<sup>23</sup> reportaron que niveles séricos  $> 12 \mu\text{g/ml}$  correlacionan con una respuesta más prolongada comparado con concentraciones menores ( $p < 0.01$ ). Estos hallazgos fueron confirmados por Maser et al.<sup>24</sup>, en donde se vio que aquellos con mayores niveles de infliximab fueron predictores de mejoría endoscópica significativa con razón de momios (RM) de 23 e intervalo de confianza (IC) del 95%: 4 a 124 ( $p < 0.001$ ).

La cuantificación de niveles en sangre de anti-TNF alfa y anticuerpos en contra del biológico ayuda a clarificar los mecanismos de pérdida de respuesta, optimizar la dosis del mismo y diferenciar quienes se podrían beneficiar de la administración de biológicos con diferente mecanismo de acción<sup>25-27</sup>.

Los niveles séricos incrementados del anticuerpo anti-infliximab correlacionaron inversamente con la duración de la respuesta al fármaco ( $p < 0.001$ )<sup>23</sup>. Además, se encontró que las concentraciones bajas de infliximab se relacionaron significativamente con la presencia de anticuerpos anti-infliximab positivos comparados con aquellos que no desarrollaron inmunogenicidad ( $p = 0.01$ )<sup>28</sup>. Solamente el 17% de los pacientes con anticuerpos anti-infliximab positivos respondieron a un incremento en la dosis de infliximab, en comparación con el 86% de los pacientes con anticuerpos negativos tratados con dosis subóptimas de infliximab, quienes tuvieron respuesta clínica al incrementar la dosis del fármaco ( $p < 0.01$ )<sup>25</sup>.

**Enunciado 10.** El monitoreo proactivo de fármacos con un enfoque de tratamiento por objetivo (*treat-to-target*) puede mejorar la eficacia, la seguridad y el costo de la terapia anti-TNF alfa en EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Las concentraciones adecuadas de los niveles séricos del anti-TNF alfa se han asociado a la remisión clínica y endoscópica. Los niveles bajos o indetectables de anti-TNF alfa se han relacionado con riesgo incrementado de colectomía, pérdida de eficacia secundaria, peores desenlaces clínicos o aumento en la actividad inflamatoria<sup>19,22-28</sup>.

**Enunciado 11.** La combinación de infliximab con azatioprina mejora la tasa de remisión clínica libre de esteroide y cicatrización mucosa comparada con la monoterapia.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El estudio SONIC<sup>29</sup> demostró en EC que la terapia combinada de infliximab y azatioprina alcanza la remisión clínica libre de esteroides en el 56.8% comparada con azatioprina como monoterapia (30%) en la semana 26 de manera significativa ( $p < 0.001$ ) y también en aquellos que recibieron monoterapia con infliximab (44.4%,  $p = 0.02$ ). La cicatrización de la mucosa fue significativamente superior en el grupo de terapia combinada versus monoterapia con azatioprina ( $p < 0.001$ ) y mostró tendencia a la significancia en la monoterapia con infliximab ( $p = 0.06$ ). Por otro lado, el ensayo clínico llamado UC-SUCCESS<sup>30</sup> demostró la eficacia de la terapia combinada de infliximab con azatioprina en CUCI a la semana 16, observándose mayor porcentaje de remisión clínica libre de esteroides comparada con aquellos que solo recibieron azatioprina ( $p = 0.32$ ) o infliximab ( $p = 0.017$ ). Esto mismo se observó con la cicatrización de la mucosa a la semana 16 cuando se comparó el grupo con terapia combinada con la monoterapia de azatioprina ( $p = 0.001$ ).

**Enunciado 12.** Los niveles terapéuticos de anti-TNF alfa se asocian a mejores desenlaces en niños con EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

En población pediátrica con EII monitoreados de manera proactiva con niveles séricos de biológicos anti-TNF alfa y anticuerpos neutralizantes del anti-TNF alfa se han demostrado desenlaces favorables, como la remisión clínica, bioquímica, libre de esteroides y mejoría global de bienestar en el niño, manteniendo niveles séricos óptimos de anti-TNF alfa por arriba de  $5 \mu\text{g/ml}$ <sup>31-32</sup>.

**Enunciado 13.** La terapia con infliximab biocomparable (CT-P13) es efectiva para la inducción y el mantenimiento de la remisión en EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

Se han demostrado en dos recientes revisiones sistemáticas con metaanálisis la eficacia y la seguridad del infliximab biocomparable (CT-P13) para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en CUCI y EC<sup>33,34</sup>. Además, existe un artículo por parte del Grupo Académico y de Investigación en Crohn y Colitis Ulcerosa Idiopática de México (GAICUM) acerca del posicionamiento y de las recomendaciones de los biocomparables de anti-TNF alfa en nuestro país<sup>35</sup>.

**Enunciado 14.** Los niveles terapéuticos de adalimumab se asocian con remisión endoscópica e histológica en EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

Se ha demostrado que el ajuste de la dosis de adalimumab basándose en la medición de niveles séricos del biológico por arriba de 12 µg/ml es un factor asociado con remisión endoscópica e histológica en EII (RM=8; IC 95%: 2-31.9; p=0.003)<sup>36</sup>. Cuando se presentan datos de recaída a nivel clínico y endoscópico se recomienda realizar la medición de niveles séricos de adalimumab y anticuerpos anti-adalimumab con el objetivo de optimizar la dosis. Se ha visto que duplicar la dosis o acortar los intervalos de administración de manera empírica no mejoró los desenlaces clínicos en EC ni mostró mejoría en la pérdida de respuesta secundaria<sup>37</sup>.

**Enunciado 15.** La eficacia del adalimumab es superior en vírgenes a tratamiento con anti-TNF alfa en CUCI.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El estudio ULTRA 2 evaluó la eficacia del adalimumab en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en 494 enfermos con CUCI moderada a grave refractarios a tratamiento convencional que fueron asignados a dos grupos: 1) adalimumab 160 mg semana 0, 80 mg semana 2 y 40 mg cada dos semanas hasta la semana 52; y 2) placebo. Los individuos vírgenes a tratamiento con anti-TNF alfa lograron la remisión clínica en el 22% del grupo con adalimumab y en el 12% del grupo con placebo a la semana 52 (p=0.029) comparado con el grupo de expuestos a anti-TNF alfa, en donde la remisión clínica fue más baja del 10.2% con adalimumab vs 3% del placebo (p=0.039). La eficacia del adalimumab se ve afectada en quienes han estado expuestos previamente a anti-TNF alfa<sup>38</sup>.

**Enunciado 16.** El incremento de la dosis de adalimumab mejora la pérdida de respuesta secundaria en EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

La presencia de datos de actividad en EII a pesar de la dosis estándar de adalimumab se llega a presentar entre el 30 al 40% en el primer año de tratamiento. El incremento de la dosis de adalimumab fue exitosa en el 67% a los 6 meses de la optimización en la EC<sup>39</sup>. A diferencia de la CUCI, en donde el aumento de la dosis de adalimumab se observó entre el 20 y el 25% en el primer año. La tasa de éxito de la optimización fue del 60% para la recuperación de la respuesta en los que presentaron pérdida de respuesta secundaria en CUCI<sup>40</sup>.

**Enunciado 17.** El golimumab es efectivo para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica, la remisión endoscópica y la mejoría de la calidad de vida en CUCI.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Golimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano IgG1 de administración subcutánea aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la CUCI, el cual tiene como blanco un epítipo único en la molécula de TNF alfa y se une a su forma soluble y transmembranal pero con la ventaja de que tiene más afinidad para el TNF alfa soluble que infliximab y adalimumab. Se ha demostrado que en el 54.9% responde al tratamiento con

golimumab y en el 45.1% logra la remisión endoscópica a la semana 6. En cuanto a la terapia de mantenimiento, a la semana 54 se obtiene respuesta en el 49.7% y en el 42.4% alcanza la remisión endoscópica, todo esto de forma estadísticamente significativa comparado con placebo. Los efectos adversos fueron similares entre los grupos. No existen suficientes estudios que permitan emitir recomendaciones en cuanto a su uso en terapia combinada; sin embargo, se sabe que el uso concomitante de inmunomoduladores disminuye la inmunogenicidad, aunque no parece afectar su eficacia. Hasta ahora la evidencia nos permite concluir que el uso de golimumab como terapia de mantenimiento cada 4 semanas por hasta 2 años es benéfico y permite reducir el uso de esteroides<sup>41,42</sup>.

**Enunciado 18.** El golimumab es efectivo en CUCI previamente tratado con anti-TNF alfa como segunda línea de tratamiento; sin embargo, la eficacia se reduce al usarlo como tercera línea.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

En CUCI tratados con golimumab como primera, segunda y tercera línea se observó que la tasa de respuesta clínica disminuyó del 75%, 70% y 50%, respectivamente, de manera significativa (p=0.007)<sup>43</sup>, por lo cual no se recomienda usarlo como tercera línea.

**Enunciado 19.** Existe asociación entre mayor índice de masa corporal con la pérdida de la respuesta a los anti-TNF alfa e incremento de complicaciones de la EII.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

En un estudio de cohorte de 180 casos con EII tratados con anti-TNF alfa se observó que la obesidad fue un factor asociado con la pérdida de respuesta secundaria en CUCI (RR=2.42; IC 95%: 1.03-5.70)<sup>44</sup>. En un metaanálisis se observó que la obesidad estuvo asociada con la falla a la respuesta con anti-TNF alfa en CUCI (RM=1.413; IC 95%: 1.008-1.980; p=0.045) pero no en la EC (RM=1.099; IC 95%: 0.928-1.300)<sup>45</sup>.

## Vedolizumab

**Enunciado 20.** Se recomienda administrar vedolizumab a dosis de 300 mg por vía intravenosa las semanas 0, 2 y 6 como inducción y cada 8 semanas como mantenimiento.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado aprobado para el tratamiento de CUCI y EC, de administración intravenosa, que reconoce el heterodímero α4β7 y bloquea selectivamente el tráfico de leucocitos. Su mayor ventaja es que su mecanismo de acción altamente selectivo restringe sus efectos inmunosupresores al intestino<sup>46</sup>. A pesar de los avances en la experiencia clínica, los mecanismos detrás de su eficacia continúan siendo descritos y todavía son objeto de intensa investigación<sup>47</sup>.

**Enunciado 21.** El vedolizumab es eficaz en la inducción, mantenimiento de la remisión clínica durable, remisión libre de esteroides y cicatrización de la mucosa en la CUCI

moderada a grave, incluyendo a los refractarios a los anti-TNF alfa.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El GEMINI 1 es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo control diseñado en fases separadas de inducción y mantenimiento llevado a cabo en 211 hospitales en 34 países. En el estudio de inducción, 374 individuos (cohorte 1) recibieron vedolizumab 300 mg o placebo vía intravenosa en las semanas 0 y 2, y 521 pacientes (cohorte 2) recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 con evaluación de la enfermedad en la semana 6. En el estudio de mantenimiento se seleccionó a los respondedores de ambas cohortes con vedolizumab a la semana 6, donde posteriormente se designaron aleatoriamente para recibir vedolizumab cada 4 u 8 semanas o bien placebo durante 52 semanas. Se definió respuesta a la disminución del puntaje Mayo (Clínica Mayo, rango del 0 al 12) de al menos 3 puntos. Las tasas de respuesta a la semana 6 fueron de 47.1% y del 25.5% en el grupo con vedolizumab y placebo, respectivamente. A la semana 52, el 41.8% tuvieron remisión clínica (Mayo  $\leq 2$ , no subpuntaje  $> 1$ ) con vedolizumab cada 8 semanas y el 44.8% con vedolizumab cada 4 semanas comparado con el 15.9% del placebo. La frecuencia de eventos adversos fue similar en el grupo de vedolizumab y el grupo placebo. El estudio GEMINI 1 demostró la eficacia de vedolizumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en CUCI moderada a grave refractaria al tratamiento convencional y anti-TNF alfa. En cuanto a la terapia de mantenimiento, se observa remisión clínica hasta en el 41.8% cuando se administra cada 8 semanas y hasta en el 44.8% en la aplicación cada 4 semanas, todo esto estadísticamente significativo comparado con placebo<sup>48</sup>. En cuanto a la continuación del tratamiento a largo plazo, conlleva mejoría clínica e incluso en calidad de vida, y también se recomienda aplicar dosis mensuales a los que no respondan adecuadamente a las dosis bimestrales convencionales<sup>49</sup>.

**Enunciado 22.** La terapia con vedolizumab puede ser usada de primera línea en CUCI moderada a grave refractarias a tratamiento convencional.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Las guías de tratamiento en EII a nivel de Latino América y nacional de CUCI recomiendan también su uso en CUCI como primera línea<sup>1,50</sup>.

**Enunciado 23.** La eficacia del vedolizumab para la inducción de la respuesta y la remisión clínica fue observada en la semana 10 en pacientes con EC moderada a grave que han fallado previamente a un anti-TNF alfa y es efectiva en el mantenimiento de la respuesta, la remisión clínica duradera y la remisión libre de esteroides en EC moderada a grave refractaria o intolerante al tratamiento convencional y anti-TNF alfa.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El estudio GEMINI 2 demostró la eficacia del vedolizumab en EC, y los resultados demostraron que se alcanzó remisión clínica del 15% con vedolizumab comparado al 7% del placebo ( $p=0.02$ ) durante la inducción a la semana 6. En la

fase de mantenimiento (300 mg cada 4 u 8 semanas), los que respondieron a la inducción presentaron remisión de la EC a la semana 52 en el 36% ( $p=0.004$ ) y el 39% de ambos grupos con vedolizumab ( $p<0.001$ ), respectivamente, comparado con el 22% del placebo<sup>51</sup>.

El estudio GEMINI 3 evaluó la eficacia de vedolizumab en EC moderada a grave que habían tenido falla al menos a un anti-TNF alfa, que fueron aleatorizados para recibir placebo o vedolizumab a dosis de 300 mg/día a las semanas 0, 2 y 6. El desenlace primario fue la remisión clínica a la semana 6, que se encontró en el 15.2% del grupo de vedolizumab comparado con el 12.1% del placebo ( $p=0.433$ ). Sin embargo, como desenlace secundario se evaluó la remisión clínica a la semana 10 documentándose una diferencia estadística a favor del grupo de vedolizumab del 26.6% versus el 12.1% del placebo ( $p=0.001$ )<sup>52</sup>.

**Enunciado 24.** La optimización de la terapia con vedolizumab consiste en el acortamiento de la administración de la infusión de 8 a 4 semanas en los que presentan falla secundaria o pérdida de la respuesta.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

En EC se ha demostrado que los beneficios clínicos del vedolizumab continúan a largo plazo sin importar la exposición previa a anti-TNF alfa, y que los casos que no responden a la dosis bimestral convencional se pueden beneficiar de dosis a intervalos más cortos de este mismo agente biológico<sup>53</sup>.

**Enunciado 25.** El tratamiento con vedolizumab es seguro en EII, ya que no incrementa los procesos infecciosos ni neoplásicos. Hasta la fecha no se ha documentado ningún caso de leucoencefalopatía focal progresiva.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los principales efectos adversos descritos son: nasofaringitis, cefalea, artralgias e infecciones del tracto respiratorio superior. La principal diferencia entre natalizumab y vedolizumab es que natalizumab inhibe el tráfico de leucocitos en múltiples órganos, incluido el cerebro, mientras que vedolizumab actúa específicamente con heterodímeros  $\alpha 4\beta 7$  intestinales tróficos y, por lo tanto, inhibe el tráfico de linfocitos selectivamente en el intestino sin complicaciones sobre el sistema nervioso central hasta el momento. Debido a que vedolizumab actúa selectivamente en el intestino tiene nulo efecto sistémico, lo cual traduce menores eventos adversos<sup>49,51,52</sup>.

**Enunciado 26.** Se recomienda administrar la primera dosis de ustekinumab por vía intravenosa ajustada por el peso del paciente y dosis de mantenimiento de 90 mg por vía subcutánea cada 8 o 12 semanas.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para unirse a la subunidad p40 de la interleucina (IL)-12 e IL-23. La unión de este anticuerpo con la fracción libre de IL-12 e IL-23 bloquea la interacción del receptor de IL-12 (12R $\beta$ 1) expresado en células T y B, células NK, macrófagos y células dendríticas.

**Enunciado 27.** La terapia con ustekinumab es eficaz en la inducción y el mantenimiento de la respuesta clínica, la remisión clínica y la remisión libre de esteroides en EI moderada a grave refractaria a la terapia convencional y/o anti-TNF alfa. La optimización de la terapia con ustekinumab está basada en el acortamiento del intervalo de administración de 90 mg por vía subcutánea de 8 o 12 a 4 o 6 semanas, respectivamente, en pacientes con EI que han perdido respuesta o falla secundaria.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Se evaluó el ustekinumab en EC con actividad moderada a grave refractaria a anti-TNF alfa. Durante la fase de inducción, 526 individuos fueron asignados aleatoriamente para recibir ustekinumab intravenoso a dosis de 1, 3 o 6 mg/kg, respectivamente, o placebo. Durante la fase de mantenimiento, 145 que tuvieron respuesta al tratamiento a las 6 semanas entraron a una fase aleatoria donde recibieron inyecciones subcutáneas de ustekinumab (90 mg) o placebo a la semana 8 y 16. La respuesta clínica a la semana 6 fue del 36.6%, del 34.1% y del 39.7% para las dosis de 1, 3 y 6 mg/kg de ustekinumab, respectivamente, comparado con el 23.5% de los que recibieron placebo ( $p=0.005$  en comparación con el grupo de 6 mg/kg). La terapia de mantenimiento con ustekinumab, comparada con placebo, demostró significativamente la remisión clínica (41.7% vs 27.4%,  $p=0.03$ ) y respuesta clínica (69.4% vs 42.5%,  $p<0.001$ ) a las 22 semanas, por lo que el uso de ustekinumab en EC con actividad moderada a grave refractaria a anti-TNF alfa resulta ser efectivo en comparación con placebo<sup>54</sup>.

La EC moderada a grave con historia de falla al tratamiento con anti-TNF alfa presenta el 34.3% de respuesta clínica a la semana 6 con ustekinumab. Por otra parte, en aquellos que no han estado expuestos a anti-TNF alfa se observó respuesta clínica en el 55.5% a la semana 6. Es interesante comentar que ustekinumab presenta un rápido inicio de acción a partir de la semana 3 y la remisión clínica se mantiene en el 53.1% a la semana 44<sup>55,56</sup>.

En otro ensayo clínico controlado y aleatorizado con placebo se evaluaron 961 individuos con CUCI moderado a grave quienes fueron tratados con ustekinumab con infusión intravenosa inicial de 6 mg/kg y posteriormente 90 mg por vía subcutánea cada 8 y 12 semanas comparados con placebo. La remisión clínica a la semana 44 fue significativamente superior en los grupos de ustekinumab: del 43.8% (cada 12 semanas) y del 38.4% (cada 8 semanas) comparados con el 24% de placebo ( $p=0.002$  y  $p\leq 0.001$ , respectivamente)<sup>57</sup>. La administración cada 8 semanas se puede utilizar como optimización del tratamiento en caso de pérdida de respuesta o falla secundaria.

La dosis inicial es por vía intravenosa de acuerdo con el peso del paciente: <55 kg se administran 260 mg por vía intravenosa de ustekinumab; entre 55 y 85 kg se infunden 390 mg por vía intravenosa y en >85 kg se les aplica, 520 mg por vía intravenosa, seguido de 90 mg por vía subcutánea a las 8 semanas como terapia de mantenimiento. Los factores asociados a respuesta con ustekinumab en EC son: sexo femenino, edad temprana al inicio del tratamiento, enfermedad ileo-colónica y corta duración de la enfermedad (<5 años). La expo-

sición previa a anti-TNF alfa parece estar asociada con discreta disminución en las tasas de respuesta a la terapia con ustekinumab en comparación con vírgenes al anti-TNF alfa.

**Enunciado 28.** El tratamiento con ustekinumab es seguro, ya que no incrementa los eventos adversos.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los efectos adversos más frecuentes son vómito, nasofaringitis, eritema en el sitio de inyección, candidiasis vulvovaginal, bronquitis, prurito, infecciones del tracto urinario y sinusitis.

## Tofacitinib

**Enunciado 29.** Se recomienda prescribir tofacitinib por vía oral a dosis de 10 mg cada 12 h por 8 semanas como inducción y posteriormente 5 o 10 mg cada 12 h como mantenimiento en CUCI.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Tofacitinib es el primer inhibidor selectivo de la familia Janus cinasa (Janus Kinase [JAK]) probado en humanos. Posee mayor especificidad por las tirosina cinasas JAK1 y JAK3, las cuales están involucradas en la transducción de señales de diversas interleucinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21) mediante la estimulación de la cadena gamma que poseen en común en la superficie de los receptores para estas interleucinas, que son necesarias para la activación, la función y la proliferación linfocitaria<sup>58</sup>.

**Enunciado 30.** Tofacitinib es una terapia eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión y en la cicatrización de la mucosa en CUCI moderada a grave refractaria a tratamiento convencional y anti-TNF alfa.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Estudio doble ciego, placebo controlado, fase II que evaluó la eficacia de tofacitinib en 194 adultos con actividad moderada a grave de CUCI que fueron aleatorizados a dosis de 0.5 mg, 3 mg, 10 mg o 15 mg o placebo dos veces al día durante 8 semanas. Se encontró respuesta clínica del 32%, del 48%, del 61% y del 78% a la semana 8 con tofacitinib a dosis de 0.5 mg ( $p=0.39$ ), 3 mg ( $p=0.55$ ), 10 mg ( $p=0.10$ ) y 15 mg ( $p<0.001$ ), respectivamente, comparado con el 42% que recibieron placebo. Se obtuvo remisión clínica (definido como un puntaje Mayo  $\leq 2$ ) a la semana 8 en el 13%, el 33%, el 48% y el 41% de los casos que recibieron tofacitinib a dosis de 0.5 mg ( $p=0.76$ ), 3 mg ( $p=0.01$ ), 10 mg ( $p<0.001$ ) y 15 mg ( $p<0.001$ ), respectivamente, comparado con el 10% del grupo placebo<sup>59</sup>.

En un estudio fase III se evaluó la inducción a la remisión con tofacitinib por vía oral 10 mg 2 veces al día por 8 semanas, en el cual se logró la remisión clínica del 18.5% en CUCI. El mantenimiento de la remisión clínica con tofacitinib 5 mg y 10 mg fue del 34.3% y del 40.6%, respectivamente, en la semana 52, mientras que la remisión endoscópica a la semana 8 se observó en el 6.7% con tofacitinib 10 mg y solo en el 1.6% del grupo placebo. La cicatrización de la mucosa se alcanzó en el 31.3% con tofacitinib de 10 mg y solo en el 15.6% con placebo.



**Enunciado 31.** Tofacitinib no incrementa los eventos adversos graves de manera significativa. Sin embargo, es importante considerar el incremento en el riesgo de desarrollar infección por herpes zoster. Se recomienda la monitorización de los niveles de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, pruebas de función hepática y perfil de lípidos durante su administración.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea, nasofaringitis, artralgias e infecciones por herpes zoster<sup>60</sup>. Un estudio recientemente publicado acerca de la seguridad de tofacitinib en CUCI moderada a grave incluidos en todos los ensayos clínicos previamente mencionados se reportó una tasa de incidencia (TI) para desarrollar diversos efectos adversos como: infecciones serias TI = 2.0 (IC 95%: 1.4-2.8); infecciones oportunistas TI = 1.3 (IC 95%: 0.8-2.0); infección por herpes zoster TI = 4.1 (IC 95%: 3.1-5.2); malignidad (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) TI = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.2); cáncer de piel no melanoma TI = 0.7 (IC 95%: 0.3-1.2); eventos cardiovasculares mayores TI = 0.2 (IC 95%: 0.1-0.6), y perforación gastrointestinal TI = 0.2 (IC 95%: 0.0-0.5)<sup>61</sup>. Se recomienda la monitorización de los niveles de hemoglobina, linfocitos, neutrófilos, pruebas de función hepática y perfil de lípidos.

### Módulo III. Aspectos de seguridad

**Enunciado 32.** Todos los casos con EII deben ser evaluados para el virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc) al momento del diagnóstico de la EII para determinar el estado del VHB. En aquellos con HBsAg positivo, la viremia (ADN VHB) debe ser cuantificada.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los enfermos con EII que no han sido vacunados contra el VHB deben realizarse la prueba del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg), del anticuerpo contra el antígeno de superficie de hepatitis B (anti-HBs) y del anticuerpo IgG contra hepatitis B core (anti-HBc). Si la prueba serológica se encuentra positiva, debe realizarse una prueba sensible de cuantificación de viremia (ADN VHB). La presencia de HBsAg positivo o el HBsAg negativo y un resultado anti-HBc positivo están en riesgo de experimentar reactivación de VHB. En individuos que iniciarán terapia inmunosupresora el uso de profilácticos contra el VHB muestra una reducción del riesgo relativo del 87% de experimentar reactivación (IC 95%: 70-94%) y reducción de riesgo relativo del 84% para experimentar una hepatitis exacerbada<sup>62,63</sup>. Se recomienda el uso de terapia con análogos de nucleósidos o nucleótidos de tercera generación sobre las terapias de primera y segunda generación porque estos últimos tienen el inconveniente de una alta tasa de resistencia. El monitoreo periódico del ADN VHB en seropositivos posterior a la terapia de rescate queda a criterio del médico tratante en forma individualizada; sin embargo, la literatura existente recomienda efectuarlo cada 3 meses<sup>64,65</sup>.

**Enunciado 33.** Al momento del diagnóstico de EII, los pacientes deben ser examinados para evaluar si ya tuvieron infección de virus varicela-zoster (VVZ) primaria.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

En los casos sin historial claro de varicela, herpes zoster o la administración de dos dosis de la vacuna para la varicela deben ser evaluados para la presencia de IgG de VVZ. Cuando sea posible, los que son seronegativos deben completar el curso de dos dosis de la vacuna para varicela al menos 3 semanas antes del comienzo de la terapia inmunosupresora. La inmunización subsecuente solo puede darse después de una suspensión de 3-6 meses de toda terapia con inmunosupresores. Los individuos seronegativos deben recibir profilaxis a tiempo subsecuente a la exposición.

El VVZ se ha asociado con aumento en la mortalidad en inmunocomprometidos causada por varias complicaciones graves, como neumonía, varicela diseminada, encefalitis o trastornos hemorrágicos<sup>66</sup>. Posterior a una infección aguda por VVZ, este virus permanece de manera latente en el sistema nervioso y se puede reactivar en forma de herpes zoster. Diferentes estudios han mostrado que existe una relación entre manifestaciones más graves del VVZ y el uso de anti-TNF alfa<sup>67</sup>. Se ha demostrado que el anti-TNF alfa puede tener mayor riesgo desarrollar complicaciones propias del VVZ con una RM de hasta 3.29 (IC 95%: 2.33-4.65), dependiendo del tipo de inmunosupresores empleados. Por tal motivo, en todos los casos al diagnóstico de la EII debe buscarse la susceptibilidad mediante la medición de anticuerpos IgG contra el VVZ<sup>68</sup>.

La Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) recomienda el uso de vacunas en individuos seronegativos en dos escenarios: 3 semanas previas al inicio de terapia anti-TNF alfa y de 3 a 6 meses después de suspender la terapia inmunosupresora. El consenso del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) acerca del uso de vacunas vivas atenuadas de VVZ en EII e inmunosupresión no contraindica la vacunación bajo tratamiento con curso corto de esteroides, uso crónico a una dosis baja (< 20 mg), uso de metotrexato o tiopurinas<sup>69</sup>. Los seronegativos para VVZ y EII en alto riesgo (inmunosupresión o embarazo) que se ponen en contacto con alguna persona con infección por VVZ (varicela, varicela diseminada, zoster) deben recibir profilaxis a base de inmunoglobulina contra el VVZ dentro de 10 días posterior a la exposición y deben estar en vigilancia en los 28 días posterior a la exposición, además de recibir terapia si inician con el cuadro clínico compatible con varicela<sup>67,68</sup>.

**Enunciado 34.** La vacunación profiláctica de rutina contra el virus del papiloma humano (VPH) se recomienda para hombres y mujeres, de acuerdo a las guías nacionales. La infección de VPH previa o actual no es una contraindicación para ofrecer la terapia biológica.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

El virus del papiloma humano (VPH) se ha asociado a diferentes tipos de cáncer, como el de cérvix, vulva y vaginal en mujeres, cáncer de pene en hombres y cáncer anal y orofaríngeo en ambos géneros. Se ha encontrado como causa de lesiones precursoras de cáncer, incluyendo la neoplasia intraepitelial cervical y el adenocarcinoma in situ<sup>70</sup>. En individuos con terapia inmunosupresora o biológica hay una mayor incidencia de condilomas o lesiones verrucosas asociadas a VPH<sup>71</sup>. La infección por VPH puede ser prevenida con el uso de la vacuna conjugada; sin embargo, esto no

excluye la necesidad de realizar el tamizaje para la detección de cáncer cérvico-uterino.

Tres vacunas profilácticas están disponibles contra los tipos de VPH de alto riesgo para prevenir las enfermedades relacionadas con el VPH: cuadrivalente, bivalente y nonavalente. Nuestra recomendación sería aplicar la vacuna nonavalente, dada la mayor cobertura contra diferentes tipos de VPH. No está claro si en la vacunación de hombres con la vacuna nonavalente mejora sustancialmente la prevención del cáncer de pene; sin embargo, está demostrado que reduce el riesgo de cáncer cervical en mujeres, indirectamente, por estimulación de la inmunidad de la familia VPH<sup>72</sup>. Los esquemas de aplicación en personas menores de 15 años son dos dosis y se administran a los 0 meses y a los 6 a 12 meses; los individuos que inician la vacunación después de los 15 años o bajo inmunosupresión deben recibir tres dosis a los 0, 1-2 meses y 6 meses<sup>73,74</sup>.

**Enunciado 35.** La terapia inmunomoduladora se asocia con mayor riesgo para desarrollar infección por influenza grave. La vacunación anual con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza o la vacuna recombinante cuadrivalente es una estrategia efectiva para prevenir la influenza.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

La vacunación contra el virus de la influenza es efectiva en individuos inmunocomprometidos, logrando una reducción del 85% en las infecciones confirmadas por laboratorio en comparación al placebo<sup>75</sup>. Se ha informado que la vacunación para la influenza con la vacuna trivalente inactivada y la cuadrivalente recombinante es una estrategia efectiva y segura para lograr la protección contra el virus de la influenza. Se debe subrayar que en EII la vacuna de influenza de virus vivo atenuado está contraindicada<sup>68,76</sup>.

En la literatura se han descrito dos fenómenos que han hecho inadecuado el uso de la vacuna de influenza: el uso subóptimo de la vacuna en EII y la presencia de inmunogenicidad disminuida en EII. El primer problema se mejora con la prevención con el uso de la vacuna de la influenza, y con respecto al segundo se sugiere la aplicación de la vacuna al diagnóstico de EII y de manera anual, independientemente del estado inmunológico<sup>67</sup>. Se sugiere administrar una dosis mayor de la vacuna en aquellos con terapia anti-TNF alfa que podrían mejorar la inmunogenicidad y tener mayores títulos de anticuerpos postinmunización<sup>77</sup>.

**Enunciado 36.** Se recomienda la prevención de la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en quienes tengan terapia inmunomoduladora triple (un inhibidor de calcineurina, esteroides o terapia con TNF alfa). El cotrimoxazol profiláctico debe considerarse para quienes tienen un régimen de inmunomodulación dual, especialmente si uno de ellos es un inhibidor de la calcineurina.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

Se recomienda el uso de trimetoprim con sulfametoxazol como profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii* en quienes estén recibiendo triple terapia inmunosupresora, incluyendo esteroides sistémicos, terapia anti-TNF alfa e inhibidores de la calcineurina en EII. Considerar el uso de profilaxis primaria para *Pneumocystis jirovecii* en EII y

terapia inmunosupresora doble, especialmente si uno es un inhibidor de la calcineurina y el paciente presenta albúmina baja<sup>78,79</sup>. Se recomienda el uso de profilaxis primaria en individuos con comorbilidades pulmonares, independientemente de la carga inmunosupresora en la EII<sup>80</sup>.

**Enunciado 37.** Independientemente de la edad en que reciben inmunomoduladores para EII, se consideran con riesgo para infecciones por neumococo. La vacuna anti-neumocócica debe ser proporcionada previo a la administración de inmunomoduladores.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Los enfermos con EII tienen riesgo aumentado de neumonía comparado con la población general, con una tasa de riesgo de 1.54 (IC 95%: 1.49-1.60) y un riesgo incrementado de mortalidad en hospitalizaciones por neumonía<sup>81,82</sup>.

Existen en el mercado dos vacunas para prevenir la infección por neumococo: la vacuna de polisacárido 23-valente (PPSV23) y la vacuna conjugada 13-valente (PCV13). Hay literatura que indica que la respuesta inmunogénica de la PPSV23 se encuentra disminuida en EII bajo terapia anti-TNF alfa<sup>83</sup>. Las personas que reciben terapia inmunosupresora deben recibir una dosis única de PPSV23 seguida de un refuerzo cada 5 años, adicionalmente una dosis de PCV13 debe administrarse > 8 semanas antes de la PPSV23 o > 1 año después de la PPSV23<sup>68</sup>.

**Enunciado 38.** La EII no debe ser una razón para restringir los viajes al extranjero. Los individuos que viajen a regiones en desarrollo o zonas endémicas deben tener una consulta previa al viaje. Deberá darse consideración especial a quienes estén recibiendo tratamiento con inmunomoduladores y biológicos.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

En el caso de iniciar terapia biológica con planes de viajar a zonas tropicales (prevalencia alta de fiebre amarilla, malaria u otras) debe procederse a una revisión en la clínica de medicina del viaje, idealmente con un infectólogo dedicado a EII, al menos 4 semanas antes de la salida. Con excepción de las vacunas vivas atenuadas, se debe tener el mismo cuidado que una persona no inmunocomprometida. Los destinos que pongan en riesgo la vida por las condiciones adversas de acuerdo al gastroenterólogo dedicado a EII deberían ser evitados<sup>84</sup>.

Los individuos que realizan viajes al extranjero y estén con inmunomoduladores deben tener la documentación de vacunación actualizada con el registro de vacunas respecto a la edad, serología como evidencia de inmunidad y la documentación de su proveedor de salud para el visto bueno en relación al estado físico<sup>68,81</sup>.

**Enunciado 39.** Se recomienda un listado estandarizado para la detección de riesgo de infección oportunista adaptada a las condiciones locales, que debe completarse al momento del diagnóstico de la EII. Debe documentarse el historial de vacunación al momento del diagnóstico y el estado de inmunización debe ser actualizado regularmente. Es preferible administrar vacunas de virus vivos atenuados antes de iniciar la terapia biológica.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: A. Fuerza de la recomendación: 1.*

Se debe realizar una historia clínica detallada con especial énfasis en los antecedentes de enfermedades previas, medicamentos de uso crónico e inmunizaciones. Se anexa en este documento un listado estandarizado de las infecciones oportunistas y enfermedades relevantes en EII. De la misma manera, se debe documentar el historial de vacunación al momento del diagnóstico, se deben documentar las vacunas que se han aplicado previo al inicio de la terapia inmunomoduladora y ver el estado de inmunización mediante serología. Se recomienda iniciar la aplicación de las vacunas al momento del diagnóstico y antes de iniciar la terapia inmunomoduladora y biológica<sup>68</sup>.

**Enunciado 40.** Existe un incremento de infecciones significativo en los que toman más de un fármaco, especialmente el uso de esteroides sistémicos. Debe realizarse el escrutinio para tuberculosis, hepatitis B y C, VIH y parásitos (de acuerdo a la epidemiología local). Hay que realizar la vacunación previo al uso de inmunomoduladores y/o terapia biológica.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

Los estudios que se deben realizar son biometría hemática, pruebas de función hepática, química sanguínea y pruebas serológicas de algunos agentes infecciosos. Se deben incluir estudios para enfermedades como tuberculosis, sífilis, VIH, IgG para hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C y virus herpes simplex tipo 2, además de buscar la presencia de anticuerpos de los virus herpes comunes, como son Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes simplex tipo 1 y VZV. En ausencia de infección por sarampión también debe realizarse la determinación de IgG contra sarampión<sup>67,84</sup>. En cuanto a las recomendaciones para la detección oportuna de infecciones parasitarias antes de iniciar terapia inmunosupresora en EII, no hay una prueba de tamizaje disponible para cualquier enfermedad parasitaria; sin embargo, es mandatorio evitar el consumo de alimentos no seguros<sup>67,85</sup>.

**Enunciado 41.** Las moléculas anti-integrinas específicas para el tracto gastrointestinal (vedolizumab) no han mostrado un riesgo aumentado de infecciones oportunistas ni neoplasias.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

El uso de vedolizumab ha demostrado en varios estudios que no aumenta el riesgo de infecciones graves, cuya tasa de incidencia para infección e infección grave es del 63.5 y del 4.3 por 100 personas año, respectivamente (comparado con placebo, del 82.8 y del 3.8 por 100 personas año, respectivamente). En la literatura publicada no se encontraron infecciones oportunistas, como tuberculosis diseminada, candidiasis sistémica, herpes zoster diseminado, infección por citomegalovirus sistémica o neumonía por *Pneumocystis*. No se han reportado casos relacionados con la presencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva en el monitoreo riguroso de la exposición a vedolizumab. Si bien se ha documentado que algunas terapias inmunosupresoras en EII están relacionadas con una mayor incidencia de cáncer de piel y linfoma, sin embargo, la incidencia de cáncer de piel no melanoma en expuestos a vedolizumab no es mayor al placebo, mientras que en el linfoma se requieren estudios

prospectivos que documenten el riesgo de esta neoplasia con el uso de vedolizumab a largo plazo<sup>86,87</sup>.

**Enunciado 42.** La terapia biológica que incluye anti-TNF alfa debe suspenderse temporalmente en presencia de infección activa y debe reiniciarse cuando la infección se haya eliminado.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

Según el metaanálisis más reciente sobre el uso de terapia anti-TNF alfa, existe riesgo aumentado de la presencia de infecciones no graves; sin embargo, la presentación de infecciones oportunistas es rara<sup>88</sup>. En estudios de la vida real la presencia de septicemia las infecciones por *Clostridioides difficile* son factores de riesgo significativos para tener que discontinuar y cambiar el uso de los medicamentos en EII bajo tratamiento con anti-TNF alfa<sup>89</sup>. Se recomienda suspender el uso de la terapia biológica ante un cuadro de infección grave que compromete el estado hemodinámico del paciente.

**Enunciado 43.** El tamizaje para una tuberculosis latente debe ser realizado antes de iniciar la terapia biológica incluyendo anti-TNF alfa. Se recomienda una estrategia dual que incluye la prueba de PPD tradicional y ELISA basada en el método IGRA en la evaluación basal. La terapia antifúngica debe ofrecerse en EII a quienes tengan diagnóstico de tuberculosis latente para reducir el riesgo de progresión a una tuberculosis activa.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: B. Fuerza de la recomendación: 2.*

Previo al inicio del anti-TNF alfa, la prueba cutánea de tuberculina (PPD) resulta insuficiente para evaluar la evidencia de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en un individuo vacunado con BCG, como ocurre en nuestro país y en donde la prevalencia de tuberculosis es baja. Una prueba de ELISA basada en el método IGRA en enfermedades inflamatorias mediadas por inmunidad tiene mayor especificidad que el PPD y tiene bajo porcentaje de resultados indeterminados. No hay una predilección que favorezca una prueba de ELISA de IGRA sobre otra. Las dos pruebas (QuantiFERON TB Gold in-tube o T-SPOT.TB) se utilizan para el diagnóstico de infección latente antes de iniciar el anti-TNF alfa.

El punto de corte del PPD para iniciar terapia preventiva contra tuberculosis es  $\geq 10$  mm<sup>90</sup>. Un PPD con este punto de corte no requiere confirmación con IGRA; ante la necesidad de iniciar terapia anti-TNF alfa, se debe dar tratamiento profiláctico. Algunos autores recomiendan una estrategia dual que incluye de manera secuencial realizar el PPD tradicional y una prueba IGRA<sup>91</sup>.

En el tamizaje de la tuberculosis, la presencia de PPD y/o IGRA positivo en ausencia de síntomas clínicos y telerradiografía de tórax normal hacen el diagnóstico de tuberculosis latente. Se recomienda iniciar terapia biológica incluyendo anti-TNF alfa posterior a las 4 semanas de la inducción con terapia preventiva contra la tuberculosis. Los estudios de PPD y/o IGRA positivos y los síntomas clínicos con telerradiografía de tórax compatible hacen el diagnóstico de tuberculosis activa. En el caso de tuberculosis activa se sugiere referir a un infectólogo e iniciar tratamiento con terapia anti-TNF alfa después de terminar el curso completo de terapia contra tuberculosis<sup>67</sup>.

Pacientes diagnosticados con tuberculosis latente antes de iniciar la terapia anti-TNF alfa deben ser tratados con el régimen completo para tuberculosis latente. La terapia para la tuberculosis debe ser de acuerdo a la zona geográfica y la epidemiología de su comunidad, y el paciente ha de ser referido al infectólogo. Cuando se presenta tuberculosis latente y EII activa, los anti-TNF alfa deben suspenderse por al menos 3 semanas después de iniciar terapia antifúngica, excepto en casos que haya urgencia clínica, y en esos debe ser bajo el consejo de un especialista. En caso de tener tuberculosis latente bajo terapia anti-TNF alfa, no es necesario prolongar la duración de la terapia profiláctica<sup>67,84</sup>.

**Enunciado 44.** La estrategia óptima de evaluación periódica se debe considerar cada año en individuos con antecedente de tuberculosis latente o activa tratada.

*Porcentaje de acuerdo: 95%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

En base a la evidencia disponible y el riesgo de nuevos casos o reactivación de tuberculosis, la evaluación anual con el uso dual de PPD e IGRA para la detección de seroconversión de tuberculosis se recomienda realizar estas pruebas en quienes se encuentran bajo tratamiento con anti-TNF alfa. El punto de corte que se debe considerar para el PPD bajo tratamiento biológico con anti-TNF alfa es  $\geq 5$  mm<sup>90,92</sup>. El uso de esteroides a dosis altas puede afectar el resultado de la prueba de ELISA de IGRA, ya que podría dar un resultado indeterminado<sup>93</sup>. La evaluación periódica ayuda a captar casos nuevos, dado el aumento de riesgo de tener tuberculosis bajo tratamiento con anti-TNF alfa.

**Enunciado 45.** Los inhibidores de las JAK cinasas se asocian con incremento en el riesgo de infecciones debido a la supresión directa de componentes críticos del sistema inmune, particularmente el VVZ.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

Tofacitinib es una molécula administrada por vía oral que tiene como mecanismo de acción la inhibición de la familia Janus cinasas. Al actuar de manera intracelular puede modular la respuesta de diferentes citocinas implicadas en la patogénesis de la CUCI<sup>94</sup>. Según la literatura existente, en el tratamiento de EII la tasa de cualquier tipo de infección y de infecciones serias es mayor en quienes se encuentran bajo tratamiento con inhibidores de la JAK y se ha documentado mayor tasa de infección por virus de herpes zoster<sup>60</sup>.

**Enunciado 46.** El tamizaje para infección crónica por el VHB debe ser realizado antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de la JAK.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

La profilaxis antiviral mientras reciben este tipo de tratamiento debe ofrecerse a quienes son HBsAg-positivo para prevenir la reactivación del VHB. Además, se debe monitorizar la carga viral del VHB en los que son anti-HBc positivo y HBsAg negativo para evaluar la posible reactivación de una infección por VHB oculta.

La terapia antiviral profiláctica y el monitoreo periódico de ADN de VHB son críticos en portadores crónicos que reciben tratamiento a base de tofacitinib. Esta terapia parece tener un perfil seguro en infección por VHB resuelta. En indi-

viduos con HBsAg-positivo y/o anti-HBc positivo deben tener una medición de cuantificación de ADN del VHB antes de iniciar esteroides sistémicos, inmunomoduladores y agentes biológicos. Se recomienda la terapia antiviral para la profilaxis de reactivación del VHB en individuos con niveles de ADN de VHB detectable<sup>95,96</sup>.

El tratamiento debe iniciarse 2 semanas previas al inicio de esta terapia y debe continuarse de 6 a 12 meses después de discontinuar los inmunomoduladores. Es importante para el clínico estar consciente del riesgo de la reactivación de portadores de VHB que no reciban profilaxis con análogos de nucleótidos antes de iniciar terapia inhibidora de JAK<sup>95</sup>.

**Enunciado 47.** El tamizaje para una infección por tuberculosis latente debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de las JAK (seguido del tratamiento apropiado, si es necesario).

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

Dentro del programa global de pacientes que están bajo tratamiento con tofacitinib, la infección oportunista más frecuente es la tuberculosis. En países con alta prevalencia de tuberculosis se encuentra una mayor relación entre el uso de inhibidores de JAK y tuberculosis. No obstante, ya que en muchos casos tendrán una prueba con resultado negativo en el tamizaje de base, se deben realizar revisiones regulares para la detección oportuna de una tuberculosis latente, y quienes resulten positivos deben ser enviados a un especialista para iniciar tratamiento con isoniazida<sup>97,98</sup>.

**Enunciado 48.** Los inhibidores de la JAK elevan el riesgo de infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis, PCP, HZ y hongos), especialmente en los que han tenido uso previo o concomitante de corticoesteroides, cuenta de linfocitos baja o dosis elevada de inhibidores de JAK.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

El uso de tofacitinib se ha asociado con aumento en el riesgo de infecciones, incluyendo el herpes zoster. En los estudios sobre los inhibidores de JAK se ha encontrado una mayor tasa de infecciones serias en la inducción con este tipo de medicamentos que en la etapa de mantenimiento. De la misma manera, se ha encontrado una alta prevalencia de activación de enfermedades oportunistas, como tuberculosis, con este tratamiento<sup>93,97</sup>. Se ha encontrado que las infecciones serias tienen una probabilidad de hasta el 3.83% y están relacionadas con el uso de inhibidores de JAK en su dosis máxima<sup>94</sup>.

**Enunciado 49.** En vista de la limitada evidencia disponible, la administración de antivirales y fármacos de profilaxis contra *Pneumocystis* debe ser individualizada.

*Porcentaje de acuerdo: 100%. Calidad de la evidencia: C. Fuerza de la recomendación: 2.*

En base a la evidencia existente, se debe individualizar el uso de profilaxis para diferentes enfermedades virales y contra *Pneumocystis* dependiendo de los factores de riesgo asociado al paciente y de las exposiciones a agentes infecciosos que haya tenido. En algunos casos no hay consistencia en el tratamiento profiláctico de diferentes agentes infecciosos; sin embargo, la profilaxis secundaria debe ser necesaria en el caso de la terapia inmunosupre-

sora prolongada y debe ser discutida con el especialista apropiado<sup>67</sup>.

En conclusión, este es el segundo Consenso Mexicano de terapia biológica que incluye actualización de la terapia con agentes anti-TNF alfa y nuevos mecanismos de acción como anti-integrinas, anti-interleucinas e inhibidores de moléculas pequeñas enfocados a la inhibición de las JAK cinasas como el tofacitinib.

## Financiación

El laboratorio Takeda de México proporcionó el apoyo financiero en cuanto a logística y gastos de viaje para todos los participantes del Consenso. Ningún participante recibió honorarios.

## Conflicto de intereses

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es miembro del Advisory Board, líder de Opinión y ponente para Abbvie Laboratories de México, Abbvie Internacional, Takeda Internacional, Takeda México, Pfizer Internacional y regional, Janssen Cilag internacional y México. Es líder de opinión y ponente para Farmasa, Ferring y Farmasa Schwabe. Asesor de investigación para UCB México. Ha recibido recursos para estudios de investigación de los laboratorios Shire, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Takeda y Celgene.

Francisco Bosques-Padilla. Ponente para Abbvie, Janssen, Takeda y Ferring.

Manuel Martínez-Vázquez. Ponente para Abbvie, Janssen y Takeda.

*Grupo del Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas*

Azucena Casanova Lara ha sido ponente para Abbvie y Takeda.

Yolanda Cortés Aguilar ha sido ponente para Abbvie.

Angel Ricardo Flores Rendón ha sido ponente para Takeda.

Fabiola Maely González Ortiz ha sido ponente para Abbvie.

Ylse Gutiérrez Grobe ha sido ponente para Abbvie, Janssen y Takeda.

Gerardo López Gómez ha sido ponente para Abbvie, Janssen y Takeda.

Arturo Mayoral Zavala ha sido ponente para Abbvie y Janssen.

Laura Ofelia Olivares Guzmán ha sido ponente para Takeda.

Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Consideraciones éticas

En el presente estudio no participan ni se usan datos de pacientes, por lo que no fue necesario obtener consentimiento informado. De la misma manera, debido a que no existe intervención, maniobra o manejo de información, el estudio se considera de bajo riesgo y no requirió revisión o aprobación por el comité de ética local. Aun así cumple con la normativa vigente de investigación y la confidencialidad de los datos de identificación y personales, y el anonimato

de los participantes (todos trabajadores de la salud que participaron voluntariamente) está garantizado. El presente artículo no contiene información personal que permita la identificación de los participantes.

## Anexo 1. Grupo del Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas

Emilio Fernando Bermúdez Villegas. HGR #25, IMSS, Ciudad de México, México.

Azucena Casanova Lara. Hospital Regional del IMSS, Cancún, México.

Armando Chevreuil Benítez. ISEM, Estado de México, México.

Yolanda Cortés Aguilar ISSSTE. Guadalajara, México.

Carlos Manuel del Real Calzada. Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México. Angel Ricardo Flores Rendón. ISSSTECALI, Mexicali, México.

Alejandro García Martínez. HGR #25, Ciudad de México, México.

Fabiola Maely González Ortiz. Piedras Negras, México.

Ylse Gutiérrez Grobe. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital General de México, Ciudad de México, México.

Gerardo López Gómez. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México.

Virgilio Marroquín Jiménez. Hospital de Especialidades del IMSS, Puebla, México.

Arturo Mayoral Zavala. Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México.

Laura Ofelia Olivares Guzmán. Hospital General de Culiacán, Sinaloa, México.

Antonio Orozco Gamiz. Guadalajara, México.

Azalia Ruiz Flores. Hospital de Alta Especialidad del IMSS, Monterrey, México.

Alma Rosa Sánchez López. HGZ 2A Troncoso, Ciudad de México, México.

Magdalena Sánchez Osorio. Hospital General de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

Fabiola Trejo Vázquez. ISSSTE Zacatecas, México.

José Luis Vega Fonseca. ISSSTE, San Luis Potosí, México.

## Referencias

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex.* 2017;82:46–84.
2. Tamilarasan AG, Cunningham G, Irving PM, et al. Recent advances in monoclonal antibody therapy in IBD: Practical issues. *Frontline Gastroenterol.* 2019;10:409–16.
3. Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy: Blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:187–93.
4. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F. Grupo mexicano de Consenso del uso de agentes anti-TNF- $\alpha$  en EII - Mexican Consensus on the use of agents anti-TNF-alpha in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74:263–78.

5. Oñate-Ocaña LF, Ochoa-Carrillo FJ. Sistema GRADE para clasificar nivel de evidencia y grado de las recomendaciones para la elaboración de guías de buena práctica clínica. *Cir Ciru*. 2009;77:417–9.
6. El-Matary W. Patient-reported outcome measures in inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014;28:536–42.
7. De Jong MJ, Huibregtse R, Masclee AAM. Patient-reported outcome measures for use in clinical trials and clinical practice in inflammatory bowel diseases: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:648–63.
8. Bojic D, Bodger K, Travis S. Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in inflammatory bowel disease: New data. *J Crohns Colitis*. 2017;11 Suppl 2:S576–85.
9. Turner D, Mack D, Hyams J, et al. C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR) or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2011;5:423–9.
10. Chang M, Chou J, Chen S, et al. Fecal calprotectin as a novel biomarker for differentiating between inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep*. 2014;10:522–6.
11. Menees SB, Powell C, Kurlander J, et al. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:444–54.
12. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis*. 2015;9:41–9.
13. Sagami S, Kobayashi T, Kikkawa N. Combination of colonoscopy and magnetic resonance enterography is more useful for clinical decision making than colonoscopy alone in patients with complicated Crohn's disease. *PLoS One*. 2019;14:e0212404.
14. Pathirana WGW, Chubb SP, Gillett MJ, et al. Faecal calprotectin. *Clin Biochem Rev*. 2018;39:77–90.
15. Duricova D, Fumery M, Annese V, et al. The natural history of Crohn's disease in children: a review of population-based studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:125–34.
16. Torres J, Caprioli F, Katsanos KH, et al. Predicting outcomes to optimize disease management in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis*. 2016;10:1385–94.
17. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: Results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1770–6.
18. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1324–38.
19. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): A multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;390:2779–89.
20. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Efficacy of thiopurines and adalimumab in preventing Crohn's disease recurrence in high-risk patients — a POCER study analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:867–79.
21. Tham YS, Yung DE, Fay S, et al. Fecal calprotectin for detection of postoperative endoscopic recurrence in Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1.
22. Castele NV, Jairath V, Jeyarajah J, et al. Development and validation of a clinical decision support tool that incorporates pharmacokinetic data to predict endoscopic healing in patients treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.078>.
23. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:601–8.
24. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1248–54.
25. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1133–9.
26. Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: Drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol*. 2014;11:243–55.
27. Yamamoto-Furusho JK. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: Understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:197–204.
28. Pallagi-Kunstar E, Farkas K, Szepes Z, et al. Utility of serum TNF- $\alpha$ , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20:5031–5.
29. Colombel J, Sandborn W, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362:1383–95.
30. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392–400.
31. Lyles JL, Mulgund AA, Bauman LE, et al. Effect of a practice-wide anti-TNF proactive therapeutic drug monitoring program on outcomes in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa102>.
32. Colman RJ, Portocarrero-Castillo A, Chona D, et al. Favorable outcomes and anti-TNF durability after addition of an immunomodulator for anti-drug antibodies in pediatric IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa108>.
33. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, et al. Systematic review with meta-analysis: The efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- $\alpha$  agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1043–57.
34. 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.
35. Mayoral-Zavala A, Esquivel-Aguilar A, del Real-Calzada CM, et al. Update on biosimilars in inflammatory bowel disease: Position and recommendations in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:414–23.
36. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, et al. Maintenance adalimumab concentrations are associated with biochemical, endoscopic, and histologic remission in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63:3067–73.
37. Restellini S, Chao CY, Lakatos PL, et al. Therapeutic drug monitoring guides the management of Crohn's patients with secondary loss of response to adalimumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1531–8.
38. Sandborn W, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012;142:257–65.
39. Baert F, Glorieus E, Reenaers G, et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *J Crohns Colitis*. 2013;7:154–60.

40. De Vondel SV, Baert F, Reenaers C, et al. Incidence and predictors of success of adalimumab dose escalation and de-escalation in ulcerative colitis: A Real-World Belgian Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:1099–105.
41. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:85.
42. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96–109.
43. Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, et al. Clinical outcomes of golimumab as first, second or third anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:1394–402.
44. Madsen KG, Pottegård A, Hallas J, et al. Treatment failure of TNF- $\alpha$  inhibitors in obese patients with inflammatory bowel disease—A cohort study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:2628–33.
45. Dai ZH, Xu XT, Ran ZH. Associations between obesity and the effectiveness of anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents in inflammatory bowel disease patients: A literature review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2020;19, <http://dx.doi.org/10.1177/1060028019900660>.
46. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, et al. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:501–7.
47. Zundler S, Neurath MF. Novel insights into the mechanisms of gut homing and antiadhesion therapies in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:617–27.
48. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2013;369:699–710.
49. Loftus EVJ, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis.* 2017;11:400–11.
50. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, et al. The Mexican Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83:144–67.
51. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711–21.
52. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147:618–27.
53. Vermeire S, Loftus EVJ, Colombel JF, et al. Long-term efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11:412–24.
54. Sandborn WJ, Gasnik C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *NEJM.* 2012;367:1519–28.
55. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946–60.
56. Khanna R, Afif W. Ustekinumab for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2017;152:1616–9.
57. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019;381:1201–14.
58. Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy: Blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:187–93.
59. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor in active ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2012;367:616–7624.
60. Sandborn WJ, Chinyu S, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1723–36.
61. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:1541–50.
62. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018;67:1560–99.
63. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;67:370–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>.
64. Hwang J, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:209–19.
65. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, et al. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology.* 2015;148:215–9.
66. Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2392–403, <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.22950>.
67. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443–68.
68. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, et al. ACG Clinical Guideline: Preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:241–58.
69. CDC. 4. Contraindications and Precautions. General Best Practice Guidelines for Immunization: Contraindications and Precautions. 2019 [consultado 19 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/aciprecs/generalrecs/contraindications.html>.
70. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 — Recommendations. *Vaccine.* 2017;35:5753–5.
71. Seksik P, Cosnes J, Sokol H, et al. Incidence of benign upper respiratory tract infections, HSV and HPV cutaneous infections in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1106–13.
72. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep Use.* 2015;64:300–4.
73. Kim D, Hunter P. Recommended adult immunization schedule. United States, 2019. *Ann Intern Med.* 2019;170:182–92.
74. Robinson CL, Bernstein H, Romero JR, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger — United States, 2019. *Morb Mortal Wkly Rep Advis.* 2019;68:112–4.
75. Lopez A, Mariette X, Bonnotte B, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017;80:10–27.
76. Shirai S, Hara M, Sakata Y, et al. Immunogenicity of quadrivalent influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease undergoing immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24:1082–91.
77. Caldera F, Hillman L, Saha S, et al. Immunogenicity of high dose influenza vaccine for patients with inflammatory bowel disease on anti-TNF monotherapy: A randomized clinical trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2020;26:593–602.

78. Nam K, Park SH, Lee J, et al. Incidence and risk factors of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Korean patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35:218–24.
79. Yoshida A, Kamata N, Yamada A, et al. Risk factors for mortality in *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;56:167–72.
80. Macaluso FS, Cottone M, Orlando A. Risk of pneumonia caused by *Pneumocystis jirovecii* in inflammatory bowel disease: The role of concomitant pulmonary comorbidities. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:571–2.
81. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:309–18.
82. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:240–8.
83. Fiorino G, Peyrin-biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:1042–7.
84. Abreu C, Sarmento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis.* 2017;49:1289–97.
85. Cocca S, Guarino M, Cicala M. Asymptomatic parasitic infection in a Crohn's disease patient on anti-TNF  $\alpha$  therapy: An alert for our patients? *J Crohn's Colitis.* 2016;10:1455–6.
86. Novak G, Hindryckx P, Khanna R, et al. The safety of vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:501–7.
87. Colombel J, Sands BE, Rutgeerts P, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017;66:839–51.
88. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, et al. Risk for overall infection with anti-TNF and anti-integrin agents used in IBD: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23:570–7.
89. Chen C, Hartzema AG, Xiao H, et al. Real-world pattern of biologic use in patients with inflammatory bowel disease: Treatment persistence, switching, and importance of concurrent immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:1417–27.
90. Papay P, Primas C, Eser A, et al. Retesting for latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel disease treated with TNF- $\alpha$  inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:858–65.
91. Solovic I, Sester M, Rieder HL, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36:1185–206.
92. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012567>.
93. Hakimian S, Popov Y, Pupawala A, et al. The conundrum of indeterminate QuantiFERON- TB Gold results before anti-tumor necrosis factor initiation. *Biol Targets Ther.* 2018;12:61–7.
94. Lohan C, Diamantopoulos A, Lereun C, et al. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: A systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *BMJ Open Gastro.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000302> DOI./bmjgast.
95. Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, et al. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *Intest Res.* 2019;17:285–310.
96. Chen YM, Huang WN, Wu YD. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: A real-world study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:780–2.
97. Winthrop KL, Park S, Gul A, et al. Tuberculosis and other opportunistic infections in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1133–8.
98. Zhang Z, Deng W, Wu Q, et al. Tuberculosis, hepatitis B and herpes zoster in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Immunotherapy.* 2019;11:321–33.