

# Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn en pacientes adultos

Paulina Núñez F<sup>1,2,\*</sup>, Ignacio Alfaro<sup>3,4</sup>, Carolina Pavez<sup>5</sup>, Gonzalo Pizarro<sup>1,6</sup>, Camila Estay<sup>7,8</sup>, Rolando Sepúlveda<sup>9,10</sup>, Alex Arenas<sup>11,12</sup>, Rodrigo Quera<sup>1</sup>, Jocelyn Slimming<sup>13</sup>, Roberto Candia<sup>5</sup>, Cristian Hernández<sup>5</sup>, Jaime Lubascher<sup>8</sup>, Patricio Ibañez<sup>11</sup>, Carolina Figueroa<sup>8</sup>, Teresa Vergara<sup>14,15</sup>, Manuel Álvarez<sup>5</sup>, Carlos Agüero<sup>5,16</sup>, Macarena Araya<sup>11,17</sup>, Elizabeth Arriagada<sup>18</sup>, Paula Calderón<sup>19</sup>, Francisca Carvajal<sup>19,20</sup>, Fodda Chelech<sup>21</sup>, Pamela Cofré<sup>15,22</sup>, Andrea Córdova<sup>1</sup>, Ismael Correa<sup>1,23</sup>, Macarena Compertz<sup>24</sup>, Elisa Hernández<sup>5,24,25</sup>, Regina Hernández<sup>26</sup>, Constanza López<sup>2,8</sup>, Marcel Bonilla<sup>11</sup>, Solange Agar<sup>2,11</sup>, Edith Pérez de Arce<sup>7,24</sup>, René Rojas<sup>7,19</sup>, Catalina Rojas<sup>21,27</sup>, Verónica Silva<sup>18</sup>, Marcela Soto<sup>18,28</sup>, Carlos Valdebenito<sup>9,10</sup>.

Guideline for the Treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Adult Patients

## RESUMEN

*La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son patologías crónicas que pueden alcanzar un curso potencialmente grave o incluso mortal, con una alta morbilidad derivada de sus complicaciones. Estas no solo afectan la salud física, sino que también impactan de manera significativa la calidad de vida de los pacientes y sus familias. El principal objetivo de estas guías es entregar al médico tratante información clara y actualizada sobre la calidad y fuerza de la evidencia que respalda cada alternativa terapéutica. Esta guía, busca apoyar la toma de decisiones clínicas compartidas, permitiendo al profesional de la salud y al paciente diseñar conjuntamente un plan terapéutico personalizado, centrado en las necesidades, preferencias y características individuales de cada caso. Aunque la información epidemiológica sobre la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en América Latina sigue siendo limitada, diversos estudios han evidenciado una carga sustancial de enfermedad en la región, acompañada de desafíos en diagnóstico, acceso a*

<sup>1</sup>Clínica Universidad de los Andes, Centro de Enfermedades Digestivas, Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile.

<sup>4</sup>Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

<sup>5</sup>Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Red salud UC Christus. Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Centro asistencial Barros Luco Trudeau. Santiago, Chile.

<sup>7</sup>Hospital Clínico Universidad de Chile. Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

<sup>8</sup>Clínica MEDS. Santiago, Chile.

<sup>9</sup>Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

<sup>10</sup>Unidad de Gastroenterología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena. Temuco, Chile.

<sup>11</sup>Facultad de Medicina UDD Clínica Alemana, Gastroenterología. Santiago, Chile.

<sup>12</sup>Unidad de Gastroenterología Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

<sup>13</sup>Clínica Santa María. Santiago, Chile.

<sup>14</sup>Clínica Ciudad Del Mar. Viña del Mar, Chile.

<sup>15</sup>Centro De Diagnóstico Digestivo (CEDID). Viña del Mar, Chile.

<sup>16</sup>Servicio de Medicina, Hospital Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

<sup>17</sup>Hospital de Carabineros de Chile. Santiago, Chile.

<sup>18</sup>Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínico San Borja-Ariarrán. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>19</sup>Clínica Indisa. Santiago, Chile.

<sup>20</sup>Hospital El Carmen. Santiago, Chile.

<sup>21</sup>Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

<sup>22</sup>Hospital Naval "Almirante Nef". Viña del Mar, Chile.

<sup>23</sup>Universidad de Los Andes, Chile, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina. Santiago, Chile.

<sup>24</sup>Red Salud Vitacura. Santiago, Chile.

<sup>25</sup>Hospital FACH. Santiago, Chile.

<sup>26</sup>Clínica Elqui Red Salud, La Serena.

<sup>27</sup>Red Salud Providencia, Santiago.

<sup>28</sup>Servicio Gastroenterología, Clínica Dávila. Santiago.

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

terapia avanzadas y seguimiento a largo plazo. En este contexto, y considerando los continuos avances en estrategias terapéuticas para la EII, la Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACTECCU) asumió el desafío de desarrollar una guía clínica destinada al tratamiento para estas enfermedades en pacientes adultos. Para su elaboración, se llevó a cabo una revisión sistemática de la mejor evidencia disponible, complementada con la participación activa de un panel nacional de especialistas, quienes aportaron su experiencia clínica en el manejo integral de estos pacientes. De este modo, se espera contribuir a optimizar el manejo de la EII en Chile, promover un acceso más equitativo a tratamientos basados en evidencia y, en última instancia, mejorar los resultados en salud y calidad de vida de quienes conviven con estas enfermedades.

**Palabras clave:** Colitis ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Enfermedad inflamatoria intestinal; Medicina basada en evidencias; Terapéutica.

\*Correspondencia: Paulina Núñez / paulinanunez@gmail.com

Presidenta ACTECCU. Sociedad de Gastroenterología, Centro de Enfermedades Digestivas, Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Fuentes de apoyo financiero: La elaboración de estas guías clínicas contó con el apoyo financiero de las compañías AbbVie, Johnson & Johnson, Ferring y Takeda. Dicho aporte estuvo exclusivamente destinado a cubrir los costos asociados a la contratación de una agencia médica independiente, responsable de realizar la evaluación de la evidencia mediante una metodología basada en estándares internacionales.

Ninguna de las compañías mencionadas participó en el proceso de revisión de evidencia, análisis, discusión ni en la formulación de las recomendaciones clínicas. Las decisiones y contenidos reflejados en este documento son de exclusiva responsabilidad del panel de expertos convocados.

### ABSTRACT

*Ulcerative colitis and Crohn's disease are chronic conditions that can take a potentially severe or even life-threatening course, with high morbidity stemming from their complications. These diseases affect not only physical health but also significantly impact the quality of life of patients and their families. The primary goal of these guidelines is to provide treating physicians with clear, up-to-date information regarding the quality and strength of evidence supporting each therapeutic option. The document is intended to support shared clinical decision-making, empowering healthcare providers and patients to jointly develop a personalized treatment plan tailored to individual needs, preferences, and clinical characteristics. Although epidemiological data on inflammatory bowel disease (IBD) in Latin America remain limited, multiple studies have highlighted a substantial disease burden across the region, along with ongoing challenges in diagnosis, access to advanced therapies, and long-term management. In response to these needs —and recognizing the continuous advances in therapeutic strategies— the Chilean Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (ACTECCU) undertook the development of clinical guidelines aimed at the treatment of IBD in adult patients. The guideline was developed through a systematic review of the best available evidence, enriched by the active participation of a national panel of specialists who contributed their clinical expertise in the comprehensive management of IBD. Ultimately, these guidelines aim to optimize the management of IBD in Chile, promote more equitable access to evidence-based treatments, and improve health outcomes and quality of life for those living with these chronic conditions.*

**Keywords:** Crohn Disease; Evidence-Based Medicine; Inflammatory Bowel Diseases; Therapeutics; Ulcerative Colitis.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Recibido: 31 de mayo de 2025.

Aceptado: 19 de agosto de 2025.

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EI) representan un desafío clínico debido a su complejidad y heterogeneidad. Tanto la colitis ulcerosa (CU) como la enfermedad de Crohn (EC) pueden ser potencialmente graves o incluso mortales, con una elevada morbilidad asociada a sus complicaciones, las cuales afectan significativamente la calidad de vida de los pacientes y sus familias<sup>1</sup>. Por esta razón, las EI constituyen un problema relevante de salud pública, especialmente si se considera que también pueden presentarse en personas jóvenes y tener un curso clínico recidivante<sup>2</sup>.

Si bien los datos epidemiológicos acerca de las EI en América Latina son limitados, una revisión sistemática ha evidenciado una carga significativa de enfermedad en la región. La incidencia de CU varía entre 0,74 y 6,76 por 100.000 personas-año mientras que la de EC oscila entre 0,24 y 3,5 por 100.000 personas-año. Las tasas de prevalencia reportadas son de 0,99 y 44,3 por 100.000 para la CU y de 0,24 a 16,7 por 100.000 para la EC<sup>3</sup>. En Chile, se ha descrito un aumento sostenido en la incidencia de EI<sup>4</sup>, así como un incremento en el número de hospitalizaciones relacionadas con estas patologías<sup>5</sup>.

En este contexto, y considerando los avances en las estrategias de tratamiento de la CU y la EC, la Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (ACTECCU) se propuso desarrollar una guía de tratamiento para estas enfermedades. Para ello, llevó a cabo una revisión de la mejor evidencia disponible, con la participación de un panel nacional de especialistas que aportaron su experiencia en el manejo de estos pacientes.

## Metodología

### Introducción

La medicina basada en la evidencia implica la integración de la mejor información científica disponible, la experiencia clínica y la consideración de los valores y circunstancias individuales de los pacientes<sup>6</sup>. En ese contexto, una guía de práctica clínica (GPC) se define como un conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia. En dichas

recomendaciones se considera la evaluación de los beneficios y riesgos de las distintas opciones terapéuticas, con el objetivo de optimizar la atención y el manejo de los pacientes<sup>7</sup>.

### Preguntas P.I.C.O.

Un grupo de expertos en EI, miembros de la Sociedad Chilena de Gastroenterología que fueron convocados de manera transversal y abierta a participar sin restricciones siendo el único requisito ser parte de ACTECCU, desarrolló una serie de preguntas con el formato P.I.C.O. (población, intervención, comparación, desenlace [*outcome*]) para guiar la búsqueda de evidencia disponible y posteriormente generar las recomendaciones asociadas, abarcando tanto la CU como la EC. Se trabajaron la totalidad de las preguntas generadas.

### Fuentes de información

Para la búsqueda de evidencia sobre CU y EC, se consultaron las bases de datos PubMed/Medline, Scielo y Epistemonikos, además de presentaciones en congresos internacionales con resúmenes completos disponibles tanto a partir de la pesquisa en las mencionadas bases de datos como de las páginas de los congresos. Se incluyeron revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis (MA) de estudios controlados y aleatorizados (ECA), de estudios observacionales, o de ambos tipos de estudios; ECA (así como análisis *post hoc* y extensiones de diseño abierto a mayor plazo), estudios observacionales, registros clínicos y cohortes o series de casos con al menos 10 pacientes (para reducir sesgos de imprecisión). Se consideraron artículos publicados en español, inglés y portugués con población de 18 años o más.

Se excluyeron de la búsqueda bibliográfica, los casos clínicos o series de casos con menos de 10 pacientes, las revisiones narrativas y los estudios centrados exclusivamente en epidemiología y/o diagnóstico de las EI. La búsqueda abarcó el período comprendido entre el 1 de enero de 1985 al 31 de julio de 2024.

### Análisis de la calidad de la evidencia

La metodología GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development,

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

and Evaluation) permite evaluar la calidad de la evidencia por medio de un proceso estructurado y transparente. Uno de sus objetivos principales es facilitar la formulación de recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible.

El uso de GRADE es apropiado y útil, independientemente de la calidad de la evidencia, ya sea alta o muy baja, proporcionando una marco sólido para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de GPC<sup>8</sup>.

Al aplicar la metodología GRADE, los ECAs se consideran inicialmente como evidencia de alta calidad, mientras que los estudios observacionales se clasifican como evidencia de baja calidad. Sin embargo, diversos factores puedan modificar esta clasificación, como la presencia de sesgos (incluido el de publicación), inconsistencias, falta de evidencia directa o imprecisiones, que pueden disminuir la calidad de la evidencia de los ECA. Por otro lado, una elevada magnitud de efecto, un gradiente acentuado de dosis-respuesta o un adecuado control de los potenciales factores de confusión puede mejorar la calidad de la evidencia provenientes de estudios observacionales<sup>8</sup>.

Tras un análisis riguroso de la evidencia que cumplía con los criterios de inclusión y exclusión por medio de la metodología GRADE, un grupo facilitador (Tabla 1) elaboró las tablas de evidencia, resumiendo la información clave con la última versión del manual GRADE<sup>9</sup> y del soporte informático GRADEpro. A partir de estas tablas de evidencia (Material suplementario) se redactaron recomendaciones basadas en la evidencia en el marco EtD (*evidence to decision*) del enfoque

GRADE para el tratamiento de los pacientes adultos con CU y EC.

### Valoración por los expertos

Las recomendaciones generadas tras la evaluación de la calidad de la evidencia fueron sometidas a la opinión académica y a la experiencia de especialistas en EII de todo el país. Para ello, se difundieron dos cuestionarios (uno para CU y otro para EC) conteniendo las citadas recomendaciones en una plataforma online con cegamiento, en los cuales cada recomendación fue valorada mediante una escala de Likert semicuantitativa (“Muy de acuerdo”, “De acuerdo”, “En desacuerdo”, “Muy en desacuerdo”, “Me abstengo/no tengo opinión”).

Los resultados fueron analizados por un equipo facilitador, considerando una recomendación como aceptada/aprobada si alcanzó  $\geq 80\%$  de opiniones favorables y con  $\leq 10\%$  de abstenciones. Se consideraron como rechazadas aquellas recomendaciones con  $\geq 50\%$  de opiniones desfavorables. En los casos restantes, las recomendaciones fueron sometidas a un debate presencial sin cegamiento para determinar su aprobación o desaprobación. Este debate tuvo lugar en Pucón (Chile), durante el congreso de Gastroenterología el 26 de noviembre de 2024.

Adicionalmente, cuando el panel de expertos lo consideró pertinente, se incorporaron puntos de buena práctica (PBP) fundamentados en su experiencia clínica.

Desde esta perspectiva integral, se ha incorporado también la visión de los pacientes a través

**Tabla 1.** Colaboradores del proceso de elaboración de la guía.

Rol	Nombre o institución
Grupo facilitador metodológico	Abomel – Agencia Médica (Argentina)
Representante de asociaciones de pacientes Crohn	Karen Toledo (Asociación de Pacientes y Colitis Chile)

de la participación de la Sra. Karen Tapia, representante regional de la Asociación de Pacientes Crohn y Colitis Chile (Tabla 1).

Como en otros documentos de estas características, se efectuarán actualizaciones de las guías en tiempo prudencial, en función de la generación de nueva evidencia de ECA y de la vida real en forma posterior a la fecha de cierre de la búsqueda bibliográfica. En la figura 1, se realiza un resumen de la metodología.

### Presentación de las recomendaciones

Como resultado del proceso, se generaron 82 recomendaciones (37 para CU, 42 para EC y 3 para situaciones especiales en ambas EII), Cada recomendación es acompañada por la valoración realizada a partir del análisis GRADE y del consenso del panel, con la consecuente fortaleza (fuerte o débil) y dirección (a favor o en contra) y por el marco de evidencia que la sustenta.

### Objetivo y alcance

El propósito de estas guías es presentar la evidencia disponible sobre el uso de distintas terapias farmacológicas en el tratamiento de la EII. Su desarrollo y redacción se fundamentaron en la mejor evidencia científica disponible al momento de su elaboración. No obstante, el abordaje de un paciente con EII trasciende la simple elección entre recibir o no un tratamiento. Factores como la disponibilidad del fármaco en el país, las barreras económicas y sociales o la ubicación geográfica pueden influir significativamente en el acceso al tratamiento. Además, en la práctica clínica, muchos pacientes no se ajustan completamente al perfil de la población estudiada en los ensayos clínicos. Estos factores fueron jerarquizados y debatidos en el debate presencial de cierre del documento.

Por ello, estas guías tienen como objetivo principal proporcionar a los médicos que asisten a pacientes adultos con EII, en todos los niveles

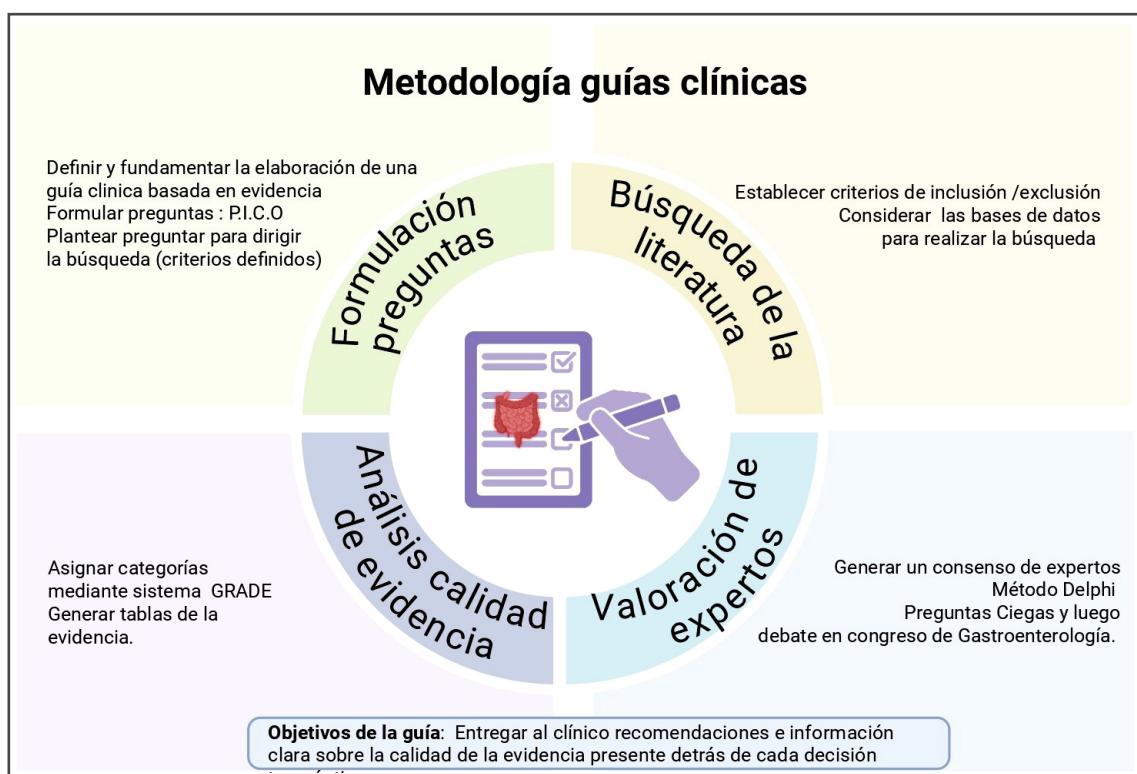


Figura 1: Metodología de las guías clínicas.

de atención, información sobre la calidad de la evidencia que respalda cada tratamiento. Posteriormente, el profesional de salud, en conjunto con el paciente, debe utilizar esta información para diseñar un plan terapéutico personalizado y ajustado a las necesidades específicas.

### **Recomendaciones del manejo médico de la CU en pacientes adultos**

#### **A. Inducción de la remisión en la CU: Brote leve a moderado.**

##### **I. Aminosalicilatos**

1. Se RECOMIENDA el uso de salicilatos orales para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote leve-moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Una revisión Cochrane incluyó los datos de 54 ECA con un total de 9.612 pacientes, en su mayoría con bajo riesgo de sesgos. Se demostró que el uso de salicilatos orales es significativamente superior al placebo y que la mesalazina (5-ASA) y la sulfasalazina tienen una eficacia comparable. Además, se observó la existencia de un gradiente dosis-respuesta, lo que respalda el uso de dosis más altas en fase de inducción y una dosis mínima de  $\geq 2$  gramos al día en la fase de mantenimiento<sup>10</sup>.

2. Se SUGIERE la combinación de salicilatos orales + rectales por sobre el uso de salicilatos orales para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote leve-moderado de CU.

Recomendación débil, a favor.

PPB: el panel de expertos sugiere el uso de 5-ASA rectal en una dosis  $\geq 1$  g/día para la inducción de la remisión en colitis activa distal.

El uso de la combinación de salicilatos orales + rectales fue evaluado en tres ECA<sup>11,12,13</sup> y el análisis combinado demostró un beneficio del uso combinado (62,2% vs. 46,7% para el uso exclusivo de salicilatos orales). Sin embargo, uno de los estudios presentó inconsistencias, ya que evaluó una manifestación clínica (rectorragia) en lugar de la remisión clínica<sup>13</sup>. Además, el riesgo relativo (RR) del beneficio de la combinación fue de 1,18 con un intervalo de confianza del

95% (IC95%) de 0,99 a 1,40. En consecuencia, se sugiere que el tratamiento combinado podría ser más eficaz que el tratamiento oral aislado con salicilatos.

Por otra parte, el uso de 5-ASA en formulaciones tópicas (supositorios, enemas o espuma) como tratamiento de inducción en colitis distal ha demostrado ser significativamente más eficaz que el placebo para lograr respuesta clínica y remisión tanto clínica como endoscópica. Todos los estudios incluyeron la confirmación endoscópica de inflamación rectal, aunque existió variabilidad en cuanto a la máxima extensión permitida. Se ha observado que dosis  $\geq 1$  g/día son suficientes para lograr efectos clínicos y endoscópicos favorables, sin que se distinga un tiempo óptimo específico entre 2 y 8 semanas para la obtención de resultados.

##### **II. Corticoides**

3. Se RECOMIENDA el uso de corticoides orales sistémicos para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote leve-moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

A pesar de la heterogeneidad estadísticamente significativa entre los 5 ECA incluidos, un MA con 445 pacientes demostró los beneficios de este tratamiento (RR: 0,65; IC95%: 0,45-0,93)<sup>14</sup>. Además, la experiencia clínica respalda la aplicación de esta estrategia terapéutica. Se recomienda iniciar con una dosis a 1 mg/kg, con una dosis mínima de 40 mg y una dosis máxima de 60 mg al día, seguidas de dosis decrecientes según un esquema o pauta establecida, para evitar los riesgos asociados al uso prolongado de corticoides.

4. Se SUGIERE el uso de corticoides rectales para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote leve-moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

PPB: Esta estrategia se indica en pacientes con compromiso rectal con fracaso o imposibilidad de uso de 5-ASA tópico.

Según la evidencia, aunque no exenta de riesgos de imprecisión (debido a la comparación contra placebo o comparadores activos y la escasa cantidad de pacientes)<sup>15,16</sup>, los corticoides

rectales se muestran como una estrategia superior al placebo para la inducción de la remisión en brotes leves a moderados de los pacientes con CU activa izquierda. No obstante, de acuerdo con la experiencia del panel de expertos, se consideran una segunda opción en comparación con el uso de 5-ASA tópico.

5. Se SUGIERE el uso de corticoides orales de acción tópica para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote leve-moderado de CU

Recomendación débil, a favor.

Estos fármacos son eficaces para inducir la remisión en este grupo de pacientes (RR: 2,25 vs. placebo; IC95%: 1,5–3,39). Sin embargo, los MA disponibles muestran ciertos riesgos de imprecisión, como la comparación con placebo o corticoides sistémicos<sup>15</sup>, así como la falta de distinción entre remisión clínica y endoscópica<sup>16</sup>, entre otros factores que reducen la calidad de la evidencia. El análisis de seguridad demostró la ausencia de impacto sobre la función adrenal<sup>16</sup> y un perfil de eventos adversos (EA) comparable al del tratamiento con 5-ASA (odds ratio [OR]: 0,55; IC95%: 0,24–1,27)<sup>15</sup>.

### ***B. Inducción de la remisión en la CU: Brote moderado.***

#### ***I. Inmunomoduladores tiopurínicos***

6. NO se SUGIERE el uso de inmunomoduladores tiopurínicos para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU

Recomendación débil, en contra.

En un MA que incluyó 4 ECA sobre el uso de los inmunomoduladores tiopurínicos en la inducción de la remisión de pacientes con brote moderado, se informaron inconsistencias y riesgos de evidencia indirecta (algunos estudios fueron comparativos contra placebo, otros contra salicilatos)<sup>17</sup>. Además, las tiopurinas son fármacos cuya eficacia en las EI requiere un tiempo mínimo de 8 a 12 semanas de tratamiento para alcanzar la eficacia deseada. Dado su mecanismo de acción similar, se extiende la recomendación en contra del uso de azatioprina en este contexto a toda la clase de tiopurinas, incluyendo la 6-mercaptopurina y la 6-tioguanina.

### ***II. Terapias biológicas***

#### ***a) Vedolizumab***

7. Se RECOMIENDA el uso de vedolizumab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Los beneficios de la inducción de la remisión con vedolizumab fueron informados en el estudio GEMINI-1, en el cual la tasa de respuesta a las 6 semanas fue de 47,1% vs. 25,5 para placebo (diferencia ajustada: 21,7%; IC95%: 11,6–31,7), con una incidencia de EA comparable para ambos grupos<sup>18</sup>. Los datos del estudio GEMINI-1 y de otros 2 ECA fueron considerados en un MA con 901 pacientes tratados con vedolizumab contra 221 que integraban los grupos de control, seguidos por hasta 6 semanas, confirmando un OR para la remisión clínica de 2,72 (IC95%: 1,76–4,19; p <0,001), sin diferencias en la tasa de EA graves<sup>19</sup>. Estos resultados fueron verificados en modelos del mundo real en un MA de 5 estudios observacionales<sup>20</sup>, así como en el subgrupo específico de pacientes con CU refractarios al tratamiento con antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) descrito en un análisis post hoc del estudio GEMINI-1<sup>21</sup>.

#### ***b) Anti-TNF***

8. Se RECOMIENDA el uso de infliximab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Este anti-TNF se caracteriza por su eficacia en este contexto, como se ha descrito en un MA de 5 ECA, con un OR de 3,6 (IC95%: 2,67–4,95) para alcanzar la remisión a corto plazo. Estos beneficios se demostraron tanto en pacientes refractarios como no refractarios a la terapia con corticoides sistémicos. El perfil de seguridad fue comparable con el del placebo<sup>22</sup>.

9. Se SUGIERE el uso de adalimumab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación débil, a favor.

La eficacia de la terapia con adalimumab para la inducción de la remisión en este con-

texto fue demostrada en los ECA ULTRA-1 y ULTRA-2<sup>23,24</sup>. Asimismo, en un reciente MA de 4 ECA que incluyeron un total de 1.613 pacientes, se confirmaron tasas de remisión clínica de hasta el 83%; no obstante, se advirtieron inconsistencias en términos de la duración del tratamiento y de la dosis utilizada<sup>25</sup>. En cuanto al perfil de seguridad, se informaron EA graves en el 19% y 12% de los estudios ULTRA-1 y ULTRA-2, pero ningún participante interrumpió el tratamiento por EA<sup>23,24</sup>. La evidencia observacional latinoamericana es también favorable, con tasa de remisión de entre 41,7% y 42,7%, mientras que los EA más frecuentemente informados fueron de naturaleza infecciosa (47,2%), sin interrupciones del tratamiento por esta causa<sup>26</sup>.

10. Se RECOMIENDA el uso de golimumab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Golimumab es un agente anti-TNF cuya eficacia para inducir la remisión en pacientes con CU fue descrita en el estudio PURSUIT-SC, que combinó los resultados de un estudio de fase 2 y un estudio de fase 3 de confirmación de dosis. En ambos grupos de tratamiento, la tasa de remisión clínica fue significativamente superior con golimumab en comparación con placebo ( $p<0,001$ ), con tasas de EA graves del 6,1% vs. 3% para placebo<sup>27</sup>. De igual modo, un MA de la evidencia de 16 estudios observacionales ( $n = 666$ ) informó tasas de respuesta y remisión clínica de 59,3% y 35,9%, respectivamente, con tratamientos de hasta 14 semanas<sup>28</sup>.

c) *Inhibidores de interleucina (IL) 12/23*

11. Se RECOMIENDA el uso de ustekinumab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Ustekinumab es un antagonista de las IL 12 y 23. El estudio UNIFI, que incluyó 961 pacientes con CU moderada a grave aleatorizados para recibir ustekinumab o placebo, de los cuales el 51,1% había tenido exposición a  $\geq 1$  agente biológico y el 16,6% habían recibido tanto un anti-TNF como

vedolizumab. En dicho estudio, la administración intravenosa de 130 mg de ustekinumab o de 6 mg/kg se asoció con una tasa de remisión clínica de 15,6% o 15,5%, respectivamente, en comparación con el placebo (5,3%;  $p<0,001$  vs. ambas dosis). Los EA más frecuentes fueron las infecciones (15,9% para ustekinumab, 12% para placebo), sucedidas por la cefalea (4,1% a 6,9% vs. 4,4%, respectivamente)<sup>29</sup>. Asimismo, en un MA de 3 ECA, la administración de este fármaco se asoció con una tasa de remisión clínica de hasta 39% (IC95%: 23%–56%) a las 12 a 16 semanas. El perfil de seguridad fue comparable al informado en el estudio pivotal UNIFI, con una incidencia de EA graves del 5,6%<sup>30</sup>.

Se dispone de datos del mundo real para América Latina, que confirman tasas de efectividad y un perfil de EA semejante al informado en los ECA<sup>31</sup>.

d) *Inhibidores específicos de IL-23*

12. Se SUGIERE el uso de risankizumab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación débil, a favor.

Este agente biológico es un inhibidor específico de la subunidad 19 de la IL23 que fue evaluado en el estudio INSPIRE para la inducción de la remisión de pacientes con CU. Los resultados mostraron una tasa de remisión del 20,3% a las 12 semanas, frente al 6,2% en el grupo placebo. Este efecto positivo se observó incluso en pacientes con respuesta inadecuada a terapias avanzadas previas, manteniendo el perfil de seguridad conocido para el fármaco<sup>32</sup>. Se esperan más datos de ECA y estudios del mundo real para reforzar la evidencia sobre los beneficios del risankizumab en esta indicación.

### III. Moléculas pequeñas

a) *Inhibidores de la quinasa Janus (JAKi)*

13. Se RECOMIENDA el uso de tofacitinib para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Tofacitinib es un JAKi de administración oral. Su eficacia y seguridad en el tratamiento de la CU

fueron evaluadas en los ECA OCTAVE Induction 1 y OCTAVE Induction 2, cuyos resultados se publicaron conjuntamente. En OCTAVE Induction 1, la remisión a las 8 semanas se produjo en el 18,5% de los pacientes del grupo de tofacitinib frente al 8,2% del grupo placebo ( $p=0,007$ ). En OCTAVE Induction 2, la remisión se produjo en el 16,6% vs. 3,6%, respectivamente ( $p<0,001$ ). En ambos estudios, la incidencia global de EA fue similar en los grupos, aunque los EA graves fueron numéricamente mayores en el grupo de intervención<sup>33</sup>. Además, la efectividad de este tratamiento en la práctica clínica ha sido documentada en una publicación del registro ENEIDA, con una tasa de remisión de 31% a las 8 semanas<sup>34</sup>.

14. Se RECOMIENDA el uso de upadacitinib para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Upadacitinib es un inhibidor selectivo de JAK-1, cuya eficacia para inducir la remisión en pacientes con CU al menos moderada, fue demostrada en 2 ECA en fase 3 de diseño similar (U-ACHIEVE Induction [UC1] y U-ACHIEVE ACCOMPLISH [UC2]). En ambos estudios, una proporción significativamente mayor de pacientes alcanzó la remisión clínica con upadacitinib 45 mg por 8 semanas (26% en el estudio UC1 y 34% en el estudio UC2 vs. 5% y 4% en los respectivos grupos placebo). En ambos ECA, los EA graves o aquellos que llevaron a la interrupción del tratamiento fueron más frecuentes en los grupos placebo que en los de intervención<sup>35</sup>. Estos resultados se han corroborado en estudios observacionales de la vida real, incluso en pacientes previamente expuestos a otros JAK<sup>36</sup>.

#### **IV. Moduladores de esfingosina-1 fosfato**

15. Se RECOMIENDA el uso de ozanimod o etrasimod para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Ozanimod y etrasimod son moduladores del receptor de la esfingosina-1 fosfato, utilizados en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas. Existe evidencia proveniente de dos ECA, publi-

cados conjuntamente en el programa ELEVATE (etrasimod)<sup>37</sup> y en el estudio TOUCHSTONE (ozanimod)<sup>38</sup>. En un MA de estos ensayos, se demostró la eficacia de estos agentes para inducir la remisión clínica (RR: 2,76; IC95%: 1,33-2,69), manteniendo un perfil de seguridad comparable al del placebo<sup>39</sup>.

#### **C. Inducción de la remisión en la CU: Brote grave**

##### **I. Corticoides:**

16. Se RECOMIENDA el uso de corticoides sistémicos para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote grave de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

La utilidad de la corticoterapia sistémica para inducir la remisión del paciente adulto con brote grave de CU está respaldada por un MA con metarregresión de 29 estudios observacionales y 4 ECA. Si bien existió una gran heterogeneidad metodológica y algunos sesgos de inclusión, se reportó una respuesta homogénea a este tratamiento en todos los casos<sup>40</sup>.

##### **II. Terapia biológica**

###### **a) Anti-TNF**

17. Se RECOMIENDA el uso de infliximab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote grave de CU

Recomendación fuerte, a favor.

El uso de infliximab en este grupo de pacientes con CU grave fue evaluado en un MA de 5 ECA que incluyó los estudios ACT-1 y ACT-2. A pesar de la presencia de un sesgo de imprecisión debido a la proporción relativamente pequeña de casos confirmadamente graves, este tratamiento se asoció con altas tasas de remisión (OR: 4,56; IC95%: 1,98-10,50)<sup>22</sup>. Esta eficacia clínica también ha sido demostrada en pacientes con brote grave refractario a terapias convencionales<sup>41</sup>.

##### **III. Ciclosporina**

18. Se SUGIERE el uso de ciclosporina para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote grave de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Aunque la evidencia proveniente de ECA es limitada<sup>42</sup>, se cuenta con información derivada

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

de estudios observacionales que demuestran un efecto significativo de este tratamiento en comparación con el placebo. Asimismo, existen datos indirectos que respaldan su eficacia clínica<sup>43</sup>.

19. No se reconocen diferencias en la eficacia del uso de ciclosporina o infliximab para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote grave de CU.

Según los resultados de los estudios comparativos CySIF<sup>44</sup> y CONSTRUCT<sup>45</sup>, no se dispone de evidencia que demuestre una diferencia significativa entre ambas estrategias para la inducción de la remisión en estos pacientes.

20. Actualmente no se dispone de estudios que evalúen la eficacia del uso de ciclosporina en pacientes sin respuesta a infliximab, o viceversa, para la inducción de la remisión en paciente adulto con brote grave de CU.

PBP: De acuerdo con el panel de expertos, esta estrategia podría considerarse en centros con alta experiencia, siempre evaluando cuidadosamente el riesgo de complicaciones graves.

### IV. Moléculas pequeñas

21. Se RECOMIENDA el uso de JAKi para la inducción de la remisión del paciente adulto con brote grave de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Como se ha señalado antes para los pacientes con brote moderado, los JAKi (tofacitinib y upadacitinib) son estrategias eficaces también para la inducción de la remisión de un brote grave de CU, de acuerdo con la evidencia disponible a partir de diversos ECA<sup>33,35</sup> y registros del mundo real<sup>34,36</sup>. Estos beneficios se observaron incluso en pacientes sin respuesta previa a otras estrategias como los anti-TNF y otros agentes biológicos<sup>33,34</sup>.

### D. Mantenimiento de la remisión tras brote leve a moderado de CU

#### I. 5-ASA y derivados

22. Se RECOMIENDA el uso de salicilatos orales para el mantenimiento de la remisión tras brote leve a moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Tras inducir la remisión en pacientes con un brote leve a moderado de CU, los salicilatos administrados por vía oral constituyen una estrategia para el mantenimiento de dicha remisión, con un gradiente dosis-respuesta para la 5-ASA con una dosis mínima de 2 g/día<sup>46</sup>.

23. Se SUGIERE el uso de salicilatos rectales para el mantenimiento de la remisión tras brote leve a moderado de CU distal.

Recomendación débil, a favor.

Según un MA de 5 ECA, los salicilatos rectales son eficaces para el mantenimiento de la remisión en estos pacientes. Sin embargo, los estudios disponibles presentaron sesgos de asignación y cegamiento, además de una elevada heterogeneidad, lo que reduce la calidad de la evidencia<sup>47</sup>; no obstante, la combinación de las vías oral y tópica es una buena alternativa para el mantenimiento.

#### E. Mantenimiento de la remisión tras brote moderado de CU

##### I. Inmunomoduladores tiopurínicos

24. Se RECOMIENDA el uso de inmunomoduladores tiopurínicos para el mantenimiento de la remisión tras brote moderado de CU corticodependiente.

Recomendación fuerte, a favor.

Aunque se reconocieron diferencias metodológicas, así como sesgos de asignación y cegamiento, se dispone de un MA de 4 ECA en el cual se ha demostrado la eficacia de los inhibidores tiopurínicos para el mantenimiento de la remisión en esta población de pacientes con CU, con una importante magnitud de efecto (RR: 1,59; IC95%: 1,19–2,11) contra placebo<sup>48</sup>. Este análisis refuerza el uso de inhibidores tiopurínicos como una opción terapéutica eficaz para el mantenimiento de la remisión en estos pacientes.

##### II. Terapias biológicas

###### a) Anti-TNF

25. Se RECOMIENDA el uso de infliximab para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Los estudios ACT-1 y ACT-2, junto con otros tres ECA incluidos en un MA, han demostrado consistentemente la eficacia superior de infliximab frente al placebo en el mantenimiento de la respuesta y remisión en pacientes con CU moderada a grave. En particular, el análisis de los datos de seguimiento de largo plazo (30 a 54 semanas) mostró que infliximab aumenta significativamente las tasas de respuesta y la remisión en estos pacientes (OR: 3,40; IC95%: 2,52-4,59)<sup>22</sup>. Se notificaron EA en el 83% y el 75% de los pacientes que recibieron infliximab y placebo, sin diferencias estadísticamente significativas (OR: 1,52; IC 95%: 1,03-2,24; número necesario para dañar: 14)<sup>22</sup>. Estos resultados de eficacia son consistentes con los datos obtenidos de estudios del mundo real en América Latina<sup>26</sup>.

26. Se RECOMIENDA el uso de adalimumab para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Los datos de seguimiento de los ULTRA-2, la extensión a largo plazo de diseño abierto (OLE, por su sigla en inglés) ULTRA-3 y un tercer ECA, al ser analizados de forma conjunta en un MA de alta calidad metodológica, proporcionaron evidencia sólida sobre la eficacia de adalimumab en el mantenimiento de la remisión de pacientes con brote moderado o grave. En la población que alcanzó remisión, adalimumab mostró una alta eficacia clínica para el mantenimiento (OR: 2,38; IC95%: 1,57-3,59). Además, el perfil de EA de adalimumab fue comparable al del uso de placebo, lo que sugiere una buen perfil de seguridad a largo plazo<sup>49</sup>.

27. Se RECOMIENDA el uso de golimumab para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

La eficacia del mantenimiento de la remisión inducida por golimumab ha sido demostrada de manera sólida en el estudio PURSUIT-Maintenance Extension. En este estudio, los pacientes que inicialmente recibieron placebo pasaron a recibir el principio activo, mientras aquellos que estaban

en la rama de intervención continuaron con la medicación. Al final del seguimiento de 228 semanas, el 63% de los participantes se mantuvieron en remisión, con incidencia reducida de EA de especial interés, incluyendo tuberculosis o enfermedades malignas<sup>50</sup>. Además, los resultados obtenidos en este estudio se han visto respaldados tanto por la evidencia del mundo real, incluida en un MA que ha mostrado resultados similares en términos de seguridad y eficacia<sup>28</sup> como por la opinión de los expertos que participaron de la elaboración de este documento.

*b) Anti-integrinas*

28. Se RECOMIENDA el uso de vedolizumab para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Los estudios de fase 3 con vedolizumab han mostrado una gran eficacia en el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU que habían experimentado un brote moderado. Los seguimientos prolongados han confirmado que no aparecen nuevos riesgos en seguridad, lo que resalta la estabilidad del tratamiento en el tiempo<sup>19</sup>. Estos resultados se ven respaldados por un análisis post hoc del estudio GEMINI-1, que incluyó tanto pacientes *naïve* (sin tratamiento previo) como aquellos que habían recibido anti-TNF<sup>21</sup>. La consistencia de los resultados es notable ya que también se ha observado un beneficio similar en un MA de estudios del mundo real<sup>20</sup>.

*c) Inhibidores IL12/IL23*

29. Se RECOMIENDA el uso de ustekinumab para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

La eficacia y seguridad de este agente para el mantenimiento a largo plazo fue demostrada a partir de los resultados finales del programa UNIFI, extendido durante cuatro años, que informó tasas de remisión sostenida del 55,2% para la totalidad de la población y de 41,6% para aquellos con antecedentes de fallo de terapias biológicas previas. Las tasas de EA durante el seguimiento fueron similares para ustekinumab y

placebo, siendo los más frecuentes la nasofaringitis y otras infecciones de la vía aérea superior, sin nuevas alertas de seguridad con respecto al perfil del medicamento<sup>51</sup>. Estos resultados se ven respaldados por la evidencia del mundo real de registros multicéntricos, con tasas similares de efectividad y seguridad incluso en pacientes refractarios<sup>52</sup>.

### **III. Moléculas pequeñas**

#### *a) JAKi*

30. Se RECOMIENDA el uso de tofacitinib o upadacitinib para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

PBP: el uso de tofacitinib, upadacitinib y otros JAKi en pacientes con riesgo cardiovascular, especialmente aquellos mayores de 50 años o con antecedentes de eventos tromboembólicos, debe hacerse con precaución.

La indicación de tofacitinib para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU se fundamenta especialmente en el estudio OCTAVE Sustain, en el cual 593 pacientes con respuesta a la inducción con tofacitinib fueron aleatorizados para continuar el tratamiento o bien utilizar placebo durante 52 semanas. Los resultados mostraron una tasa de mantenimiento de la remisión del 34,3% y 40,6% para las dosis de 5 y 10 mg, respectivamente, en comparación con el 11,1% para el placebo ( $p<0,001$  para ambas comparaciones). Además, el perfil de seguridad, en términos de la incidencia de infecciones graves, fue comparable en las tres ramas<sup>33</sup>.

Dadas las alertas de seguridad relacionadas con un aumento potencial en el riesgo de tromboembolismo venoso y eventos cardiovasculares en pacientes que reciben este tipo de terapias con otras indicaciones, como artritis reumatoidea<sup>53</sup>, es fundamental realizar una evaluación exhaustiva del riesgo individual y considerar otras opciones terapéuticas disponibles al iniciar un JAKi. Además, durante el tratamiento, se debe monitorizar estrechamente la aparición de signos y síntomas de complicaciones tromboembólicas

y ajustar el tratamiento según sea necesario.

31. Se RECOMIENDA el uso de upadacitinib para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote moderado de CU.

Recomendación fuerte, a favor.

Por otra parte, el estudio internacional multicéntrico U-ACHIEVE Maintenance (UC3) incluyó pacientes que habían alcanzado remisión clínica a las 8 semanas en los estudios previos UC1 y UC2. Tras una nueva aleatorización, los pacientes recibieron diferentes dosis de upadacitinib (15 mg o 30 mg) o placebo. Al finalizar las 52 semanas del estudio, se observó que la dosis de 15 y de 30 mg de upadacitinib lograron una tasa de remisión significativamente superiores al placebo (42% y 52%, respectivamente, frente al 12% de placebo;  $p<0,001$  para ambas comparaciones).

Además, la proporción de EA graves o que llevaron a la interrupción del tratamiento fue numéricamente menor en las ramas de intervención en comparación con placebo, lo que sugiere que upadacitinib tiene un perfil de seguridad favorable<sup>35</sup>.

#### *b) Moduladores de esfingosina-1 fosfato*

32. Se RECOMIENDA el uso de ozanimod o etrasimod para el mantenimiento de la remisión inducida por estos fármacos tras brote moderado de CU

Recomendación fuerte, a favor.

Los datos obtenidos de la OLE del estudio OASIS muestran que los pacientes que alcanzaron la remisión clínica tras un brote moderado a grave de CU con 2 mg de etrasimod mantuvieron dicha remisión durante 52 semanas, con un perfil de seguridad comparable al observado en el ECA original<sup>54</sup>. De igual forma, en la OLE del estudio TRUENORTH, se confirmó la persistencia de las tasas de remisión logradas con ozanimod con el ECA inicial, con un seguimiento de hasta tres años y sin nuevos riesgos de seguridad<sup>55</sup>.

### **F. Mantenimiento de la remisión tras brote grave de CU**

#### *I) Inmunomoduladores tiopurínicos*

33. Se SUGIERE el uso de inmunomoduladores tiopurínicos para el mantenimiento de la remisión inducida por ciclosporina tras brote grave de CU.

Recomendación débil, a favor.

La evidencia proveniente de estudios observacionales con distintos diseños y criterios de valoración respalda el uso de estos fármacos para el mantenimiento de la remisión inducida por ciclosporina tras un brote grave de CU<sup>56,57</sup>.

## *II. Agentes biológicos*

34. Se SUGIERE el uso de infliximab para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco tras brote grave de CU.

Recomendación débil, a favor.

PPB: la terapia combinada con infliximab e inmunomoduladores (azatioprina y metotrexato) podría utilizarse por al menos 6 a 12 meses para reducir la inmunogenicidad. En el caso de azatioprina, se puede solicitar la medición de niveles de tioguanina o considerar dosis menores en comparación con su uso en monoterapia.

PPB: no se emite recomendación, es decir no se puede recomendar ni dejar de hacerlo acerca del uso de inmunomoduladores tiopurínicos o de salicilatos como monoterapias para el mantenimiento de la remisión inducida por infliximab tras brote grave de CU.

La evidencia sobre el uso de infliximab en esta indicación es limitada, dado que los estudios ACT-1 y ACT-2 incluyeron mayoritariamente pacientes con brotes moderados de CU, por lo que sus resultados no son necesariamente extrapolables a aquellos con brote más graves<sup>43</sup>. No obstante, datos observacionales<sup>58</sup> y la experiencia clínica podrían respaldar su utilización.

35. Se SUGIERE el uso de vedolizumab para el mantenimiento de la remisión inducida con ciclosporina tras brote grave de CU.

Recomendación débil, a favor.

La evidencia disponible respalda la eficacia del vedolizumab para mantener la remisión en pacientes que han experimentado un brote grave de CU<sup>19</sup>. Un análisis de la OLE del estudio GEMINI, con un seguimiento de tres años, mostró la persistencia de las respuestas obtenidas durante la inducción, aunque las definiciones de remisión y respuesta diferían de las aplicadas en el estudio original<sup>59</sup>. Además,

un MA de estudios del mundo real confirmó estos beneficios, con tasas de remisión del 46% al año, que aumentan al 61% en pacientes sin tratamiento previo<sup>20</sup>.

36. Se SUGIERE el uso de ustekinumab para el mantenimiento de la remisión inducida por ciclosporina tras brote grave de CU.

Recomendación débil, a favor.

La eficacia y seguridad de este agente para el mantenimiento a largo plazo han sido confirmadas por los resultados finales del programa UNIFI, con tasas globales de remisión del 55,2% a los cuatro años y sin nuevas señales de seguridad. Sin embargo, los datos se presentaron de manera combinada para pacientes en remisión tras brote moderado o grave<sup>51</sup>. Además, la evidencia observacional disponible también respalda la efectividad y seguridad de esta estrategia<sup>60</sup>.

## *III) Moléculas pequeñas*

37. Se RECOMIENDA el uso de tofacitinib o upadacitinib para el mantenimiento de la remisión inducida por este fármaco en un paciente tras brote grave de CU

Recomendación fuerte, a favor

El estudio OCTAVE Sustain, con un seguimiento de 52 semanas, demostró que tofacitinib es significativamente más eficaz que el placebo para el mantenimiento de la remisión tras la inducción<sup>33</sup>. Además, los resultados finales de la OLE OCTAVE Open, con hasta siete años de seguimiento, reportaron tasas de remisión clínica de 58,9% y 33,7% para las dosis de 5 y 10 mg, respectivamente. En este estudio, el perfil de seguridad fue similar al descrito en datos del mundo real, a excepción de una mayor incidencia de herpes zoster<sup>61</sup>.

Como se ha descrito previamente, en el estudio UC3 participaron los pacientes de los estudios UC1 y UC2 quienes, tras una nueva aleatorización, habían alcanzado remisión clínica a las 8 semanas con el uso de upadacitinib. Luego de 52 semanas, se observaron tasas de mantenimiento de la remisión que fueron significativamente superiores para ambas dosis de upadacitinib (15 mg o 30 mg) en comparación con placebo. La

presencia de EA cardiovasculares o embólicos graves se reportaron exclusivamente en población de riesgo aumentado para dichos eventos<sup>54</sup>. En la tabla 2, se realiza un resumen de todas las recomendaciones.

### **Recomendaciones de manejo médico de la EC en pacientes adultos**

#### **A. Inducción de la remisión en EC leve a moderada**

1. NO SE RECOMIENDA el uso de salicilatos orales para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC leve a moderada.

Recomendación fuerte, en contra.

La evidencia disponible acerca del uso de estos fármacos para la inducción de la remisión se asocia con resultados controvertidos. La sulfasalazina es sólo modestamente eficaz, con una tendencia al beneficio sobre el placebo. La olsalazina y la mesalamina a dosis bajas (1 a 2 g/día) no son superiores al placebo; asimismo, la mesalamina a dosis altas (3,2 a 4 g/día) no es más eficaz que el placebo para inducir respuesta o remisión. Este posible beneficio informado impresiona ser marginal y motivo de debate<sup>62</sup>.

2. Se RECOMIENDA el uso de budesonida para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC leve a moderada.

Recomendación fuerte, a favor.

Las formulaciones de administración oral diaria, con liberación gradual a lo largo del colon (budesonida MMX), han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión en pacientes con EC (RR: 1,93 vs. placebo; IC95%: 1,37-2,73)<sup>63</sup>, con un perfil de tolerabilidad y seguridad superior al de los corticoides sistémicos.

3. No es posible establecer una recomendación basada en la evidencia para el uso de corticoides sistémicos para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC leve a moderada.

Solo existen dos ECA que evaluaron esta indicación, los cuales se realizaron en 1979 y 1984, e incluyeron no solo pacientes con EC leve a moderada. No obstante, la experiencia del panel de expertos permite sugerir su indicación en estos casos.

4. NO SE RECOMIENDA el uso de antibióticos para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC leve a moderada.

Recomendación fuerte, en contra.

En un MA de siete ECA que combinó datos sobre el uso de cotrimoxazol, ciprofloxacino o metronidazol frente a placebo o comparadores activos, no se pudo demostrar la eficacia clínica de los antibióticos para inducir la remisión en esta población<sup>64</sup>.

5. NO SE SUGIERE el uso de inmunomoduladores tiopurínicos para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC leve a moderada.

Recomendación débil, en contra.

A pesar de su potencial eficacia, la evidencia disponible sobre su uso para esta indicación presenta inconsistencias, como la comparación frente a placebo o frente a inhibidores calcineurínicos, y un número limitado de participantes<sup>65</sup>. Además, estos fármacos se caracterizan por su lento inicio de acción, lo que habitualmente hace necesario el uso concomitante de otros tratamientos como puente para el control de la EC.

6. No es posible establecer una recomendación basada en la evidencia para el uso de metotrexato para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC leve a moderada.

PPB: Pese a la limitada evidencia y de acuerdo con la experiencia del panel, el metotrexato por vía parenteral podría utilizarse en este contexto.

La evidencia disponible sobre el uso de metotrexato frente a placebo para la inducción de la remisión en la EC se considera de baja a muy baja calidad. Un MA que evaluó dicha evidencia incluyó pacientes con EC refractaria, no considerada leve a moderada<sup>66</sup>. Sin embargo, la experiencia del panel de expertos permite sugerir su uso por vía parenteral con esta indicación.

#### **B. Inducción de la remisión en EC moderada a grave**

7. Se SUGIERE el uso de corticoides orales para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a severa.

**Tabla 2.** Recomendaciones farmacológicas por grado de compromiso y tipo de enfermedad (CU/ EC) en fases de inducción y mantenimiento.

COMPROMISO	TIPO EII	INDUCCIÓN	MANTENIMIENTO
<b>LEVE</b>	CU	5 ASA oral 5 ASA rectal Budesonida MMX	<span style="color: green;">█</span> 5 ASA oral <span style="color: yellow;">█</span> 5 ASA rectal <span style="color: yellow;">█</span> Corticoides orales <span style="color: red;">█</span>
		Budesonida 5 ASA oral	<span style="color: green;">█</span> Corticoides orales <span style="color: red;">█</span> 5 ASA oral <span style="color: red;">█</span>
<b>MODERADA</b>	CU Corticoides orales	5-ASA oral Corticoides orales Tiopurinicos Infliximab Adalimumab Golimumab Vedolizumab Ustekinumab Risankizumab JAKi (tofacitinib/upadacitinib) S1P moduladores (ozanimod/etrasimod)	<span style="color: green;">█</span> 5 ASA <span style="color: green;">█</span> Corticoides <span style="color: red;">█</span> Tiopurinicos <span style="color: green;">█</span> Infliximab <span style="color: yellow;">█</span> Adalimumab <span style="color: green;">█</span> Golimumab <span style="color: green;">█</span> Vedolizumab <span style="color: green;">█</span> Ustekinumab <span style="color: yellow;">█</span> Risankizumab <span style="color: green;">█</span> JAKi (tofacitinib/upadacitinib) <span style="color: green;">█</span> S1P moduladores (ozanimod/etrasimod) <span style="color: green;">█</span>
		Corticoides orales Azatioprina/metotrexato Anti TNF (infliximab,adalimumab) Certolizumab Ustekinumab Vedolizumab Upadacitinib Risankizumab Guselkumab	<span style="color: yellow;">█</span> 5-ASA/ Corticoides oral o tópica <span style="color: red;">█</span> Azatioprina /metotrexato <span style="color: green;">█</span> Anti TNF (infliximab, adalimumab) <span style="color: yellow;">█</span> Anti -TNF Certolizumab <span style="color: green;">█</span> Ustekinumab <span style="color: green;">█</span> Vedolizumab <span style="color: green;">█</span> Upadacitinib <span style="color: green;">█</span> Risankizumab <span style="color: green;">█</span> Guselkumab <span style="color: yellow;">█</span>
<b>GRAVE</b>	CU	Corticoides sistémicos Infliximab Ciclosporina JaKi (tofacitinib/upadacitinib)	<span style="color: green;">█</span> Corticoides orales <span style="color: green;">█</span> Tiopurínicos <span style="color: yellow;">█</span> Infliximab <span style="color: green;">█</span> Ciclosporina <span style="color: green;">█</span> JaKi (tofacitinib/upadacitinib) <span style="color: green;">█</span> Vedolizumab <span style="color: green;">█</span> Ustekinumab <span style="color: yellow;">█</span>
		Corticoides sistémicos Infliximab Ciclosporina Upadacitinib Ustekinumab Vedolizumab	<span style="color: yellow;">█</span> 5 ASA oral <span style="color: green;">█</span> Azatioprina <span style="color: yellow;">█</span> Infliximab <span style="color: green;">█</span> Upadacitinib <span style="color: green;">█</span> Ustekinumab <span style="color: green;">█</span> Vedolizumab <span style="color: yellow;">█</span>

█ Recomendación fuerte a favor█ Recomendación débil a favor█ Recomendación en contra

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

Recomendación débil, a favor.

En un MA de dos ECA se observó que esta estrategia era significativamente más eficaz que el placebo para inducir la remisión (RR: 1,99; IC95%: 1,51-2,64), aunque la incidencia de EA también fue significativamente mayor (RR: 4,89; IC95%: 1,98-12,07)<sup>67</sup>.

**8. NO SE SUGIERE** el uso de inmunomoduladores tiopurínicos para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave

Recomendación débil, en contra.

La evidencia disponible sobre el uso de inmunomoduladores tiopurínicos es objeto de debate. Los ECA disponibles fueron incluidos en un MA, en el que se identificaron sesgos de precisión, así como un estudio que debió interrumpirse anticipadamente debido a la falta de eficacia<sup>65</sup>.

**9. Se RECOMIENDA** el uso de infliximab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

El estudio ACCENT evaluó la eficacia de infliximab para la inducción de la remisión en estos pacientes, observando respuestas significativamente mayores en este criterio de valoración en comparación con el placebo, incluida una mayor probabilidad de interrumpir el uso de corticoides por períodos más prolongados<sup>68</sup>. Un reciente MA de ECA confirmó la eficacia significativamente superior de infliximab contra placebo para inducir la remisión clínica en estos pacientes (RR: 4,55; IC95%: 1,53-13,50)<sup>69</sup>. Las reacciones asociadas con la infusión del fármaco constituyen los EA más frecuentes tanto en los ECA como en el mundo real<sup>70,71</sup>.

**10. Se RECOMIENDA** el uso de adalimumab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

La eficacia del adalimumab para esta indicación se fundamenta en un MA de tres ECA, incluido el estudio pivotal CLASSIC I, de alta calidad. En este análisis, se informó una proporción significativamente mayor de pacientes que alcanzaron

la remisión clínica en comparación con el placebo. Además, en el mismo MA, se describió una menor incidencia de EA totales y graves en los grupos de intervención en comparación con las ramas placebo<sup>72</sup>.

**11. Se SUGIERE** el uso de certolizumab pegol para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación débil, a favor.

El certolizumab pegol es un anti-TNF cuya eficacia para inducir la remisión en pacientes con EC moderada a grave fue evaluada en un MA de cuatro ECA. Se informó un RR: 1,36 (IC95%: 1,11-1,66) frente a placebo a la semana 8 de tratamiento<sup>73</sup>. Sin embargo, uno de los estudios incluidos se caracterizó por un alto riesgo de sesgos de selección, reduciendo así la calidad de la evidencia<sup>74</sup>.

**12. Se RECOMIENDA** el uso de inmunomoduladores tiopurínicos en combinación con infliximab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

En el estudio SONIC, que incluyó 508 pacientes con EC moderada a grave sin tratamiento biológico o inmunomodulador previo, se demostró que la combinación de infliximab (0, 2 y 6 semanas, luego cada 8 semanas) y azatioprina se asoció con tasas significativamente mayores de remisión libre de corticoides, en comparación con las respectivas monoterapias<sup>70</sup>. La evidencia surgida de registros observacionales mostró resultados similares en la práctica clínica real<sup>75,76</sup>.

**13. Se RECOMIENDA** el uso de ustekinumab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

En pacientes con EC moderada o grave, ustekinumab se asocia con una tasa de inducción de la remisión significativamente mayor a la informada para el placebo, según los resultados de un MA de cuatro ECA, incluidos los estudios pivotales UNITI-1 y UNITI-2. Se demostró un RR de 0,91 (IC95%: 0,86-0,95); la administración de usteki-

numab no presentó diferencias con placebo en términos de la incidencia de EA totales y graves<sup>77</sup>.

14. Se RECOMIENDA el uso de vedolizumab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

Esta indicación se respalda en la evidencia de alta calidad obtenida a partir de un MA de cuatro ECA, incluido el estudio pivotal GEMINI-2, en el que se demostró la superioridad estadísticamente significativa de vedolizumab frente placebo para la inducción de la remisión clínica (RR: 1,61; IC95%: 1,20-2,17), con un perfil de seguridad comparable al placebo<sup>78</sup>. Además, la evidencia observacional, reunida en un MA de 46 estudios, muestra resultados similares en la vida real, en ausencia nuevas señales de seguridad<sup>79</sup>.

15. Se RECOMIENDA el uso de upadacitinib para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

Los ECA U-EXCEL y U-EXCEED demostraron la eficacia del upadacitinib para alcanzar la remisión clínica en comparación con placebo (49% vs. 29,1% y 38,9% vs. 21,1%, respectivamente). El perfil de EA fue similar al informado previamente con el uso de JAKi<sup>80</sup>. La evidencia reunida en el mundo real se asocia con resultados similares, incluso en pacientes con EC refractaria a otras estrategias terapéuticas<sup>81</sup>.

16. Se RECOMIENDA el uso de risankizumab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

En los estudios ADVANCE y MOTIVATE, se incluyeron pacientes con EC moderada a grave, quienes presentaban intolerancia o inadecuada respuesta a terapia convencional o al menos un biológico (ADVANCE), o a más de un biológico, (MOTIVATE). Las dosis de risankizumab utilizadas (600 y 1.200 mg) se asociaron con tasas de remisión clínica a las 12 semanas significativamente superiores a las observadas con el placebo. La incidencia de

EA fue similar para todas las ramas de ambos estudios<sup>82</sup>.

17. Se RECOMIENDA el uso de guselkumab para la inducción de la remisión en pacientes adultos con EC moderada a grave.

Recomendación fuerte, a favor.

Según los resultados de los ECA GALAXI 2 y GALAXI 3, la administración de guselkumab en pacientes con EC moderada a grave, que presentaban intolerancia o respuesta inadecuada a otros agentes biológicos, mostró tasas significativamente superiores en comparación con placebo, con diferencias del 25,1% y 31,2% a las 12 semanas, respectivamente<sup>83</sup>.

### C. Mantenimiento de la remisión en EC

18. NO SE RECOMIENDA el uso de salicilatos orales para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, en contra.

No existe evidencia que respalde esta indicación para el mantenimiento de la remisión de la EC, según los resultados de un MA que incluyó datos de 11 ECA, algunos de ellos con riesgo de inconsistencias por el reducido tamaño de las muestras y el uso de dosis variables de tratamiento<sup>84</sup>.

19. NO SE RECOMIENDA el uso de budesonida para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, en contra.

Según la mejor evidencia disponible, este agente no es eficaz para el mantenimiento de la remisión en estos pacientes (RR: 0,98; IC95%: 0,91-1,07 en comparación con el placebo, según un MA de ocho ECA<sup>85</sup>.

20. NO SE RECOMIENDA el uso de corticoides orales sistémicos para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, en contra.

El uso de estos fármacos no se asocia con la prevención de la recaída de la EC luego de la remisión clínica, según la evidencia reunida a partir de un MA de tres ECA con un seguimiento de hasta 24 meses (RR: 0,82; IC95%: 0,47-1,43)<sup>86</sup>.

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

Asimismo, se reconocen los EA a corto (aumento de peso, alteraciones del sueño y del estado de ánimo, intolerancia a la glucosa) y a largo plazo (cataratas subcapsulares posteriores, osteoporosis, osteonecrosis femoral, miopatía, mayor susceptibilidad a infecciones, hipertensión arterial) que caracterizan al uso prolongado de estos fármacos<sup>87</sup>.

**21. NO SE RECOMIENDA** el uso de antibióticos para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, en contra.

Al igual que para la inducción, no fue posible demostrar eficacia clínica del uso de antibióticos (claritromicina, rifabutina, metronidazol, cotrimoxazol y clofazimina) para el mantenimiento de la remisión en los pacientes con EC, según los resultados de dos ECA que emplearon diferentes esquemas terapéuticos e intervalos de seguimiento<sup>88,89</sup>.

**22. Se SUGIERE** el uso de inmunomoduladores tiopurínicos para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

La evidencia de calidad moderada obtenida de un MA de seis ECA sugiere el uso de estos fármacos como estrategia para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC (RR: 1,19; IC95%: 1,05-1,34 frente a placebo)<sup>90</sup>. Según los datos observacionales, la efectividad en el mundo real de esta terapia de mantenimiento parece inferior que la descrita para la CU<sup>91</sup>.

**23. Se SUGIERE** el uso de metotrexato intramuscular/subcutáneo para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

Mientras que la terapia por vía oral no parece ser eficaz en el mantenimiento de la remisión, la administración intramuscular o subcutánea de metotrexato se asocia con mejores resultados en comparación con placebo, según un MA de cinco ECA. No obstante, este análisis presenta riesgo de sesgos debido a la baja cantidad de eventos y a una descripción inapropiada del cegamiento (RR: 1,67; IC95%: 1,05-2,67)<sup>92</sup>.

**24. Se RECOMIENDA** el uso de infliximab para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, a favor.

En el mencionado estudio ACCENT I, infliximab se asoció con una mayor probabilidad de mantener la remisión y evitar el uso de corticoides sistémicos durante el seguimiento a las 30 y 54 semanas<sup>68</sup>. La eficacia del tratamiento programado, en comparación con el uso episódico, fue confirmada en un subanálisis de dicho estudio clínico<sup>93</sup>.

**25. Se RECOMIENDA** el uso de adalimumab para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, a favor.

Los resultados de los estudios CHARM<sup>97</sup>, EXTEND<sup>94</sup> y CLASSIC II<sup>95</sup> han demostrado la eficacia de adalimumab para el mantenimiento de la remisión en estos pacientes (RR: 2,70; IC95%: 1,75-4,19), con un perfil de seguridad y tolerabilidad comparable al previamente descrito para este fármaco.

**26. Se SUGIERE** el uso de certolizumab pegol para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

Según los datos del estudio PRECISE-2, con un seguimiento limitado a 26 semanas, los pacientes con EC que alcanzaron la remisión con la administración de certolizumab pegol presentan una mayor probabilidad de mantenimiento de remisión y respuesta, en comparación con el uso de placebo<sup>96</sup>.

**27. Se RECOMIENDA** el uso de anti-TNF + un inmunomodulador tiopurínico o metotrexato para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC como terapia combinada.

Recomendación fuerte, a favor.

En el seguimiento durante 50 semanas de los pacientes del estudio SONIC, se observaron tendencias similares a las descritas previamente para la fase de inducción de la remisión, con un beneficio superior para el tratamiento combinado con infliximab y un inmunomodulador tiopurínico,

en comparación con las respectivas monoterapias. Las dosis de tiopurínicos empleadas en la terapia combinada fueron menores a las utilizadas como monoterapia<sup>70</sup>.

Además, en el estudio aleatorizado y prospectivo DIAMOND, se evaluó la eficacia del adalimumab como monoterapia o asociado con azatioprina en pacientes con EC que no habían recibido tratamiento con agentes biológicos o tiopurinas. Un total de 176 pacientes fueron aleatorizados al grupo de monoterapia (n= 85) o al grupo de combinación (n= 91). Mientras que el análisis de imputación de pacientes no respondedores informó una tasa de remisión comparable en la semana 26, la tasa de mejoría endoscópica fue significativamente mayor en el grupo de combinación (84,2% contra 63,8%; p = 0,019)<sup>97</sup>.

28. Se RECOMIENDA el uso de ustekinumab para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, a favor.

El tratamiento de mantenimiento con ustekinumab tras alcanzar la inducción de la remisión fue evaluado en el estudio CERTIFI, donde se confirmaron tasas de remisión clínica del 41,7% frente al 27,4% para placebo (p= 0,03) a las 22 semanas de seguimiento<sup>98</sup>. Estas tasas de mantenimiento de la remisión alcanzaron el 50,8% a las 56 semanas en el estudio IM-UNITI, con un perfil de seguridad similar a informado en dicho estudio<sup>99</sup>.

29. Se RECOMIENDA el uso de vedolizumab para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, a favor.

El vedolizumab es un agente eficaz para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC, según los resultados de un MA de tres ECA (RR: 1,52; IC95%: 1,24-1,87) con un perfil de seguridad comparable al de placebo<sup>78</sup>. Además, en estudios del mundo real, se han obtenido resultados que respaldan esta indicación<sup>100</sup>.

30. Se RECOMIENDA el uso de upadacitinib

para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, a favor.

Los participantes de los estudios U-EXCEL y U-EXCEED que alcanzaron respuesta clínica a la inducción con upadacitinib fueron aleatorizados para formar parte del estudio U-ENDURE, recibiendo 15 ó 30 mg del fármaco, o placebo, durante 52 semanas. La proporción de pacientes que mantuvieron la remisión fue significativamente mayor para ambas dosis de upadacitinib, en comparación con la rama de placebo (37,3% para la dosis de 15 mg, 47,6% para la dosis de 30 mg, 15,1% para el placebo). El perfil de seguridad y tolerabilidad fue similar al descrito para los estudios U-EXCEL y U-EXCEED<sup>80</sup>.

31. Se SUGIERE el uso de risankizumab para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

El estudio FORTIFY incluyó a los participantes de los estudios de inducción ADVANCE y MOTIVATE que habían alcanzado remisión clínica, quienes fueron aleatorizados nuevamente para un tratamiento de mantenimiento con risankizumab. Las tasas de mantenimiento de la remisión fueron de 52% en la rama de terapia activa frente al 41% para placebo, con adecuada tolerabilidad y un perfil de seguridad similar en todas las ramas del estudio<sup>101</sup>. Además, se dispone de datos del mundo real del registro GETAID, que informan tasas de remisión clínica del 48% a las 52 semanas de tratamiento<sup>102</sup>. Faltan más estudios en el mundo real, para recomendación con mayor peso estadístico.

32. Se SUGIERE el uso de guselkumab para el mantenimiento de la remisión en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

Se dispone de datos de eficacia y seguridad a las 48 semanas de tratamiento con guselkumab del estudio GALAXI-1, que reportan tasas de mantenimiento de la remisión del 64%, 73% y 57% en pacientes que recibieron 100 mg tras la

inducción con 200 mg, 200 mg tras la inducción con 600 mg y 200 mg tras la inducción con 1.200 mg, respectivamente. No se identificaron nuevas alertas de seguridad<sup>103</sup>. Estamos a la espera de estudios del mundo real, para tener mayor evidencia de esta molécula. En la tabla 2, se realiza un resumen de todas las recomendaciones.

#### **D. Enfermedad perianal compleja**

El manejo de la enfermedad perianal compleja requiere un abordaje multidisciplinario que combine tratamiento médico y quirúrgico. Este enfoque debe considerar el uso de antibióticos en fases específicas del tratamiento, así como la evaluación conjunta entre gastroenterólogos, cirujanos colorrectales y otros especialistas según el caso. La integración de estrategias médicas y quirúrgicas es fundamental para el control de la sepsis, la resolución de abscesos y el tratamiento adecuado de las fistulas, con el objetivo de mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los pacientes. A continuación, se analiza el manejo médico.

33. No es posible establecer una recomendación basada en la evidencia para el uso de corticoides sistémicos para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC

La revisión de la evidencia disponible arroja datos escasos y de inadecuada calidad para establecer una recomendación formal acerca del uso de corticoides sistémicos con esta indicación en esta población.

34. No es posible establecer una recomendación basada en la evidencia para el uso de metotrexato como monoterapia para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

La revisión de la evidencia disponible no permitió encontrar datos para establecer una recomendación formal acerca de la monoterapia con metotrexato con esta indicación en esta población.

35. Se RECOMIENDA el uso de infliximab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

Recomendación fuerte, a favor.

Un MA de la mejor evidencia disponible determinó que infliximab es una estrategia eficaz tanto para la inducción (RR: 3,57; IC95%: 1,38-9,25) como para el mantenimiento (RR: 1,79; IC95%: 1,10-2,92) del cierre de las fistulas en la EC, sin un aumento significativo en el riesgo de EA.<sup>104,105</sup>

36. Se SUGIERE el uso de adalimumab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

En el subgrupo de pacientes con fistulas enterocutáneas y/o perianales que participaron del estudio CHARM, se informó que adalimumab fue eficaz en un seguimiento de hasta 56 semanas<sup>106</sup>. Sin embargo, no se dispone de evidencia de alta calidad sobre el seguimiento a más largo plazo para este subgrupo de pacientes con EC.

37. Se SUGIERE el uso de infliximab + un inmunomodulador tiopurínico para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

Existe evidencia proveniente de un estudio observacional, que muestra un efecto de gran magnitud (HR: 2,58; IC95%: 1,16-5,6) en la probabilidad de cierre de una primera fistula en pacientes con EC sin uso previo de inmunomoduladores, en comparación con la monoterapia con infliximab<sup>107</sup>. La combinación de ciprofloxacina y metronidazol en los pacientes que reciben este tratamiento es además útil para el control de las infecciones asociadas a la enfermedad perianal<sup>108</sup>.

38. Se SUGIERE el uso de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

Un análisis post hoc que combinó los datos de los participantes de los estudios CERTIFI y UNITI 1/2 con EC perianal al momento de su inclusión informó un efecto numéricamente significativo para la inducción de la remisión en estos pacientes (RR: 1,77; IC95%: 0,93-3,37), pero sin diferencias con placebo en la etapa de mantenimiento<sup>109</sup>. No obstante, un MA de 25 ensayos de la vida real se

informó una tasa de respuesta clínica de 53,9% a los 12 meses de tratamiento<sup>110</sup>.

39. Se SUGIERE el uso de vedolizumab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

PBP: Según el panel de expertos, el manejo con vedolizumab podría considerarse para esta indicación como tratamiento de tercera o cuarta línea, tras el fallo de los anti-TNF y otras terapias (JAKi, guselkumab).

Si bien los resultados parecen prometedores, la evidencia sobre eficacia de vedolizumab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en los pacientes con EC es limitada, debido a la heterogeneidad de los estudios disponibles y al reducido número de participantes en estos ensayos<sup>111</sup>.

40. Se SUGIERE el uso de upadacitinib para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

Recomendación débil, a favor.

PBP: Según el panel de expertos, el upadacitinib podría considerarse para esta indicación como tratamiento de segunda línea, tras el fallo de los anti-TNF.

En un análisis post hoc de los participantes de los estudios U-EXCEL y U-EXCEED que presentaban fístulas al inicio del tratamiento, la proporción de pacientes que recibieron upadacitinib y lograron la resolución de dichas complicaciones fue mayor en comparación con el placebo. La diferencia alcanzó niveles estadísticamente significativos para las fístulas perianales, aunque los resultados deben interpretarse con cautela debido al reducido número de pacientes evaluados<sup>112</sup>.

41. No es posible establecer una recomendación basada en la evidencia para el uso de risankizumab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

La revisión de la evidencia disponible al momento de la elaboración de este documento no permitió encontrar información de adecuada calidad para establecer una recomendación

formal acerca del uso de risankizumab con esta indicación en esta población.

42. No es posible establecer una recomendación basada en la evidencia para el uso de guselkumab para el tratamiento de la enfermedad perianal compleja en pacientes adultos con EC.

La revisión de la evidencia disponible al momento de la elaboración de este documento no permitió encontrar información de adecuada calidad para establecer una recomendación formal acerca del uso de guselkumab con esta indicación en esta población.

### **Situaciones especiales en EI**

1. El tratamiento de la EI durante el embarazo requiere un manejo individualizado. Los salicilatos, los corticoides, los anti-TNF, los anti-integrinas y el ustekinumab se consideran agentes de menor riesgo.

Recomendación débil, a favor.

Por motivos éticos, no se dispone de evidencia para el tratamiento de estas pacientes obtenidas de ECA. Dado el bajo riesgo de resultados adversos en el embarazo asociados con los mencionados fármacos para el tratamiento de la CU y la EC obtenida a partir de registros observacionales, las embarazadas podrían tratarse de acuerdo con las directrices actuales para pacientes no embarazadas. La elección del tratamiento debe ser individualizada, teniendo en cuenta el momento del embarazo y la gravedad de la enfermedad. De acuerdo con la información actual, los JAKi, el metotrexato y los moduladores del receptor de la esfingosina-1 fosfato no deben utilizarse durante el embarazo<sup>113,114</sup>.

2. El tratamiento de la EI en los adultos mayores de 65 años requiere un manejo individualizado, considerando comorbilidades, funcionalidad del paciente y posibles contraindicaciones específicas para cada tratamiento. Los salicilatos y los agentes biológicos se consideran eficaces y seguros.

Recomendación débil, a favor.

La evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de las terapias disponibles para la EC en estos pacientes procede en general de estudios

observacionales, series de casos o análisis post hoc<sup>115,116,117</sup>. Se requiere un abordaje personalizado que considere las objetivos y las prioridades de tratamiento a corto y a largo plazo<sup>118</sup>.

3. El tratamiento de la EII en pacientes con cáncer requiere un manejo individualizado. En aquellos con diagnóstico hace menos de 2 años, se sugiere evitar agentes inmunomoduladores

La evidencia disponible para el manejo de la EC en esta población es limitada. Sin embargo, se esperan que nuevos datos provenientes de los registros como SAPPHIRE o I-CARE contribuyan a fortalecer las recomendaciones clínicas. Especialmente en los pacientes con enfermedad maligna activa o reciente diagnosticada, la decisión terapéutica debe ser individualizada tomada en conjunto con el paciente y el oncólogo tratante<sup>119,120</sup>. La figura 2 resume las recomendaciones en situaciones especiales.

### Abreviaturas

- 5-ASA: mesalazina
- ACTECCU: Agrupación Chilena de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
- Anti-TNF: antagonista del factor de necrosis tumoral
- CU: colitis ulcerosa
- EA: evento adverso
- EC: enfermedad de Crohn
- ECA: estudio controlado y aleatorizado
- EII: enfermedad inflamatoria intestinal
- GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
- IC95%: intervalo de confianza del 95%
- IPAA: anastomosis ileal-pouch-anal
- JAKi: inhibidor de la quinasa Janus
- MA: meta-análisis
- OLE: open label extension (extensión a largo plazo de diseño abierto)
- OR: odds ratio
- RR: riesgo relativo
- RS: revisión sistemática

### Recomendaciones en situaciones especiales en EII.



#### Embarazo y lactancia

- 5-ASA (oral y tópica)
- Corticoides sistémicos
- Anti-TNF ( infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab
- Vedolizumab, Ustekinumab
- NO USAR anti JAK, metotrexato, moduladores de S1p.



#### Adultos mayores

- 5-ASA (oral y tópica)
- Anti-TNF ( infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab
- Vedolizumab, Ustekinumab
- Evaluar comorbilidades y funcionalidad. Individualizar dosis y monitorizar.
- Evitar uso de anti JAK, azatioprina.



#### Pacientes oncológicos

- Continuar con anti -TNF, vedolizumab, ustekinumab si ya se encontraba en tratamiento y según evaluación multidisciplinaria.
- Evitar uso de inmunomoduladores como tiopurinas o metotrexato.

Figura 2: Recomendaciones de terapias en situaciones especiales en EII.

## Referencias

1. Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2019; 48(4): S1: S265.
2. Lakatos L, Lakatos PL. Is the incidence and prevalence of inflammatory bowel diseases increasing in Eastern Europe? *Postgrad Med J*. 2006; 82(967): 332-337.
3. Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Health Reg Issues*. 2018; 17: 126-134.
4. Simian D. Inflammatory bowel disease: A descriptive study of 716 local Chilean patients. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(22): 5267.
5. Jaime F, Riutort MC, Alvarez-Lobos M, Hoyos-Bachiloglu R, Camargo Jr CA, Borzutzky A. Solar radiation is inversely associated with inflammatory bowel disease admissions. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(6-7): 730-737.
6. Straus SE, Glasziou P, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: How to practice and teach EBM. Fifth edition. Edinburgh London New York. Elsevier. 2019.
7. American Association of Family Physicians. Clinical Practice Guideline Manual. 2017. Disponible en: <https://www.aafp.org/family-physician/patient-care/clinical-recommendations/cpg-manual.html> [consultado el 2 de enero de 2025]
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4): 383-394.
9. Neumann I, Schünemann H (eds). The GRADE Working Group. The GRADE Book version 1.0 (updated September 2024). Disponible en: <https://book.gradepro.org> [consultado el 2 de enero de 2025]
10. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; (8): PAGINAS. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000543.pub5> [consultado el 2 de enero de 2025]
11. Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23(7): 841-855.
12. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92(10): 1867-1871.
13. Regueiro M, Loftus EV, Steinhart HA, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: Critical evaluation of therapeutic trials: *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12(10): 979-994.
14. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4): 590-599; quiz 600.
15. Manguso F, Bennato R, Lombardi G, Riccio E, Costantino G, Fries W. Efficacy and Safety of Oral Beclomethasone Dipropionate in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One*. 2016; 11(11): e0166455.
16. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(10): CD007698.
17. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Maté J, Gomollón F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(2): 126-137.
18. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(8): 699-710.
19. Jin Y. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(20): 6352.
20. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018; 53(9): 1048-1064.
21. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(2): 229-239.e5.
22. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(1): 19-37.
23. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011; 60(6): 780-787.
24. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142(2): 257-265.e3.
25. Azadbakht S, Seighali M, Azadbakht S, Azadbakht M. Effectiveness of adalimumab in severe ulcerative colitis: A systematic review and a meta-analysis. *Health Sci Rep*. 2024; 7(7): e2210.
26. Zacharias P, Damião AOMC, Moraes AC, Teixeira FV, Ludvig JC, Nones RB, et al. Adalimumab for ulcerative colitis: Results of a brazilian multicenter observational study. *Arq Gastroenterol*. 2017; 54(4): 321-327.
27. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146(1): 85-95.
28. Olivera P, Danese S, Pouillon L, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Effectiveness of golimumab in ulcerative colitis: A review of the real world evidence. *Dig Liver Dis*. 2019; 51(3): 327-334.

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

29. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019; 381(13): 1201-1214.
30. Honap S, Meade S, Ibraheim H, Irving PM, Jones MP, Samaan MA. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2022; 67(3): 1018-1035.
31. Parra RS, Chebli JMF, de Azevedo MFC, Chebli LA, Zabot GP, Cassol OS, et al. Effectiveness and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis: A Brazilian Multicentric Observational Study. *Crohns Colitis 360.* 2024; 6(2): otae023.
32. Loftus EV, et al. Risankizumab Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Efficacy and Safety in the Randomized Phase 3 INSPIRE Study. *Gastroenterol Hepatol.* 2023; 19(12 Suppl 9): 9-10.
33. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017; 376(18): 1723-1736.
34. Chaparro M, Carre A, Mesonero F, Rodríguez C, Barreiro-de Acosta M, Martínez-Cadilla J, et al. Tofacitinib in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence From the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis.* 2021; 15(1): 35-42.
35. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: Results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 2022; 399(10341): 2113-2128.
36. Friedberg S, Choi D, Hunold T, Choi NK, Garcia NM, Picker EA, et al. Upadacitinib Is Effective and Safe in Both Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Prospective Real-World Experience. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023; 21(7): 1913-1923.e2.
37. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): Two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *The Lancet.* 2023; 401(10383): 1159-1171.
38. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2016; 374(18): 1754-1762.
39. Suilik HA, Jaber F, Abuelazm M, Ramadan A, Elzeftawy MA, Elrosasy A, et al. Sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulators as an induction and maintenance therapy for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflamm Res.* 2024; 73(2): 183-198.
40. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: A systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2007; 5(1): 103-110.
41. Järnerot G, Hertterig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Gastroenterology.* 2005; 128(7): 1805-1811.
42. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: A systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005; 28(10): 607-614.
43. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43: 1-57.
44. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *The Lancet.* 2012; 380(9857): 1909-1915.
45. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, Arnott I, Clement C, Cohen D, et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): A mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1(1): 15-24.
46. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 8(8): CD000544.
47. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 11: CD004118.
48. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2016(5): CD000478.
49. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver.* 2016; 10(2): 262.
50. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johanns J, et al. Long-Term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohns Colitis 2018;* Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjy079/5039659> [consultado el 27 de diciembre de 2024]
51. Afif W, Arasaradham RP, Abreu MT, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 4 Years: Final Results of the UNIFI Long-Term Maintenance Study. *Am J Gastroenterol.* 2024; 119(5): 910-921.
52. Iborra M, Ferreiro-Iglesias R, María Dolores MA, Mesonero Cisnero F, Mínguez A, Porto-Silva S, et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in ulcerative colitis: results from a spanish open-label cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2024; 59(3): 260-268.
53. Harrington R, Harkins P, Conway R. Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Update on the Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib and Upadacitinib. *J Clin Med.* 2023; 12(20): 6690.
54. Vermeire S, Chiorean M, Panés J, Peyrin-Biroulet L, Zhang

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

- J, Sands BE, et al. Long-term Safety and Efficacy of Etriamod for Ulcerative Colitis: Results from the Open-label Extension of the OASIS Study. *J Crohns Colitis*. 2021; 15(6): 950-959.
55. Danese S, Panaccione R, Abreu MT, Rubin DT, Ghosh S, Dignass A, et al. Efficacy and Safety of Approximately 3 Years of Continuous Ozanimod in Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Interim Analysis of the True North Open-label Extension. *J Crohns Colitis*. 2024; 18(2): 264-274.
56. Campbell S, Travis S, Jewell D. Ciclosporin use in acute ulcerative colitis: A long-term experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 17(1): 79-84.
57. Rolny P, Sadik R. Longer term outcome of steroid refractory ulcerative colitis treated with intravenous cyclosporine without subsequent oral cyclosporine maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis*. 2002; 17(2): 67-69.
58. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: Outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(12): 2617-2625.
59. Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(4): 400-411.
60. Veyrad P, Pellet G, Laharie D, Nachury M, Juillerat P, Roblin X. Efficacy of Induction Therapy With Calcineurin Inhibitors in Combination With Ustekinumab for Acute Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2023; 21(5): 1354-1355.e2.
61. Sandborn WJ, Lawendy N, Danese S, Su C, Loftus EV, Hart A, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis: final analysis of OCTAVE Open, an open-label, long-term extension study with up to 7.0 years of treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022; 55(4): 464-478.
62. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7(7): CD008870.
63. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, Kaplan GG, Seow CH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(6): CD000296.
64. Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK, Nguyen TM, Jairath V, Feagan BG, Khanna R. Antibiotics for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2(2): CD012730.
65. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995; 123(2): 132-142.
66. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(8): CD003459.
67. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 2008(2): CD006792.
68. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2002; 359(9317): 1541-1549.
69. Gordon M, Sinopoulou V, Akobeng AK, Radford SJ, Eldragini MEAA, Darie AM, Moran GW. Infliximab for medical induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 11(11): CD012623.
70. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362(15): 1383-1395.
71. Miheller P, Lakatos PL, Horváth G, Molnár T, Szamosi T, Czeglédi Z, et al. Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's Disease in Central Europe-a Hungarian nationwide observational study. *BMC Gastroenterol*. 2009; 9: 66.
72. Abbass M, Ceppek J, Parker CE, Nguyen TM, MacDonald JK, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. Adalimumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 2019(11): CD012878.
73. Yamazaki H, So R, Matsuoka K, Kobayashi T, Shinzaki S, Matsuura M, Okabayashi S, Kataoka Y, Tsujimoto Y, Furukawa TA, Watanabe N. Certolizumab pegol for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 8(8): CD012893.
74. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 129(3): 807-818.
75. Targownik LE, Benchimol EI, Bernstein CN, Singh H, Tennakoon A, Zubietta AA, et al. Combined Biologic and Immunomodulatory Therapy is Superior to Monotherapy for Decreasing the Risk of Inflammatory Bowel Disease-Related Complications. *J Crohns Colitis*. 2020; 14(10): 1354-1363.
76. Luber RP, Dawson L, Munari S, Kariyawasam VC, Martin C, Gibson PR, et al. Thiopurines and their optimization during infliximab induction and maintenance: A retrospective study in Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(4): 990-998.
77. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11(11): CD007572.
78. Hui S, Sinopoulou V, Gordon M, Aali G, Krishna A, Ding NS, Boyapati RK. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 7(7): CD013611.
79. Macaluso FS, Ventimiglia M, Orlando A. Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Meta-analysis of Observational Studies. *J Crohns Colitis*. 2023; 17(8): 1217-1227.
80. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023; 388(21): 1966-1980.

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

81. Chugh R, Braga-Neto MB, Fredrick TW, Ramos GP, Terdiman J, El-Nachef N, et al. Multicentre Real-world Experience of Upadacitinib in the Treatment of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2023; 17(4): 504-512.
82. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: Results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *The Lancet.* 2022; 399(10340): 2015-2030.
83. Panaccione R, Danese S, Feagan BG, et al. Efficacy And Safety of Guselkumab Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results of the Galaxi 2 & 3 Phase 3 Studies. *Arthritis Rheumatol.* 2024; 76(Suppl 9): PAGINAS. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/efficacy-and-safety-of-guselkumab-therapy-in-patients-with-moderately-to-severely-active-crohns-disease-results-of-the-galaxi-2-3-phase-3-studies> [consultado el 27 de diciembre de 2024]
84. Akobeng AK, Zhang D, Cordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 9(9): CD003715
85. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, Kaplan GG, Benchimol EI. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(8): CD002913
86. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (4): CD000301
87. Quera R, Núñez P, Sicilia B, Flores L, Gomollón F. Corticosteroids in inflammatory bowel disease: Are they still a therapeutic option? *Gastroenterol Hepatol Engl Ed.* 2023; 46(9): 716-726.
88. Selby W, Pavli P, Crotty B, Florin T, Radford-Smith G, Gibson P, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2007; 132(7): 2313-2319.
89. Ambrose NS, Allan RN, Keighley MR, Burdon DW, Youngs D, Barnes P, et al. Antibiotic therapy for treatment in relapse of intestinal Crohn's disease. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum.* 1985; 28(2): 81-85.
90. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(10): CD000067
91. Stournas E, Qian W, Pappas A, Hong YY, Shawky R, UK IBD BioResource Investigators, et al. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: Long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource. *Gut.* 2021; 70(4): 677-686.
92. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 2014(8): CD006884
93. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004; 126(2): 402-413.
94. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel J, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease: Data From the EXTEND Trial. *Gastroenterology.* 2012; 142(5): 1102-1111.e2.
95. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial. *Gut.* 2007; 56(9): 1232-1239.
96. Schreiber S, Khalil-Kareemi M, Lawrence IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2007; 357(3): 239-250.
97. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 2016; 10(11): 1259-1266.
98. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2012; 367(16): 1519-1528.
99. Sandborn WJ, Sands B, Colombel JF, Gasink C, Patel R, Jacobstein D, et al. P343 Efficacy of ustekinumab in Crohn's disease at maintenance Week 56: IM-UNITI study. *J Crohns Colitis.* 2019; 13(Supplement\_1): S274-S274.
100. Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, Di Giuseppe R, Efken P, Mohl W, Hoffstadt M, et al. Real-World Effectiveness of Vedolizumab vs Anti-TNF in Biologic-naïve Crohn's Disease Patients: A 2-year Propensity-score-adjusted Analysis from the VEDOIBD-Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2024; 30(5): 746-756.
101. Ferrante M, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as maintenance therapy for moderately to severely active Crohn's disease: results from the multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 FORTIFY maintenance trial. *The Lancet.* 2022; 399(10340): 2031-2046.
102. Fumery M, Caron B, Hébuterne X, Altwegg R, Roblin X, Stefanescu C, et al. Long-term Outcome of Risankizumab in Crohn's Disease: A Real-world GETAID Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024; 22(12): 2451-2458.e1.
103. Danese S, Panaccione R, Feagan BG, Afzali A, Rubin DT, Sands BE, et al. Efficacy and safety of 48 weeks of guselkumab for patients with Crohn's disease: Maintenance results from the phase 2, randomised, double-blind GALAXI-1 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024; 9(2): 133-146.
104. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004; 350(9): 876-885.
105. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis.* 2020; 14(1): 4-22.

## ARTÍCULO ESPECIAL / SPECIAL ARTICLE

Guía de recomendaciones para el tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn... - P. Nuñez, et al.

106. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology*. 2007; 132(1): 52-65.
107. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billiouud V, Bretagne J, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(8): 975-981.e4.
108. Rutgeerts P. Review article: treatment of perianal fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20(Suppl 4): 106-110.
109. Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao LL, Johanns J, Colombel JF, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): S185.
110. Godoy Brewer GM, Salem G, Afzal MA, Limketkai BN, Haq Z, Tajamal M, et al. Ustekinumab is effective for perianal fistulising Crohn's disease: A real-world experience and systematic review with meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol*. 2021; 8(1): e000702.
111. Ayoub F, Odenwald M, Micic D, Dalal SR, Pekow J, Cohen RD, et al. Vedolizumab for perianal fistulizing Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. *Intest Res*. 2022; 20(2): 240-250.
112. Colombel JF, Lacerda AP, Irving PM, Panaccione R, Reinisch W, Rieder F, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib for Perianal Fistulizing Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of 3 Phase 3 Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024; S1542356524008607.
113. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Ze- linkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis*. 2023; 17(1): 1-27.
114. Nielsen OH, Cubatan JM, Juhl CB, Streett SE, Maxwell C. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20(1): 74-87.e3.
115. Lobatón T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(4): 441-51.
116. Desai A, Zator ZA, De Silva P, Nguyen DD, Korzenik J, Yajnik V, et al. Older Age Is Associated with Higher Rate of Discontinuation of Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Inflamm Bowel Dis. 2013; 19(2): 309-315.
117. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017; 34(2): 542-559.
118. Ananthakrishnan AN, Nguyen GC, Bernstein CN. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease in Elderly Patients: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021; 160(1): 445-451.
119. Gordon H, Biancone L, Fiorino G, Katsanos KH, Kopylov U, Al Sulais E, et al. ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohns Colitis*. 2023; 17(6): 827-854.
120. Conceição D, Saraiva MR, Rosa I, Claro I. Inflammatory Bowel Disease Treatment in Cancer Patients-A Comprehensive Review. *Cancers*. 2023; 15(12): 3130.