ISSN 0120-9957
ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

Suplemento 1 Volumen 32
2017

Revista Colombiana de Gastroenterología

· www.revistagastrocol.com ·
· www.gastrocol.com · www.scielo.org.co ·

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

A. C. G.
Asociación Colombiana de Gastroenterología
Fundada en 1947

Cochrane STI

RCG
Revista Colombiana de Gastroenterología Suplemento 1 Vol. 32 2017

ISSN 0120-9957 - ISSN 2500-7440 (En línea)
DOI: https://doi.org/10.22516/issn.2500-7440

RCG Revista Colombiana de Gastroenterología

Suplemento 1 - Volumen 32
2017

Director - Editor

JAIME ALVARADO BESTENE, MD.

Editores Fundadores

Paulo Emilio Archila, MD.

Germán Liévano, MD.

Comité Editorial

Everson Luiz de Almeida Artifon, MD, PhD. (Brasil)
Camilo Blanco, MD, MSc. (Colombia)
Raúl Cañadas Garrido, MD. (Colombia)
Guillermo de la Mora, MD, MSc. (México)
Javier Hernández, MD, MSc. (Colombia)
Luis Fernando Jaramillo, MD, MSc. (Colombia)
Luis Eduardo Linares, MD. (Colombia)
Jorge Iván Lizarazo, MD. (Colombia)
Fauze Maluf-Filho, MD, PhD. (Brasil)
Carolina Olano MD, MSc. (Uruguay)
Rolando José Ortega Quiróz, MD. (Colombia)
John Ospina Nieto, MD. (Colombia)
William Otero Regino, MD, MSc. (Colombia)
Alejandro Piscoya, MD, PhD. (Perú)
Eduardo Valdivieso, MD, MSc. (Colombia)
José Fernando Vera Ch., MD, MSc. (Colombia)

Comité Científico

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

Asistente Editorial

Olga Mejía Bustos

Traducción

Theodore Adrian Zuur

La Revista Colombiana de Gastroenterología está distribuida bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

Asociación Colombiana
de Gastroenterología
Fundada en 1947

Junta Directiva 2015 - 2017

Presidente
Luis Fernando Pineda Ovalle, MD. Bogotá
Primer Vicepresidente
Fabio Leonel Gil Parada, MD. Bogotá
Segundo Vicepresidente
Fabian Juliao Baños, MD. Medellín
Secretaria
Martha Cecilia Rosas Espitia, MD. Bogotá
Director Financiero
Mario Humberto Rey Tovar, MD. Bogotá
Vocal
Luis Carlos Sabbagh Sanvicente, MD. Bogotá
Vocal
Giovanni Alberto Fuentes Sánchez, MD. San Gil
Editor Temas Escogidos
Martin Alonso Gómez Zuleta, MD. Bogotá
Editor página Web
Adriana Pardo Jaramillo, MD. Bogotá

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Presidente
Raúl Antonio Cañadas Garrido, MD
Secretario
Reinaldo Andrés Rincón, MD

Asociación Colombiana de Hepatología

Presidente
Martín Alonso Garzón Olarte, MD
Secretario
Fernando Peñaloza Cruz, MD

Asociación Colombiana de Coloproctología

Presidente
Javier Carrera Siachoque, MD.
Secretario
Nairo J. Senejoa Núñez, MD.

REVISTA COLOMBIANA DE GASTROENTEROLOGÍA
Publicación Oficial de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con la colaboración de las
Asociaciones Colombianas de Endoscopia Digestiva, Coloproctología y Hepatología · ISSN 0120-9957
Carrera 19c No.86 - 14, of. 203, Tel.: (571) 616 8315 / 5300422 / 5300423 / 6169950 / 6160345 Fax: (571) 616 2376.
Correo electrónico: revistagastro@cable.net.co Bogotá, D.C., Colombia.

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

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

Precio de la subscripción: $80.000.oo - Precio del ejemplar: $20.000.oo

DISTRIBUNA Editorial
www.libreriamedica.com

Coordinación editorial:
Grupo Distribuna
Carrera 9 B n.° 117 A - 05. Tel.: (571) 213-2379 • 215-8335 • 620-2294
Bogotá, Colombia
Impresión: Gente Nueva.
Diagramación: Marcela Torres Caballero

www.libreriamedica.com

Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta
Asociación Colombiana de Gastroenterología
Grupo Cochrane Universidad Nacional de Colombia

Investigador principal – Líder de la Guía

Fabián Juliao B

Médico Internista, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Coordinador Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Universidad de Antioquia, Medellín.

Coordinador epidemiológico

Carlos Fernando Grillo A.

Médico Cirujano, Especialista en Obstetricia y Ginecología, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.

Equipo temático

Luis F Pineda.

Médico cirujano, Especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Centro de enfermedades digestivas, GUT médica. Presidente de la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

William Otero R.

Médico cirujano, Especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Profesor Titular Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia. Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología.

Maria Teresa Galiano de S. CC.

Medica cirujana, Especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Unidad de Gastroenterología SERVIMED S.A.S y Clínica de Marly. Miembro de la Asociación Colombiana de Gastroenterología, Bogotá.

Rafael García Duperly.

Médico Cirujano. Cirujano Coloproctólogo. Asociación Colombiana de coloproctología, Bogotá.

Equipo epidemiológico

María Teresa Vallejo O.

Médica Cirujana, Magister en Epidemiología Clínica. Instituto de Investigaciones Clínicas Universidad Nacional de Colombia.

Marcela Torres A.

Química Farmaceuta, Magíster en Epidemiología Clínica, Doctorado en Salud Pública, Instituto de Investigaciones Clínicas Universidad Nacional de Colombia.

Equipo de búsqueda sistemática de la literatura

Grupo Cochrane STI.

Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

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

Guía de práctica clínica para el tratamiento de la Enfermedad de Crohn en población adulta 1
Objetivos 1
Población 1
Usuarios de la guía 1
Derechos de autor 1
Financiación de la guía de práctica clínica 1
Declaración de independencia editorial 1
Alcance 2
Aspectos clínicos centrales 2
Soporte para auditoria en la guía 2
Actualización de la guía 2
Nivel de evidencia y grado de recomendación 2
Grados de recomendación 2
Resumen de las recomendaciones 2
Pregunta 1 2
Pregunta 2 3
Pregunta 3 4
Pregunta 4 4
Pregunta 5 5
Pregunta 6 6
Pregunta 7 7
Glosario 8
Abreviaturas 9

Capítulo 1. Sección preliminar 10
Justificación y marco teórico 10
Capítulo 2. Metodología 13
Composición del grupo 13
Declaración de conflictos de interés 13
Definición de los alcances y objetivos de la guía de práctica clínica 13
Decisión sobre desarrollo o adaptación 13
Formulación de preguntas clínicas de la guía de práctica clínica 14
Identificación y graduación de los desenlaces de la guía de práctica clínica 14
Formulación de preguntas por consenso de expertos 15
Capítulo 3. Recomendaciones 16
Aspecto: pronóstico 16
Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores que permiten predecir recaídas en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn)? 16
Lista de recomendaciones 16
Resumen de la evidencia 16
De la evidencia a la recomendación 18
Aspecto: tratamiento 19
Pregunta 2. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para inducir remisión en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn? 19
Lista de recomendaciones 19
Resumen de la evidencia 19
De la evidencia a la recomendación 22
Pregunta 3. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para mantener en remisión a los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn? 23
Lista de recomendaciones 23
Resumen de la evidencia – generalidades 24
De la evidencia a la recomendación 26
Pregunta 4. ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de medicamentos biológicos para el tratamiento de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn moderada a severa? 26
Lista de recomendaciones 26
Resumen de la evidencia – generalidades 27
De la evidencia a la recomendación 30

Pregunta 5. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn perianal en pacientes mayores de 16 años? 31
Lista de recomendaciones 31
Resumen de la evidencia – generalidades 31
De la evidencia a la recomendación 34
Pregunta 6. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para el abordaje quirúrgico y endoscópico de los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn? 34
Lista de recomendaciones 34
Resumen de la evidencia – generalidades 35
De la evidencia a la recomendación 37
Pregunta 7. ¿Cuáles son las intervenciones más seguras y efectivas para prevenir recurrencia en los pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn posquirúrgico? 38
Lista de recomendaciones 38
Resumen de la evidencia – generalidades 38
De la evidencia a la recomendación 41
Valores y preferencias de los pacientes 42
Capítulo 4. Módulo de implementación 44
Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la GPC 44
Recomendaciones claves de la implementación 44
Identificación de barreras y facilitadores 45
Indicadores 45
Algoritmos 47
Anexo 1. Análisis de conflicto de intereses 49
Anexo 2. Preguntas desarrolladas en formato PICO 50
Anexo 3. Bitácoras de búsqueda 53
Anexo 4. Perfiles de evidencia 70
Referencias 138

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

OBJETIVOS

Esta Guía de Práctica Cínica se desarrolló con los siguientes objetivos:

1. Generar recomendaciones informadas en la evidencia para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Chron
2. Apoyar al tratamiento oportuno y seguro de los pacientes de enfermedad de Chron considerando las minimización de secuelas y la hospitalización
3. Apoyar a los tomadores de decisiones a formular políticas para el manejo adecuado de la enfermedad de Chron

POBLACIÓN

Grupos que se consideran

Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de Enfermedad de Crohn independiente del tiempo de evolución y estado clínico de la enfermedad sin importar régimen de aseguramiento.

Grupos que no se toman en consideración

1. Pacientes con Colitis Ulcerativa
2. Pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, no clasificable
3. Pacientes con manifestaciones extraintestinales de Enfermedad de Crohn
4. Pacientes con efectos secundarios y/o adversos del tratamiento para la Enfermedad de Crohn
5. Pacientes con Enfermedad de Crohn en gestación o lactancia
6. Pacientes con Colitis infecciosa

USUARIOS DE LA GUÍA

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

DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el Artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen a la Asociación Colombiana de Gastroenterología (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el Artículo 30 de la misma ley.

FINANCIACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

La entidad financiadora brindó acompañamiento durante la elaboración de la Guía garantizando con ello la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto colombiano. El trabajo científico de investigación así como la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento, fueron realizados de manera independiente por el GDG. La entidad financiadora no influyó en el contenido de la guía.

ALCANCE

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

Ámbito asistencial

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

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

ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES

Aspectos clínicos abordados por la guía

La GPC hará referencia al tratamiento médico quirúrgico de la Enfermedad de Crohn y a los factores de mal pronóstico en pacientes mayores de 16 años.

No se abordan los aspectos relacionados con el diagnóstico, o la rehabilitación de los pacientes con Enfermedad de Crohn debido a que por su extensión se consideran guías independientes que deben ser desarrolladas *de novo* (NICE, 2010).

SOPORTE PARA AUDITORIA EN LA GUÍA

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

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Las recomendaciones de esta Guía deben actualizarse en los próximos tres (3) años o previamente en caso de disponer de nuevas evidencias que modifiquen las recomendaciones aquí anotadas. Se espera que este proceso se lleve a cabo mediante la construcción de un panel de expertos que realice los cambios requeridos.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Nivel de evidencia

Calidad Global de la evidencia GRADE

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

GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Fuerza de la recomendación GRADE

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Punto de Buena Práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del Grupo Desarrollador de la Guía.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

Aspecto clínico: Pronóstico

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

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor Calidad de la evidencia: muy baja ⊕OOO		Se recomienda la medición de los niveles de Proteína C reactiva (PCR) y el uso de Velocidad de sedimentación globular para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn.
Débil en contra Calidad de la evidencia: muy baja ⊕OOO		No se sugiere la medición de ASCAs para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere la medición de los niveles de calprotectina fecal para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn
Punto de buena práctica		La periodicidad de la medición de calprotectinna fecal debe ser cada 3 a 6 meses.
Punto de buena práctica		El punto de corte para predecir recurrencia endoscópica varía entre 50 a 250 µg/g, acorde al tipo de ensayo utilizado. Se considera como valor predictor de recurrencia 100 µg/g en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico.
Punto de buena práctica		En los pacientes con enfermedad de Crohn que se encuentren en tratatamiento con Infliximab, se pueden medir los niveles séricos del medicamento para predecir remisión clínica y endoscópica.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere utilizar la resonancia nuclear magnética como prueba radiológica para predecir remisión profunda en pacientes con enferemdad de Crohn perianal fistulizante.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere implementar la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad de Crohn.

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

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se recomienda el uso de probióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa
Débil en contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		No se sugiere el uso de antibióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Débil en contra Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO		No se sugiere la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina como monoterapia para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO		Se recomienda adicionar azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn activa que van a recibir terapia biológica con infliximab para inducir remisión.
Débil en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se sugiere el uso de sulfasalazina ni de mesalazina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se recomienda el uso de metotrexate para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se sugiere el uso de budesonida para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Punto de buena práctica		La indicación para budesonida es en pacientes con enfermedad de Crohn ileal o ileocecal leve a moderada.
Punto de buena práctica		La dosis inicial recomendada de budesonida es de 9 mg/día, a los 2 meses se disminuye a 6 mg/día, y en 2 meses se reduce a 3 mg/día, para luego suspender. La duración del tratamiento de inducción no debe ser mayor a 6 meses.
Punto de Buena práctica		Se deben monitorear los eventos adversos asociados al uso de esteroides sistémicos luego de 12 semanas de uso.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se recomienda el uso de esteroides sistémicos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Punto de buena práctica		Los esteroides sistémicos son tratamiento de primera elección en pacientes con enfermedad de Crohn ileocolónica severa, colónica activa o en enfermedad de Crohn con compromiso extenso de intestino delgado.
Punto de buena práctica		La dosis recomendada de prednisolona oral es 40 mg/día.
Punto de buena práctica		La respuesta con esteroides se debe evaluar luego de 2 a 4 semanas de tratamiento. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar el tratamiento.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere como primera elección el uso de esteroides orales sistémicos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.

Recomendación	No.	Resumen
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de budesonida de liberación ileal, como primera alternativa para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn ileal o ileo-cecal de bajo riesgo.
Punto de buena práctica		En caso de no disponer de budesonida, se pueden usar corticoides sistémicos como prednisolona.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de transplante de células madre autólogo para el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a tratamiento médico.
Punto de buena práctica		El transplante de células madres debe hacerse en centros con experiencia.

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

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte en contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		No se recomienda el uso de mesalazina para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Débil a favor Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en quienes se logró inducir remisión con el uso de esteroides sistémicos.
Punto de buena práctica		La dosis recomendada de azatioprina es 2.0 a 2.5 mg/kg/día y de 6 mercaptopurina es 0.75 a 1.5 mg/kg/día.
Punto de buena práctica		Se puede realizar la medición de la actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) antes del inicio de tiopurinas; esto permite identificar pacientes que pueden desarrollar inmunosupresión severa con el uso de estos medicamentos.
Débil en contra Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO		No se sugiere el uso de budesonida para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso metotrexate para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en pacientes que logran la remisión con esteroides.
Punto de buena práctica		Los pacientes con enfermedad de Crohn dependientes de esteroides deben ser tratados inicialmente con tiopurinas o metotrexate como “ahorradores” de esteroides.
Punto de buena práctica		Se debe considerar el uso de metotrexate en vez de tiopurinas, en pacientes jóvenes hombres < 35 años, por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo que en sujetos intolerantes o que presenten efectos adversos a tiopurinas.
Punto de buena práctica		La dosis recomendada de mantenimento de Metotrexate es 25 mg/semana vía intramuscular.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se recomienda el uso de nutrición elemental para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Fuerte en Contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		No se recomienda el uso de probióticos para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se recomienda el uso de esteroides sistémicos para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta 4: ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para mantener en remisión a los pacientes mayores de 16 años con Enfermedad de Crohn posquirúrgico?

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

Recomendación	No.	Resumen
Punto de buena práctica		Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser evaluados en 12-14 semanas luego del inicio de la inducción con terapia biológica para determinar respuesta y determinar la necesidad de modificar el tratamiento.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se sugiere el uso de medicamentos anti-TNFs (Infliximab o adalimumab) para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal.
Punto de buena práctica.		La eficacia del Anti TNF podria incrementarse cuando se administra en conjunto con ciprofloxacina o con tiopurinas.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de ustekinumab para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa que hayan presentado falla terapéutica a anti-FNT.
Punto de buena práctica		La dosis inicial recomendada de inducción de ustekinumab es 260 mg intravenosos (hasta 55 Kg de peso), 390 mg (entre 56 a 85 Kg) y 520 mg (Mayor de 85 Kg). Para tratamiento de mantenimiento se recomienda continuar 90 mg subcutáneo cada 8 semanas.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere la vigilancia clínica de infecciones oportunistas en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciban terapia biológica.
Punto de buena practica		Se debe contraindicar el uso de tratamiento con anti FNT en los pacientes con sepsis activa.
Punto de buena practica		Previo al inicio de terapia biológica se debe indagar la presencia de síntomas respiratorios y se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina dado el riesgo de reactivación de tuberculosis latente.
Punto de buena practica		Previo al inicio de terapia biológica se debe solicitar serología para hepatitis B, C y prueba de VIH.
Punto de buena practica		Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser vacunados contra influenza, neumococo, hepatitis B, varicela (al menos 3 semanas antes del inicio del inmunosupresor) y virus del papiloma humano (previo al inicio de medicamentos inmunosupresores esteroides, tiopurinas y anti FNT-α).
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere utilizar un segundo anti-TNF cuando no hay respuesta primaria, o posterior a pérdida secundaria de respuesta a un primer anti-TNF.
Punto de buena practica		Se debe individualizar el cambio de tratamiento de acuerdo con los resultados de los niveles séricos y de anticuerpos contra el medicamento anti-FNT. Pacientes con niveles adecuados de anti-FNT y con anticuerpos (+) deben tratarse con otro tipo de anti-TNF u otra clase de biológico. Sujetos con niveles subterapeúticos de anti-FNT y anticuerpos (-), debe acortarse el intervalo o incrementarse la dosis del anti-FNT.
Debil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de biosimilar de infliximab para inducir y mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Punto de buena práctica		Los pacientes que responden a infliximab innovador pueden continuar el tratamiento con biosimilar si vienen respondiendo al anterior.
Punto de buena práctica		No se debe realizar intercabiambio entre las dos moléculas en caso de falla terapéutica inicial con cualquiera de ellos.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda el uso de infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda el uso de azatioprina, metotrexate, infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn.

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

Recomendación	No.	Resumen
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se sugiere manejo con ciprofloxacina como terapia adjunta a manejo quirúrgico o inmunosupresor para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con fístulas perianales.
Punto de buena práctica		El uso de antibioticos en conjunto con la cirugia y la terapia biologica es recomendable para intentar el cierre de las fistulas perianales. Debe realizarse resonancia nuclear magnágnética de pelvis o endosonográfia rectal previo al drenaje.

Recomendación	No.	Resumen
Punto de buena práctica		Los pacientes con fístulas perianales simples sintomáticos, deben ser manejados con fistulotomía o colocación de seton, asociado a manejo con antibióticos (ciprofloxacina 500 mg c/12 hs y/o metronidazol 500 mg c/8 hs por 6-8 semanas).
Punto de buena práctica		Se deben clasificar las fístulas perianales en: Simples: superficiales o bajas interesfintéricas o bajas transesfintéricas, con un solo orificio externo Complejas: altas interesfintéricas, altas transesfintéricas o supraesfintéricas, recto-vaginales, con absceso perianal, actividad inflamatoria en mucosa rectal o estenosis ano-rectal.
Punto de buena práctica		Debe realizarse Resonancia nuclear magnágnética de pelvis o endosonográfia rectal ante sospecha de enfermedad de Crohn perianal para diagnóstico y seguimiento.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de infliximab para el mantenimiento de remisión de fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn.
Punto de buena práctica		Se debe iniciar infliximab siempre en terapia combinada con tiopurinas, a no ser que esta última este contraindicada.
Punto de buena práctica		Se debe adicionar ciprofloxacina 500 mg c/12 hs por 12 semanas a la terapia anti-TNF para mejorar resultados a corto plazo en pacientes con fístulas perianales complejas.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda terapia combinada, anti-TNF más colocación de seton, en el tratamiento de enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja, para incrementar el cierre completo de la fístula.
Punto de buena práctica		En fístulas complejas, drenaje quirúrgico de abscesos debe ser realizado antes de iniciar tratamiento médico con anti-TNFs.
Punto de buena práctica		Se debe retirar el seton de drenaje una vez se controle la infección, para permitir el cierre de la fístula perianal.
Punto de buena práctica		Los pacientes con enfermedad de Crohn perianal requieren de manejo multidisciplinario con coloproctología.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de tacrólimus para el tratamiento de enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes refractarios a tratamiento con anti-TNF y antibióticos.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se recomienda el uso de pegantes de fibrina en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el abordaje transrectal o transvaginal para el cierre de las fístulas rectovaginales en las pacientes con enfermedad de Crohn
Punto de buena práctica		Se debe escoger el abordaje transrectal como primera alternativa para el cierre de las fístulas rectovaginales.
Punto de buena práctica		No debe haber actividad endoscópica en el recto duante al menos dos años, antes de considerar realizar cierre quirúrgico de la fístula.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere la derivación fecal como terapia de rescate en los pacientes con enfermedad de Crohn perianal con falla al manejo convencional médico quirúrgico.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere la aplicación de células madre local para el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria a tratamiento médico.

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

Recomendación	No.	Resumen
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere no contraindicar el procedimiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciben terapia biológica.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere continuar la azatioprina previo al procedimiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Crohn.
Punto de buena práctica		Si el procedimiento es diferible, se debe realizar la intervención quirúrgica antes del inicio de la siguiente dosis de terapia biológica.
Punto de buena práctica		Se debe vigilar la posibilidad de infecciones en el periodo postoperatorio.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el tratamiento quirúrgico en pacientes con abscesos intra-abdominales asociados a enfermedad de Crohn, solo en caso de no respuesta a tratamiento médico y/o radiológico inicial.
Punto de buena práctica		Los abscesos menores a 3 cm deben recibir solo tratamiento antibiótico, los pacientes con abscesos mayores a 3 cm requieren adicionalmente, drenaje radiológico percutáneo.
Punto de buena práctica		En caso de no respuesta al tratamiento, o los abscesos que no puedan ser drenados percutáneamente (tabicados o de difícil acceso), se debe realizar tratamiento quirúrgico

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda el uso de la dilatación neumática endoscópica con balón en pacientes con estenosis asociadas a enfermedad de Crohn
Punto de buena práctica		Se consideran como indicaciones de dilatación neumática endoscópica: Longitud de la estenosis menor a 4 cm Presencia de estenosis en ileon terminal o en la anastomosis ileocólica Estenosis únicas
Punto de buena práctica		La presencia de fístulas o abscesos en el área de la estenosis representa una contraindicación para la dilatación endoscópica.
Punto de buena práctica		Se debe intentar determinar por imágenes diagnósticas si el componente de la estenosis es fibrótico o inflamatorio.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda realizar la estricturoplastia en pacientes con enfermedad de Crohn estenosante de intestino delgado.
Punto de buena práctica		La estricturoplastia es altamente recomendable en pacientes con estenosis múltiples, menores de 10 cms, para evitar las resecciones extensas del intestino delgado y disminuir el riesgo de síndrome de intestino corto. Esta debe ser realizada por especialistas con experiencia en este tipo de patología.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere la laparoscopia o la cirugía abierta para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con enferemedad de Crohn. La selección de la técnica será de acuerdo con la experiencia local.
Punto de buena práctica		Siempre que sea factible, se debe preferir la cirugía mínimamente invasiva por menor riesgo de adherencias y mejores resultados estéticos.
Punto de buena práctica		La cirugía mínimamente invasiva debe realizarse en centros con experiencia, con un volumen adecuado de pacientes.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda la realización de anastomosis laterolaterales en los pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección quirúrgica.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere la resección segmentaria en pacientes con enfermedad de Crohn localizada del colon (< 30 cms).

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

Recomendación	No.	Resumen
Fuerte en Contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		No se recomienda el uso de probióticos para prevenir recurrencia de enfermedad de Crohn postquirúrgico.
Punto de buena práctica.		En todo paciente sometido a resección intestinal se debe identificar la presencia de factores de riesgo para recaída posquirúrgica, con el ánimo de implementar intervenciones farmacológicas preventivas. Se consideran factores de alto riesgo: Edad < 30 años, tabaquismo, > 2 cirugías por EC penetrante (B3). Son de bajo riesgo: Edad > 50 años, no fumadores, primera cirugía, estenosis corta < 10-20 cms, duración EC > 10 años.
Punto de buena práctica.		Se debe realizar ileocolonoscopia cada 6 a 12 meses después de la cirugía para identificar recaída endoscópica.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se sugiere el uso de antibióticos para prevenir recurrencia en enfermedad de Crohn postquirúrgico
Punto de buena práctica		El antibiótico que se debe utilizar es metronidazol a dosis de 15 a 20 mg/K por un tiempo de 3 meses. Cuando se use este medicamento se debe monitorear estrechamente la tolerancia y la aparición de eventos adversos, especialmente neuropatía periférica.
Punto de buena práctica		En pacientes con bajo riesgo, se recomienda un curso de 3 meses con metronidazol o hacer un monitoreo estrecho sin medicamento en casos de intolerancia o no aceptación por el paciente.
Punto de buena práctica		En todo paciente con enfermedad de Crohn que haya sido intervenido quirúrgicamente se debe evitar el consumo de tabaco.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se sugiere el uso de azatioprina o 6 mercaptopurina para prevenir recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgica.
Punto de buena práctica.		En pacientes de alto riesgo de recaída, las tiopurinas pueden usarse concomitantemente con anti-FNT, con o sin metronidazol durante los primeros 3 meses. Se debe monitorear la tolerancia al medicamento.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se sugiere el uso de 5-ASA para prevenir recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico

Recomendación	No.	Resumen
Punto de buena práctica		El uso de mesalazina debe considerarse solo en pacientes con bajo riesgo para recaída posquirúrgica o en aquellos que tengan contraindicación absoluta o relativa para tiopurinas o anti-TNF
Débil en contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		No se sugiere el uso de budesonida para prevenir recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO		Se sugiere el uso de anti-TNFs como terapia de primera línea para prevenir recurrencia endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn post quirúrgico de alto riesgo.
Punto de buena práctica		En pacientes con alto riesgo de recurrencia se recomienda iniciar tratamiento por 6 meses con Anti-TNF +/- tiopurina, si no hay contraindicación, asociado o no a terapia con metronidazol (3 meses).
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda el uso de medicamentos anti-TNFs para tratar recaída en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgica.
Puntos de buena práctica		En pacientes con recurrencia post-quirúrgica de bajo riesgo se recomienda el uso inicial de tioprurina +/- metronidazol (este por 3 meses), en caso de no respuesta se debe manejar con terapia anti-FNT.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda que a los pacientes con enfermedad de Crohn se les informe claramente sobre el manejo de la enfermedad y las opciones de manejo con sus riesgos y beneficios.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO		Se recomienda que se evalué la presencia de signos de depresión o pérdida de calidad de vida y si es necesario se remita a grupos de apoyo y a ayuda especializada.

GLOSARIO

Enfermedad activa: La enfermedad clínicamente se clasifica como leve, moderada y severa. La graduación de la misma se basa en el Índice de actividad de la EC (IAEC o "CDAI") (25). En la mayoría de los estudios clínicos se clasifica así: Leve: 150-220 puntos, Moderada: 220-450 puntos y severa: > 450 puntos.

Enfermedad dependiente de esteroides: 1) Pacientes incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo del equivalente a 10 mg/día de prednisona (budesonida 3 mg/día) dentro de los primeros 3 meses de recibir los esteroides, sin recurrencia de la enfermedad, o 2) Los pacientes que tienen recaída en los primeros 3 meses después de descontinuar los esteroides. 3) La duración total del tratamiento con esteroides no debe exceder 3 meses.

Enfermedad extendida*:* compromiso intestinal por EC > 100 cm, sin importar la localización. Incluye la suma de áreas inflamadas alternadas con áreas sin compromiso.

Enfermedad localizada*:* afectación intestinal de la EC menor de 30 cm.

Enfermedad refractaria a esteroides: pacientes con actividad de la enfermedad a pesar de la administración de prednisona de hasta 1 mg/kg/día durante un periodo de 4 semanas.

Recaída: exacerbación de síntomas en un paciente con EC que había estado en remisión clínica, ya sea espontáneamente o después del tratamiento médico; un incremento de setenta puntos en el IAEC. Se sugiere en la práctica clínica confirmar recaída con laboratorios, estudios endoscópicos o radiológicos (11).

Recaída temprana: exacerbación de síntomas en menos de 3 meses, en un paciente con EC en remisión clínica bajo tratamiento médico.

Recurrencia: Reaparición de lesiones endoscópicas después de someterse a una resección quirúrgica.

Recurrencia clínica: reaparición de síntomas después de una resección macroscòpica completa de la enfermedad, después de confirmar la recurrencia de lesiones. Es importante la confirmación de las lesiones ya que hay entidades que pueden simular los síntomas de la EC (mala-absorción de sales biliares, trastornos de la motilidad, sobrecrecimiento bacteriano, etc).

Recurrencia morfológica*:* Aparición de nuevas lesiones de EC después de resección macroscópica de la enfermedad, usualmente en el neo ileon terminal o en la anastomosis y suele ser detectado por endoscopia, radiología o cirugía. La recurrencia endoscópica se clasifica según el puntaje de Rutgeerts: 0: no hay lesiones evidentes. 1: menos de 5 lesiones aftosas. 2: más de 5 lesiones con mucosa normal entre lesiones. 3: ileítis aftosa difusa con mucosa inflamada. 4: inflamación ileal con nódulos, úlceras, estenosis

Remisión clínica: IAEC < 150 puntos. Se sugiere en la práctica clínica confirmar remisión clínica por parámetros objetivos con laboratorios (calprotectina fecal, PCR), estudios endoscópicos o radiológicos (11).

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

ABREVIATURAS

- **CU:** Colitis Ulcerativa
- **CDAI:** Crohn's Disease Activity Index
- **EII:** Enfermedad inflamatoria Intestinal
- **EC:** Enfermedad de Crohn
- **GDG:** Grupo Desarrollador de la Guía
- **IAEC:** Índice de actividad de enfermedad de Crohn
- **IC:** intervalo de confianza
- **HBI:** índice de Harvey Bradshow
- **OR:** *Odds Ratio*
- **RR:** Riesgo relativo

Capítulo 1. Sección preliminar

JUSTIFICACIÓN Y MARCO TEÓRICO

La enfermedad de Crohn (EC), junto con la colitis ulcerativa, representan la enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)(1, 2), las cuales son mediadas inmunológicamente e incurables en la actualidad (3). Aunque tradicionalmente se ha considerado que la EC, es una enfermedad autoinmune, no cumple los criterios de esas enfermedades (4) y por ello algunos consideran que en realidad es una enfermedad auto-inflamatoria (5, 6).

La EII afecta aproximadamente a 5 millones de personas en el mundo, entre ellos 1.4 millones en Estados Unidos y cerca de 3 millones de personas en Europa (7). En la actualidad se estima que en USA hay 781.000 pacientes con EC y 910.000 con CU (8). Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos en EII, encontró una prevalencia en CU de 4.9–505 por 100.000 en Europa, 37.5–248.6 por 100.000 en Norteamérica y 4.9-168.3 por 100.000 habitantes en Asia. La prevalencia de EC encontrada en Europa fue de 0.6-322 por 100.000, 16.7-318.5 por 100.000 en Norteamérica y 0.88-67.9 por 100.000 habitantes en Asia. Se demostró un incremento en la incidencia con el tiempo, en 75% de los estudios en EC y en 60% de los estudios de CU (9). En Colombia se ha encontrado que la EC es menos frecuente que la CU. Uno de los primeros estudios se publicó en 1991, con 108 casos de EII, 98 con CU y 10 con EC, diagnosticados entre 1968 y 1990 en Bogotá (Colombia), para una razón CU/EC de 9.8:1 (10). En 2010, un trabajo del Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín (Colombia) encontró que en 202 pacientes con EII diagnosticados entre 2001-2009, la EC representó el 15.8 %, la CU 80.7% y no clasificable en 3.5% (11). La razón de CU/EC en este estudio fue 5.1:1. Una actualización reciente en este mismo centro encontró en 649 pacientes con EII, 478 individuos con CU (73.7%), 159 pacientes EC (24.5%) y 12 con EII no clasificable (1.8%), una relación CU/EC de 3.0:1, con predominio de la EC en hombres (12). Estos datos muestran que cada vez se diagnostican más pacientes con EC en el contexto de la EII, semejando lo documentado en países desarrollados (8). Recientemente, se determinó la prevalencia de CU y EC en Colombia, a través de información obtenida de cubos de datos del Sistema Integral de Información de Protección Social (SISPRO) del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. La prevalencia en nuestro país en población adulta de CU es 51.77/100,000 (IC 95%, 50.77-52.78) y la de EC, 5.85/100,000 (IC 95%, 5.52–6.20) (13). Por su baja prevalencia cumple los criterios de una enfermedad huérfana, definida así cuando ocurre menos de un caso por 2000 persona (14). En Colombia se considera huérfana una enfermedad crónica, debilitante, que tiene menos o de un caso por 5000 personas, y en esa lista está la EC, no así la CU (15). Al igual que la CU, la EC tiene un origen multifactorial y aparece como consecuencia de la interacción compleja entre las características genéticas del huésped, factores medioambientales y la microbiota intestinal. El resultado final es una inflamación crónica incontrolada que resulta de una respuesta inmunológica anormal en el tracto gastrointestinal (3). Usualmente se manifiesta entre la segunda y cuarta década de la vida, con un pequeño pico adicional entre los 50 a 60 años (11). El diagnostico se basa en la evaluación simutánea de síntomas clínicos, alteraciones de imágenes endoscópicas o radiológicas, bioquímicas e histopatológicas (2). Las alteraciones histológicas aisladas no hacen el diagnóstico. Las recientes guías de ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) (16), han ratificado que no existe un "estándar de oro" para el diagnóstico de la EC No recomiendan el uso de

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

pruebas genéticas ni serológicas para el diagnóstico (16). Clínicamente, la EC, es una entidad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal, que afecta principalmente el colon e intestino delgado, aunque puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal desde la boca hasta el área perianal (1, 2, 16). Asì mismo puede afectar órganos extraintestinales, su curso clínico es variable con perìodos alternantes de actividad y remisión de los síntomas. La inflamación es segmentaria, asimétrica, y transmural, clínicamente es una entidad heterogénea, insidiosa y progresiva (2, 16, 17). Los síntomas más comunes son dolor abdominal, diarrea, sangrado gastrointestinal y pérdida de peso, dependiendo de la severidad, la localización y el comportamiento (2). El tabaquismo y antecedentes familiares de EII son factores de riesgo clásicamente conocidos (1, 2, 16, 17). Al examen físico se deben buscar signos de toxicidad sistémica, deshidratación, desnutrición, anemia y malabsorción, como también la presencia de dolor o masas en abdomen. Examinar la región perianal es mandatorio, debido a que hasta un tercio de los pacientes presentan compromiso perianal (2). Los hallazgos de laboratorios más frecuentemente encontrados son anemia, trombocitosis, hipoalbuminemia y elevación de proteína C reactiva (PCR), este último no se correlaciona bien con los hallazgos endoscópicos y en un tercio de pacientes nunca se incrementa (18). Los biomarcadores fecales como la calprotectina, se correlacionan con actividad inflamatoria por neutrófilos en el intestino, y están siendo utilizados como prueba de tamizaje, con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EII (19). Una concentración de calprotectina fecal menor de 40 **µg**/g, en pacientes con síntomas de síndrome de intestino irritable (SII), tienen una probabilidad de 1% de padecer EII (20). 60-70% de los pacientes con EC pueden tener niveles de anticuerpos antimicrobianos elevados, el más prevalente es el anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCAs); sin embargo, la baja sensibilidad y especificidad de estos anticuerpos es demasiado baja para diagnosticar EC (21). Los hallazgos endoscópicos en ileocolonoscopia son claves para el diagnóstico de EC. La presencia de múltiples aftas inflamatorias con compromiso segmentario, asociado a úlceras longitudinales y serpentiginosas son hallazgos típicos. Adicionalmente, la presencia de compromiso perianal, fístulas, ileitis y estenosis, soportan el diagnóstico de EC (2, 16, 17, 22). En caso de ileocolonoscopia negativa y sospecha clínica de EC, está indicada la realización de cápsula endoscópica de intestino delgado, en ausencia de síntomas obstructivos o estenosis conocida (22). Histológicamente el compromiso inflamatorio es crónico, focal, discontinuo y transmural (2, 17). El marcador histológico de EC es el granuloma epiteloide, pero se encuentra en solo 15% de las biopsias de mucosa, y en 70% de los especímenes quirúrgicos (23). Estudios imagenológicos como entero resonancia nuclear magnética (RNM) y entero tomografía axial computarizada (TAC), son de utilidad al diagnóstico de EC, para definir la extensión de la enfermedad y descartar complicaciones como estenosis y fístulas; adicionalmente, pueden ser útiles en el seguimiento para medir actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento (2, 24). Se prefiere la entero-RNM por menor exposición a radiación. Para el estudio de EC perianal fistulizante se recomienda el uso de RNM de pelvis (24).

Una vez establecido el diagnóstico, se deben fenotipificar los pacientes con EC según la clasificación de Montreal (25) (Tabla 1), para determinar la localización y el comportamiento clínico. La localización de la enfermedad tiende a ser estable, pero el comportamiento suele cambiar con el transcurso del tiempo (26). Una revisión sistemática basada en estudios poblacionales encontró que el riesgo de cirugía en EC fue 16.3%, 33.3% y 46.6% a 1, 5 y 10 años de seguimiento (27). Desafortunadamente, la cirugía no es curativa, 50% de los pacientes reportan recurrencia clínica, 80% recurrencia endoscópica y 30% requieren manejo quirúrgico adicional (28).

Tabla 1. Clasificación de Montreal – Enfermedad de Crohn (12).

	Montreal
Edad diagnóstico	A1: menor de 16 años A2: entre 17 y 40 años A3: mayor de 40 años
Localización	L1: ileal L2: colónico L3: ileocolónico L4: digestivo superior aislado
Comportamiendo	B1: no estenosante, ni penetrante B2: estenosante B3: penetrante P: enfermedad perianal

Adicionalmente, los pacientes con EC se estratifican según el riesgo de desarrollar complicaciones (29). Son alteraciones de mal pronóstico las siguientes (2, 29): localización ileal aislada o ileocolónica, compromiso digestivo superior severo o extenso de intestino delgado, lesiones perianales, compromiso rectal severo, úlceras profundas en colonoscopia, resecciones quirúrgicas intestinales previas, edad joven al diagnóstico (< 30 años) y sujetos fumadores.

La finalidad actual del tratamiento es inducir y mantener la remisión clínica y endoscópica, para evitar la progresión de la enfermedad (2, 16, 29, 30). En el pasado el objetivo era el control de síntomas, sin embargo, estos no se correlacionan con la actividad inflamatoria de los sitios comprometidos (2, 30, 31). La evidencia de esta falta de correlación, ha modificado los objetivos del tratamiento hacía la "remisión profunda", que incluye tanto la remisión clínica

como la cicatrización endoscópica (30). Cuando se logra la "remisión profunda" hay menor de recaídas, menos cirugías y menor daño intestinal (29-31). Teniendo en cuenta la que la remisión profunda es la meta, se han identificado los blancos terapéuticos para el tratamiento ("Treat to Target") (31).

Los medicamentos utilizados en el tratamiento e la EC, tiene como objetivo atenuar o disminuir la inflamatoria crónica anormal, actuando sobre las vías inmunológicas de la misma (2, 17, 30). Ninguno de los tratamientos disponibles cura la enfermedad. El arsenal terapéutico incluye 5 aminosalicilatos, esteroides sistémicos (prednisona, prednisolona) o tópicos (budesonida), inmunomoduladores (azatioprina, 6mercaptopurina, metotrexate), terapia biológica (anti TNF: *infliximab, adalimumab, certolizumab pegol*, anti integrinas: *natalizumab, vedolizumab,* Anti L12/23 p40: *ustekinumab*), probióticos, antibióticos (ciprofloxacina, metronidazol) y cirugía (31-34). La expiración de la patente de infliximab permitió la introducción de su biosimilar. Dada la complejidad de la entidad, es necesario un manejo por un equipo multidisciplinario, que además del gastroenterólogo, es fundamental un cirujano de colon y recto experto en la entidad (2, 16, 34), así como también nutricionistas y sicólogos entre otros.

En el estándar de cuidado hace parte la educación del paciente y sus familiares, la prohibición absoluta del tabaquismo y la vacunación de los pacientes (35-37). Una vez que el diagnostico se ha establecido, es fundamental descartar la existencia de enfermedades que puedan reaparecer o exacerbarse al iniciar un tratamiento inmunosupresor (esteroides, inmunomoduladores o terapia biológica) (38). Por lo anterior, es necesario realizar algunas pruebas dentro de las que se incluyen la prueba de tuberculina, radiografía de tórax, virus B: Antígeno de superficie, anticuerpos anti superficie, anti core total, anti hepatitis C, VIH, varicela zoster, virus de Epstein Barr. Una preocupación de la terapia biológica es el riesgo de infección, infección seria e infección oportunista (39). Una infección seria es la que requiere hospitalización o antibióticos intravenosos y una infección oportunista es la que se produce por debilitamiento del sistema inmune y no en personas inmunocompetentes (39). Ejemplos de esta son *Clostridium difficile,* micobacterias., cándida, citomegalovirus y varicela zoster (38). La actividad de la EC, *per se,* también aumenta el riesgo de infecciones, cuando es moderada-severa, el riesgo de enfermedad seria aumenta 2 veces. Por cada 100 puntos de actividad, el riesgo de infección seria aumenta 39% y las infecciones oportunistas 31% (39).

El tratamiento de EC involucra un esquema de inducción y posteriormente un régimen de mantenimiento (2, 16, 29, 34). La escogencia de la medicación depende de la severidad de la enfermedad, del uso de tratamiento previo y de la presencia de los factores de riesgo para desarrollar complicaciones (34). En la actualidad se cuenta con intervenciones farmacológicas y quirúrgicas para el manejo de la enfermedad; sin embargo y pese a la existencia de múltiples estudios aleatorizados, algunas de las situaciones clínicas relacionadas con la entidad continúan siendo respondidas mediante el juicio clínico y la opinión de expertos, lo que se ha visto reflejado en diferencias conceptuales para el tratamiento de estos pacientes. Por lo anterior, y tratándose de una enfermedad crónica que afecta en su mayoría a población joven con las consecuentes implicaciones sociales y económicas, es necesario desarrollar una guía de práctica clínica (GPC) nacional que reúna la mejor y más reciente evidencia disponible, con el ánimo de unificar criterios para el manejo acertado de la entidad, contando para ello con la participación de grupos multidisciplinarios. La amplia variedad de escenarios clínicos con circunstancias individuales y sociales tan diversas hace difícil el ejercicio médico en esta población de pacientes, lo cual es una de las justificaciones para elaborar esta guía, con el objetivo de disminuir la variabilidad injustificada de criterios para el tratamiento de los pacientes con EC. No obstante que los conceptos emitidos están basados en la mejor evidencia cientìfica publicada, esta guía da unas recomendaciones, que serán utilizadas de acuerdo al juicio clinico del médico tratante.

Capítulo 2. Metodología

Esta sección es una adaptación de la plantilla de la Organización Panamericana de la Salud que se encuentra en la "Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia" (OPS, 2017)

COMPOSICIÓN DEL GRUPO

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

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

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

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

DEFINICIÓN DE LOS ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Los alcances y objetivos de esta guía fueron definidos con la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con el propósito de servir de apoyo a los profesionales de la salud involucrados en el proceso de atención de los pacientes con enfermedad de Crohn y así brindar una atención médica homogénea, con calidad, equidad y eficiencia. Luego de la revisión de la literatura sobre el tema, el GDG redactó un documento considerando la heterogeneidad en la práctica clínica, la disponibilidad de nueva evidencia, la existencia de nuevas opciones terapéuticas, la inadecuada utilización de los recursos y los problemas de calidad en la práctica derivados de la atención en salud. También se definieron los temas abordados y no abordados, la población objeto de la Guía y los aspectos clínicos centrales.

DECISIÓN SOBRE DESARROLLO O ADAPTACIÓN

EL GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar todas las GPC nacionales e internacionales que abordaran el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn y que guardaran similitud con los alcances y objetivos propuestos para esta guía. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el Instrumento AGREE II (40) y cada documento fue calificado independientemente por dos evaluadores con el fin de obtener la calidad global de la guía. Luego del proceso de calificación y de acuerdo a los lineamientos propuestos por desarrolladores de guías internacionales, se evaluaron los niveles de discrepancia para cada guía, para así identificar los dominios que necesitaban ser revisados. Esta discrepancia fue evaluada usando el sistema de calificación propuesto por el grupo AGREE (40).

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

en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de novo de GPC (41).

La matriz de decisión considera los siguientes aspectos:

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

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

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El GDG, revisó los aspectos clínicos relevantes a ser incluidos y con base en ellos formularon preguntas básicas, las cuales fueron posteriormente reestructuradas en formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces). Las preguntas resultantes se encuentran en el anexo 2.

IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE LOS DESENLACES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Búsqueda para el desarrollo de *novo*

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

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

Calificación de la evidencia

La calificación de la evidencia se realizó de acuerdo al tipo de evidencia. Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR (42), ; además de esta lista, se evaluaron aspectos de contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica, las cuales fueron incorporadas a la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios utilizando la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (43).

Para la síntesis de la evidencia encontrada se construyeron perfiles de evidencia a través del portal www.guidlinedevelopment.org y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE, el cual califica la calidad de la evidencia en cuatro niveles (44).

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

Graduación de la fuerza de las recomendaciones

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

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

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a Favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Débil a Favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Débil en Contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en Contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

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

Buenas prácticas

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

INCORPORACIÓN DE COSTOS Y PREFERENCIAS DE PACIENTES

En la presente guía no se realizó evaluación de costo-efectividad. Se identificaron preferencias de los pacientes a través de una revisión sistemática de la literatura donde se evaluaron los valores y preferencias de tratamiento y percepción de la enfermedad de Chron las cuales ayudaron a apoyar las recomendaciones.

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

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS POR CONSENSO DE EXPERTOS

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

Capítulo 3. Recomendaciones

ASPECTO: PRONÓSTICO

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

Lista de recomendaciones

Fuerte a favor Calidad de la evidencia: muy baja ⊕OOO	Se recomienda la medición de los niveles de Proteína C reactiva (PCR) y el uso de Velocidad de sedimentación globular para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn.
Débil en contra Calidad de la evidencia: muy baja ⊕OOO	No se sugiere la medición de ASCAs para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere la medición de los niveles de calprotectina fecal para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn
Punto de buena práctica	La periodicidad de la medición de calprotectinna fecal debe ser cada 3 a 6 meses.
Punto de buena práctica	El punto de corte para predecir recurrencia endoscópica varía entre 50 a 250 µg/g, acorde al tipo de ensayo utilizado. Se considera como valor predictor de recurrencia 100 µg/g en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico.
Punto de buena práctica	En los pacientes con enfermedad de Crohn que se encuentren en tratatamiento con Infliximab, se pueden medir los niveles séricos del medicamento para predecir remisión clínica y endoscópica.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere utilizar la resonancia nuclear magnética como prueba radiológica para predecir remisión profunda en pacientes con enferemdad de Crohn perianal fistulizante.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere implementar la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad de Crohn.

Resumen de la evidencia

Proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación y ASCAS

Una revisión sistemática de la literatura (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la capacidad predictiva de la proteína C reactiva (PCR), la velocidad de eritrosedimentación y los anticuerpos ASCAS en pacientes con enfermedad de Crohn en periodo de remisión. El desenlace de interés fue el desarrollo de recaída, definida como el hallazgo de un puntaje CDAI mayor a 150 y el valor pronóstico fue expresado en razones de daño (HR) o riesgos relativos (RR)(45).

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

Proteina C reactiva: Un estudio de cohorte realizó un modelo de predicción de recaida basado en los parámetros biológicos de 101 participantes con enfermedad de Crohn fistulizante, inflamatoria o estenosante, intestinal o extra intestinal. Basados en este estudio se pudo establecer que, durante el primer año de seguimiento, el hallazgo de una

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

PCR mayor a 10mg/L incrementa de forma sustancial, la probabilidad de recaída (HR 1.5 IC 95% 1.1 a 1.9) durante próximos 92 días. El modelo fue ajustado por enfermedad fistulizante, presencia de colitis y el grado de estrés(46).

Un segundo estudio de cohorte evaluó en esta ocasión, el valor pronóstico de la PCR en 71 pacientes con enfermedad de Crohn ileal, ileocolónica o colónica, utilizando como punto de corte 20 mg/L. Este estudio documentó que la positividad en este marcador aumenta notoriamente el riesgo de recaida (RR 10.5 IC 95% de 2.3 a 48.1) durante las próximas 6 semanas (47). Finalmente, un tercer estudio analizó el rol de la PCR junto con otras pruebas serológicas como marcadores predictivos, en 53 pacientes con enfermedad de Crohn colónica. Al ajustar por los valores de calprotectina, género, hábito de fumar, extensión de la enfermedad y el consumo de azatioprina, los autores no encontraron diferencias significativas en el riesgo de recurrencia cuando el valor de la PCR superó los 9 mg/L (HR 9.1 IC 95% 0.5 a 53.3)(48).

Velocidad de eritrosedimentación (VSG): Un primer estudio de cohorte analizó el valor predictivo de diferentes pruebas biológicas en 101 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, inflamatoria o estenosante, intestinal o extra intestinal. Al análisis bivariado, no se encontró asociación entre los valores de VSG y el riesgo ulterior recaída (HR 1.3 IC 95% 1.0 a 1.7) (46). Por otra parte, un segundo estudio de cohorte con 71 participantes determinó la utilidad pronóstica de la VSG en pacientes con enfermedad de Crohn ileal, ileocolónica o colónica. Este estudio documentó que cuando la VSG superó los 15 mm, el riesgo de recaída se incrementó durante las próximas seis semanas (RR 6.1 IC 95% 1.9 a 18.9). Finalmente, este mismo estudio reportó, que los niveles altos de PCR (> 20mg/L) y VSG (>15mm) se asociaron de forma significativa a la reaparición de enfermedad activa en las próximas 6 semanas (RR 9.9 IC 95% 3.3 a 29.7)(47).

Anticuerpos anti Sacaromyces cerevisiae (ASCAS): Solo un estudio de cohorte determinó el papel de este marcador biológico como predictor de recaida en 101 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante, inflamatoria o estenosante, intestinal o extra intestinal. El análisis de este estudio falló en demostrar asociación entre la positividad de este marcador y el desarrolló ulterior de enfermedad activa (HR 1.2 IC 95% 0.54 a 2.5) (46).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Calprotectina fecal

Una revisión sistemática con metaanálisis (49) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la exactitud diagnostica de la calprotectina fecal para predecir recaida en pacientes con enfermedad de Crohn. El estandar de referencia fue la presencia de enfermedad activa, definida como CDAI mayor a 150 o índice Harvey-Bradshaw mayor a 4 y la exactitud diagnóstica fue reportada en valores de sensibilidad, especificidad, razones de verosimilitud positiva y negativa (LR+, LR-) y el área bajo la curva.

A partir de la información provista por los seis estudios incluidos, la revisión encontró que el hallazgo de un valor positivo en los niveles de calprotectina fecal (rango de positividad de 130 μg/g a 340 μg/g) predice aceptablemente el desarrollo de recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn (sensibilidad 75% IC95% de 64% a 84%, especificidad 71% IC95% de 64 al 76%, LR+ 2.37 IC95% 1.56 a 3.61, LR- 0.41 IC95% de 0.27 a 0.61), con un área bajo la curva (AUC) de 0.79 (IC95% 0.74 a 0.64). Desempeño de la prueba que fue bastante similar, cuando se trató de pacientes con enfermedad colónica (sensibilidad 76% IC95% de 59% a 88%, especificidad 77% IC95% de 69 al 83%, LR+ 3.26 IC 95% 1.89 a 5.25, LR- 0.34 IC95% de 0.19 a 0.60), con un AUC de 0.81 (IC95% de 0.76 a 0.86)(49).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Niveles séricos de infIximab

Una revisión sistemática con meta-análisis (50) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la utilidad pronóstica de los niveles séricos de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El desenlace primario fue la frecuencia de remisión clínica, en tanto que los desenlaces secundarios fueron la proporción de pacientes con remisión endoscópica y el requerimiento de colectomía. La revisión recuperó 22 estudios observacionales, de los cuales 11 fueron realizados de forma exclusiva en pacientes con enfermedad de Crohn, cuatro en pacientes con colitis ulcerativa y siete en participantes con enfermedad inflamatoria intestinal no especificada. Basados en los hallazgos de esta revisión sistemática se pudo documentar que, cuando a las 14 semanas los niveles de infliximab superan los 2 μg/ml, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan una mayor probabilidad de alcanzar remisión (RR 2.91 IC 95% de 1.79 a 4.73) y de lograr cicatrización de la mucosa intestinal (RR 3.04 IC95% 1.42 a 6.51). Finalmente, la presencia de valores indetectables de infliximab incrementó la probabilidad de requerir colectomía comparado frente a los pacientes con niveles detectables (RR 5.4 IC95% 3.10 a 9.30) (50).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Resonancia magnética nuclear para remisión profunda

Un estudio de cohorte prospectiva (51) evaluó la utilidad de la resonancia magnética nuclear para predecir remisión profunda en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal. Los desenlaces de interés fueron la presen-

cia de remisión y remisión profunda, la cual fue establecida mediante el índice de Van Assche que evalúa la complejidad de la fístula, su extensión, localización, la captación del medio de contraste, el compromiso de la mucosa rectal y la presencia de abscesos; esta evaluación fue realizada de forma independiente por dos radiólogos expertos en imágenes de tracto gastrointestinal, quienes estuvieron enmascarados al cuadro clínico de los pacientes.

La cohorte incluyó 49 pacientes que se encontraban recibiendo terapia anti-TNF concomitantemente con inmunosupresores para inducir o mantener remisión. Basados en este estudio se pudo establecer que los factores asociados con la presencia de remisión fueron la ausencia de compromiso rectal a la resonancia magnética (OR 4.7, IC95% 1.21 a 49.0) y la ausencia de cambio de anti-TNF (OR 7.7, IC95% no reportado, p<0.05). En cuanto a remisión profunda, se encontró que la ausencia de compromiso rectal a la resonancia, se asoció fuertemente con la carencia de úlceras en el canal anal (OR 4.6 IC95% 1.03 a 20.5) (51).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Cicatrización de la mucosa

Una revisión sistemática (30) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó el valor pronóstico de la cicatrización de la mucosa intestinal en la ocurrencia de desenlaces clínicos favorables en pacientes con enfermedad de Crohn. Los resultados considerados fueron la frecuencia de remisión clínica a largo plazo (CDAI menor a 150), la necesidad de tratamiento quirúrgico y la tasa de cicatrización de la mucosa a largo plazo.

La revisión recuperó 12 estudios observacionales realizados en participantes con enfermedad de Crohn estenosante o fistulizante, localizada en intestino delgado, ileocolónica, colónica o perianal. Basados en esta revisión se pudo documentar que, la presencia de mucosa sana incrementa la posibilidad de continuar en remisión clínica por al menos 50 semanas (OR 2.7 IC95% 1.82 a 3.99, 304 pacientes), independientemente al tipo de tratamiento proporcionado [terapia biológica (OR 2.89 IC95% 1.82 a 4.59) o terapia no biológica (OR 2.48 IC95% 1.26 a 4.89)]. Finalmente, la presencia de mucosa sana también se asoció con una mayor frecuencia de remisión endoscópica a largo plazo (OR 14.3 IC 95% 5.57 a 36.74), sin que esto se viera reflejado en una mayor o menor frecuencia de requerir intervención quirúrgica (OR 0.22 IC95% 0.86 a 5.69) (30).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

El panel expresó que los niveles de proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación global son de bajo costo y deben ser solicitadas de forma simultánea. La fuerza de la recomendación es fuerte porque las pruebas deben realizarse como parte del manejo adecuado de la enfermedad buscando los mejores desenlaces para los pacientes con Crohn.

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

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

ASPECTO: TRATAMIENTO

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

Lista de recomendaciones

Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se recomienda el uso de probióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa
Débil en contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	No se sugiere el uso de antibióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Débil en contra Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO	No se sugiere la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina como monoterapia para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO	Se recomienda adicionar azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn activa que van a recibir terapia biológica con infliximab para inducir remisión.
Débil en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se sugiere el uso de sulfasalazina ni de mesalazina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se recomienda el uso de metotrexate para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se sugiere el uso de budesonida para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Punto de buena práctica	La indicación para budesonida es en pacientes con enfermedad de Crohn ileal o ileocecal leve a moderada.
Punto de buena práctica	La dosis inicial recomendada de budesonida es de 9 mg/día, a los 2 meses se disminuye a 6 mg/día, y en 2 meses se reduce a 3 mg/día, para luego suspender. La duración del tratamiento de inducción no debe ser mayor a 6 meses.
Punto de Buena práctica	Se deben monitorear los eventos adversos asociados al uso de esteroides sistémicos luego de 12 semanas de uso.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se recomienda el uso de esteroides sistémicos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Punto de buena práctica	Los esteroides sistémicos son tratamiento de primera elección en pacientes con enfermedad de Crohn ileocolónica severa, colónica activa o en enfermedad de Crohn con compromiso extenso de intestino delgado.
Punto de buena práctica	La dosis recomendada de prednisolona oral es 40 mg/día.
Punto de buena práctica	La respuesta con esteroides se debe evaluar luego de 2 a 4 semanas de tratamiento. En caso de falla terapéutica, se debe definir la necesidad de modificar el tratamiento.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere como primera elección el uso de esteroides orales sistémicos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de budesonida de liberación ileal, como primera alternativa para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn ileal o ileo-cecal de bajo riesgo.
Punto de buena práctica	En caso de no disponer de budesonida, se pueden usar corticoides sistémicos como prednisolona.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de transplante de células madre autólogo para el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn refractarios a tratamiento médico.
Punto de buena práctica	El transplante de células madres debe hacerse en centros con experiencia.

Resumen de la evidencia

Probióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (52) (puntaje AMSTAR 8/11), evaluó la efectividad del uso de probióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Para este estudio el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron remisión clínica (definida como CDAI < 150 o menos de 100 puntos con respecto a valor basal) durante los 3 a 24 meses de seguimiento. Esta revisión recupero tres ensayos clínicos controlados que reclutaron 74 participantes. Basados en los hallazgos reportados, la administración de probióticos falló en incrementar la proporción de pacientes que alcanzaron remisión ya sea cuando se utilizaron en monoterapia (RR 0.89 IC 95% 0.70 a 1.13) o como adyuvante al tratamiento convencional (RR 0.89 IC 95% 0.70 a 1.13)(52).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕OOO

Antibióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura (53) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de antibióticos para inducir remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn activa. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores) y para esta revisión, el desenlace reportado fue la proporción de pacientes que lograron mejoría clínica o remisión (CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o

reducción >50% en el número de las fistulas por al menos cuatro semanas) durante el seguimiento.

La revisión recuperó tres ensayos clínicos aleatorios para un total de 222 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de antibióticos no incremento durante los 3 a 6 primeros meses, la frecuencia de participantes que experimentaron mejoría clínica o remisión (RR 1.15 IC 95% 0.56 a 2.36). Cuando se realizó un análisis de subgrupos acorde al tipo de medicamento utilizado, se pudo evidenciar que tanto la administración de ciprofloxacina, rifaximina y de 5-nitroimidazoles mostraron resultados similares (53).

Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO

Azatioprina o 6-Mercaptopurina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (54) (puntaje AMSTAR 10/11), evaluó la efectividad y la seguridad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Para este estudio el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron remisión o mejoría clínica (definidas como CDAI < 150 puntos o HBI < 3), la proporción de pacientes en los que fue posible disminuir la dosis de esteroides (evaluado con prednisona dosis < 10 mg/día), que experimentaron mejoría o cierre de la fístula (cura de la lesión o disminución de la descarga) y finalmente, la proporción de pacientes que presentaron eventos adversos serios o que abandonaron la terapia.

Nueve estudios evaluaron el efecto de esta intervención en comparación frente al placebo, para un total de 506 participantes. Basados en esta revisión se pudo documentar que los pacientes asignados a recibir azatioprina o 6-mercaptopurina, experimentaron una mayor frecuencia de mejoría clínica (RR 1.53 IC 95% 1.05 a 2.22) y menores dosis de esteroides (RR 1.34 IC 95% 1.02 a 1.77), sin que esto se viera reflejado en una mayor frecuencia de pacientes que alcanzaron criterios clínicos de remisión (RR 1.23 IC 95% 0.97 a 1.55) o que presentaron mejoría o cierre de la fistula (RR 2.00 IC 95% 0.67 a 5.93). No obstante, el uso azatioprina o 6-mercaptopurina, tampoco incremento el abandono de la terapia (RR 1.70 IC 95% 0.94 a 3.08) o la frecuencia de eventos adversos (RR 2.57 IC 95% 0.92 a 7.13) (54).

Un segundo análisis de esta revisión comparó la efectividad y la seguridad de la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina frente a cualquier otra intervención farmacológica para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Cuando se comparó frente al metotrexate, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina no incrementó el número de pacientes que presentaron remisión libre del uso de esteroides (RR 1.13 IC 95% 0.85 a 1.49; dos estudios con 143 participantes) o en la frecuencia de abandono de la terapia (RR 0.78 IC 95% 0.23 a 2.71; dos estudios con 85 participantes). Por otra parte, cuando el grupo control recibió 5-aminosalicilatos o sulfasalazina, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (remisión libre de esteroides RR 1.24 IC 95% 0.80 a 1.91 y abandono de la terapia RR 0.98 IC 95% 0.38 a 2.54; dos estudios con 156 pacientes) (54).

Ahora bien, cuando se comparó la administración de azatioprina frente al uso de infliximab (un estudio con 339 participantes), el uso de esta intervención se asoció con una menor frecuencia de participantes que alcanzaron remisión clínica (RR 0.66 IC 95% 0.51 a 0.87), remisión libre de esteroides (RR 0.68 IC 95% 0.51 a 0.90) o que presentaron mucosa de aspecto sano a la evaluación endoscópica (RR 0.55 IC 95% 0.33 a 0.94), sin que la frecuencia de eventos adversos fuese diferente entre los grupos (RR 1.47 IC 95% 0.96 a 2.23). Finalmente, cuando se comparó la terapia combinada con azatioprina más infliximab frente a la monoterapia con este medicamento biológico, el uso de la terapia combinada incrementó proporción de pacientes que lograron remisión clínica (RR 1.26 IC 95% 1.03 a 1.54), remisión libre del uso de esteroides (RR 1.23 IC 95% 1.02 a 1.47) o que presentaron mucosa de aspecto sano a la evaluación endoscópica (RR 1.50 IC 95% 1.02 a 2.19), sin incrementar la frecuencia de eventos adversos (RR 1.16 IC 95% 0.75 a 1.80) (54).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕OOO

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

Una revisión sistemática de la literatura (55) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de sulfasalazina para inducir remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada. Para esta revisión, el desenlace reportado fue la proporción de pacientes que lograron mejoría clínica o remisión (CDAI <150 o disminución en el índice VHI >25%), la frecuencia de eventos adversos serios y el retiro de la terapia debido por efectos indeseables.

La revisión recuperó tres ensayos clínicos controlados para un total de 289 participantes que compararon el uso de esta intervención frente al placebo. Con base en los estudios recuperados, se pudo documentar que la administración de sulfasalazina incrementó la frecuencia de remisión (RR 1.38 IC 95% 1.01 a 1.90) pero no de mejoría clínica (RR 1.52 IC 95% 0.95 a 2.43), sin incrementar la incidencia de eventos adversos serios (RR 0.35 IC 95% 0.01 a 8.38) o retiro de la terapia (RR 1.00 IC 95% 0.26 a 8.83). Un segundo análisis de esta revisión contrastó la efectividad y la seguridad de la administración de sulfasalazina frente a cualquier otra intervención farmacológica. Cuando se confrontó frente a la terapia con esteroides, el uso de sul-

fasalazina se asoció con una menor frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.43 IC 95% 0.22 a 0.82; dos estudios 159 participantes) a costa de una menor proporción de pacientes que lograron remisión RR 0.68 (0.51 a 0.91; dos estudios 260 pacientes). Los grupos no fueron diferentes entre sí, en la incidencia de abandono de la terapia (RR 0.72 IC 95% 0.33 a 1.59; dos estudios 260 pacientes)(55).

Por otra parte, cuando se comparó la monoterapia con 5-aminosalicilatos frente a la terapia combinada de sulfasalazina con esteroides, se evidenció que el uso de sulfasalazina en monoterapia, se asoció con una menor frecuencia de participantes que alcanzaron remisión clínica (RR 0.64 IC 95% 0.47 a 0.86; un estudio 110 pacientes) sin evidencia estadísticamente significativa en la tasa de retiro de la terapia (RR 0.52 IC 95% 0.05 a 5.55; un ensayo 110 participantes). Finalmente, esta revisión realizó un análisis de subgrupo acorde al tipo de 5-aminosalicilato. Cuando se comparó a la mesalazina con la sulfasalazina, no se encontraron diferencias entre los grupos en términos de efectividad (inducción de remisión RR 1.02 IC 95% 0.84 a 1.24) o seguridad (eventos adversos serios RR 0.35 IC 95% 0.11 a 1.09)(55).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Metotrexate para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Se recuperó una revisión sistemática (56) (AMSTAR 8/11) que evaluó la seguridad y la efectividad del uso de metotrexate para inducción de remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. La pesquisa recuperó tres estudios que reclutaron 226 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, los pacientes asignados al brazo de metotrexate no experimentaron una frecuencia mayor de remisión clínica (RR 1.02 IC 95% 0.60 a 1.73), pero sí de abandono de la terapia (RR 6.97 IC 95%1.61 a 30.10) (56).

Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○

Budesonida para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (57)(puntaje AMSTAR 10/11), evaluó la efectividad y la seguridad del uso de budesonida para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Para este estudio el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron remisión (definida como CDAI < 150 puntos), mejoría clínica (disminución en CDAI > 100 o total < 150 puntos) y la proporción de pacientes que abandonaron la terapia por eventos adversos serios. Tres estudios evaluaron el efecto de esta intervención en comparación frente al placebo, para un total de 379 participantes. Basados en esta revisión se pudo documentar que los pacientes asignados a recibir budesonida, experimentaron una mayor frecuencia de remisión (RR 1.93 IC 95% 1.37 a 2.73 a dosis de 9 mg y RR 2.25 IC 95% 1.35 a 3.76 cuando se trató de 15 miligramos) y de mejoría clínica (RR 1.46 IC 95% 1.03 a 2.07 a dosis de 9 mg y RR 2.34 IC 95% 0.83 a 6.63 cuando se trató de 15 mg), sin incrementar la proporción de pacientes que abandonaron la terapia (RR 1.14 IC 95% 0.46 a 2.79 a dosis de 9 mg y RR 1.55 IC 95% 0.45 a 5.34 para dosis de 15 mg).

Un segundo análisis de esta revisión comparó la efectividad y la seguridad de la administración de budesonida frente a cualquier otra intervención farmacológica para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Cuando se comparó frente al mesalazina, el uso de budesonida a dosis de 9 mg, incrementó el número de pacientes que presentaron remisión a las doce (RR 1.59 IC 95% 1.17 a 2.15; un estudio con 182 participantes) y 16 semanas de seguimiento (RR 1.79 IC 95% 1.28 a 2.50; un estudio con 182 participantes), sin incrementar la frecuencia de mejoría clínica (RR 1.18 IC 95% 0.99 a 1.42; dos estudios, 489 pacientes) o de abandono de la terapia (RR 0.43 IC 95% 0.18 a 1.03; dos estudios, 489 pacientes). Por otra parte, cuando el grupo control recibió esteroides tradicionales, los pacientes asignados al brazo de budesonida 9 mg, experimentaron una menor frecuencia de remisión a mediano (RR 0.85 IC 95% 0.75 a 0.97, para ocho semanas) pero no a largo plazo (RR 1.02 IC 95% 0.81, 1.30, para doce semanas). Finalmente, los pacientes que recibieron budesonida reportaron una menor proporción de eventos adversos (RR 0.64 IC 95% 0.54 a 0.76) sin que esto se viera reflejado en una mayor o menor frecuencia de abandono de la terapia (RR 0.57 IC 95% 0.18 a 1.84)(57).

Calidad de la evidencia baja ⊕⊕○○

Corticoides orales o intravenosos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Una revisión sistemática de la literatura (58) (puntaje AMSTAR 8/11), evaluó la efectividad y la seguridad del uso de los corticoides orales o intravenosos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Para este estudio el resultado evaluado fue la frecuencia de pacientes que lograron remisión (definida como CDAI < 150 puntos) y la proporción de pacientes que abandonaron la terapia por eventos adversos serios. Dos estudios evaluaron el efecto de esta intervención en comparación frente al placebo, para un total de 267 participantes. Basados en esta revisión se pudo documentar que los pacientes asignados a recibir corticoides experimentaron una mayor frecuencia de remisión (RR 1.99 IC 95% 1.51 a 2.64), sin incrementar la proporción de pacientes que abandonaron la terapia (RR 4.57 IC 95% 0.75 a 27.83). Por otra parte, un segundo análisis de esta revisión comparó la administración de este-

roides frente a 5-aminosalicilatos. Comparados frente a esta intervención, los corticoides también se asociaron con una mayor frecuencia de remisión (RR 1.65 IC 95% 1.33 a 2.03; dos estudios, 332 participantes) sin que esto se viera reflejado en una mayor frecuencia de abandono (RR 1.18 IC 95% 0.61 a 2.29; seis ensayos, 478 pacientes)(58).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

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

Una revisión sistemática con metaanálisis en red (59) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y la seguridad de diferentes estrategias para inducir remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn. Los participantes incluidos se caracterizaron por tener enfermedad activa (puntaje CDAI entre 150 a 400) localizada en íleon, colon, ciego o recto. Se excluyeron estudios que permitieron la administración de terapia combinada o participantes con enfermedad post quirúrgica. Las intervenciones evaluadas fueron la administración de mesalazina, sulfasalazina, corticoesteroides o budesonida y los desenlaces reportados fueron inducción de remisión (CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor) y el retiro de la terapia debido a eventos adversos (evaluado de acuerdo al criterio clínico).

La revisión recuperó 24 ensayos clínicos aleatorios. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de corticosteroides (OR 3.86; 95% CrI: 2.51 a 6.06), budesonida (OR 3.18; 95% CrI: 2.11 a 4.30, mayores a 6mg/día) o de mesalazina (OR 2.11; 95% CrI: 1.39 a 3.31, mayores a 2.4 g/d) en altas dosis, fueron significativamente superiores al placebo, cuando se trató de inducir remisión. Sin embargo, la terapia con sulfasalazina no demostró un claro beneficio cuando se confrontó frente al placebo (OR 1.56; 95% CrI: 0.83 a 2.88). Por su parte, cuando se trató de establecer que intervención podría constituir la mejor opción terapéutica, los corticoides ocuparon el primer lugar, seguido por budesonida a dosis > 6mg/día, mesalazina a dosis > 2.4 g/d y finalmente, con una probabilidad similar, budesonida a dosis bajas y la sulfasalazina(59).

Los esteroides y las altas dosis de budesonida, fueron significativamente superiores al uso de mesalazina, sulfasalazina o budesonida en dosis bajas. Los corticoesteroides fueron superiores al uso de dosis altas de mesalazina (OR 1.83 95% CrI: 1.16 a 2.88) pero con una efectividad similar cuando se comparó frente a la terapia con dosis altas de budesonida (OR 1.21 95% CrI: 0.84 a 1.76). Finalmente, cuando se trató de abandono de la terapia, todas las intervenciones mostraron una frecuencia similar al placebo: mesalazina baja (OR 1.74 95% CrI 0.33 a 8.99) y altas dosis (OR 1.07 95% CrI 0.36 a 3.43), sulfasalazina (OR 0.79 95% CrI 0.01 a 14.36), budesonida en bajas (OR 0.35 95% CrI 0.03 a 2.45) y en altas dosis (OR 0.94 95% CrI 0.36 a 2.81) y finalmente, corticoesteroides (OR 2.19 95% CrI 0.59 a 8.70). No obstante, los corticosteroides tuvieron un 93% y un 90% más de probabilidad de retiro por eventos adversos, cuando se compararon frente a la terapia con budesonida o con mesalazina en altas dosis (59).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕OOO

Terapia con células madre

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (60) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la eficacia y seguridad de la terapia con células madres en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Como intervenciones, los autores consideraron el uso de células madre mesenquimales provenientes de médula ósea, tejido adiposo o hematopoyéticas y como desenlaces, estimaron la eficacia clínica, definida como la respuesta o remisión clínica, la frecuencia de eventos adversos, remisión endoscópica y recurrencia clínica. La revisión recuperó 20 estudios prospectivos experimentales, con un total de 563 pacientes. La frecuencia global de resúesta clínica fue del 56% (IC95% 33% a 76%), la de remisión endoscópica fue del 15% (IC95% 0% a 50%), y la de recurrencia fue del 16% (16%, IC95% 4% a 34%). La frecuencia global de eventos adversos fue del 12% (IC95% 0.06 a 0.23).

Cuando se realizó análisis de subgrupos de acuerdo con la forma de administración, los pacientes que recibieron terapia sistémica tuvieron una frecuencia de respuesta del 66% (IC95% 39% a a 86%) y una remision clínica del 46% (IC95% 25% a 69%)(60).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

De la evidencia a la recomendación

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

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

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

Lista de recomendaciones

Fuerte en contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	No se recomienda el uso de mesalazina para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Débil a favor Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en quienes se logró inducir remisión con el uso de esteroides sistémicos.
Punto de buena práctica	La dosis recomendada de azatioprina es 2.0 a 2.5 mg/kg/día y de 6 mercaptopurina es 0.75 a 1.5 mg/kg/día.
Punto de buena práctica	Se puede realizar la medición de la actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) antes del inicio de tiopurinas; esto permite identificar pacientes que pueden desarrollar inmunosupresión severa con el uso de estos medicamentos.
Débil en contra Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO	No se sugiere el uso de budesonida para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso metotrexate para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn en pacientes que logran la remisión con esteroides.
Punto de buena práctica	Los pacientes con enfermedad de Crohn dependientes de esteroides deben ser tratados inicialmente con tiopurinas o metotrexate como “ahorradores” de esteroides.
Punto de buena práctica	Se debe considerar el uso de metotrexate en vez de tiopurinas, en pacientes jóvenes hombres < 35 años, por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo que en sujetos intolerantes o que presenten efectos adversos a tiopurinas.
Punto de buena práctica	La dosis recomendada de mantenimento de Metotrexate es 25 mg/semana vía intramuscular.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se recomienda el uso de nutrición elemental para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Fuerte en Contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	No se recomienda el uso de probióticos para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se recomienda el uso de esteroides sistémicos para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Resumen de la evidencia – generalidades

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

Una revisión sistemática de la literatura (61)(puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de 5-aminosalicilatos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para esta revisión, los desenlaces evaluados fueron la recurrencia clínica o endoscópica a los 12 o 24 meses seguimiento (definida como CDAI >150 o el incremento en más de 60 puntos o HBI >4) y la proporción de pacientes que experimentaron eventos adversos serios o que suspendieron la terapia a causa de este.

La revisión recuperó 11 ensayos clínicos aleatorios para un total de 2014 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de 5-aminosalicilatos no se asoció con una menor recurrencia clínica o endoscópica a mediano (RR 0.98 IC 95% 0.91 a 1.07 para los 12 meses) o a largo plazo (RR 0.99 IC 95% 0.80 a 1.23 para los 24 meses), al igual que tampoco incremento la frecuencia de eventos adversos serios (RR 1.43 IC 95% 0.24 a 8.44) o de suspensión de la terapia (RR 1.11 IC 95% 0.88 a 1.38)(61).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

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

Una revisión sistemática de la literatura (62) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. En esta ocasión, los desenlaces evaluados fueron la proporción de pacientes que permanecieron en remisión (evaluado con CDAI < 150), la disminución en la dosis de esteroides, la frecuencia de eventos adversos serios o de pacientes que abandonaron la terapia.

La revisión recuperó ocho ensayos clínicos controlados que compararon el uso de esta intervención frente al placebo, reclutando 532 participantes. Con base en la evidencia recuperada se pudo establecer que, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina incrementó la proporción de pacientes que continuaron en periodo de remisión (RR 1.25 IC 95% 1.11 a 1.42) a expensas de una mayor frecuencia de eventos adversos serios (RR 2.45 IC 95% 1.22 a 4.90) o de abandono de la terapia (RR 3.12 IC 95%1.59 a 6.09), sin modificar la proporción de pacientes en los que fue factible reducir la dosis de esteroide (RR 1.59 IC 95% 0.97 a 2.61)(62).

Un segundo análisis realizado al interior de esta revisión comparó en esta ocasión la administración de azatioprina o 6-mercaptopurina frente a la terapia con mesalazina o sulfasalazina. Cuando se comparó frente al uso de 5-aminosalicilatos, la terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina no se asoció con una mayor o menor frecuencia de pacientes que permanecieron en remisión (RR 1.09 IC 95% 0.88 a 1.34) o que experimentaron abandono de la terapia (RR 1.86 IC 95% 0.87 a 3.97) pero si con una mayor incidencia de eventos adversos serios (RR 9.37 IC 95% 1.84 a 47.72). Finalmente, el último estudio recuperado comparó la terapia combinada con azatioprina más infliximab frente a la monoterapia con este medicamento biológico. El uso de terapia combinada no fue superior a la hora de incrementar la proporción de pacientes que continuaron en remisión (RR 1.02 IC 95% 0.74 a 1.40). No obstante, tampoco aumento la frecuencia de eventos adversos serios (RR 2.42 IC 95% 0.10 a 56.46) o de abandono de la terapia RR 2.42 (0.10 a 56.46)(62).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕OOO

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

Una revisión sistemática de la literatura (63)(puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la seguridad y la efectividad de la administración de budesonida para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para este estudio, los desenlaces evaluados fueron la proporción de pacientes que continuaron en remisión (evaluado con CDAI < 150), el cambio en el puntaje CDAI con respecto a la línea de base, los días transcurrido al primer episodio de recaída y finalmente, la frecuencia de pacientes que abandonaron la terapia como consecuencia de un evento adverso.

La revisión recuperó cinco ensayos clínicos aleatorizados que compararon el uso de esta intervención frente al placebo, reclutando 420 pacientes. Con base en la evidencia recuperada se pudo establecer que, el uso de budesonida a dosis de 6 miligramos día, no incrementó la frecuencia de pacientes en remisión a mediano o a largo plazo (RR 1.15 IC 95% 0.95 a 1.39 y RR 1.13 IC 95% 0.94 a 1.35 para los 6 y 12 meses respectivamente), pero si disminuyó la actividad de la enfermedad a mediano y largo plazo (DM puntaje CDAI a los 6 meses -24.30 IC 95% -2.29 a -46.31 y puntaje CDAI a los 12 meses -23.49 IC 95% -0.32 a -46.65) y prolongó el tiempo al primer episodio de recaída (DM 59.93 días IC 95% 19.02 a 100.84 días), sin incrementar la frecuencia de abandono de la terapia (RR 1.08 IC 95% 0.60 a 1.95)(63).

Cuando se realizó análisis de subgrupos acorde a la dosis de budesonida, se observó que el aumento en la posología (6 versus 9 mg), no incremento la frecuencia de pacientes en periodo de remisión (RR 1.07 IC 95% 0.91 a 1.26) ni modificó los índices de actividad de la enfermedad (DM puntaje CDAI -18 IC 95% -41.06 a 5.06), pero tampoco incrementó la frecuencia de pacientes que abandonaron la terapia (RR 0.31 IC 95% 0.03 a 2.94). Finalmente, cuando se comparó la terapia con budesonida frente al uso de pred-

nisolona 40mg/día, no se encontraron diferencias entre los grupos en términos de la tasa de remisión a seis (RR 0.79 IC 95% 0.56 a 1.12) o a doce meses (RR 0.79 IC 95% 0.55 a 1.13) o en la frecuencia de eventos adversos (RR 8.62 IC 95% 0.48 a 155.52)(63).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática con metaanálisis (64) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad de la terapia con metotrexate para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para esta revisión, el desenlace analizado fue la proporción de pacientes que continuaron en remisión con un rango de seguimiento de 30 a 76 semanas (remisión definida como CDAI < 150). Siete ensayos clínicos controlados con un total de 306 participantes compararon la administración de esta terapia frente al uso de cualquier otra intervención. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de metotrexate incremento la tasa de pacientes que permanecieron en remisión (RR 1.57 IC 95% 1.10 a 2.23), sin que estos hallazgos fueran consistentes cuando se comparó frente al uso de 6-mercaptopurina (RR 1.36 IC 95% 0.92 a 2.00), 5-aminosalicilatos (RR 2.62 IC 95% 0.23 a 29.79) o a la terapia combinada con infliximab (RR 1.02 IC 95% 0.76 a 1.38)(64).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática de la literatura(65) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad de la nutrición elemental para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para este estudio, los desenlaces evaluados fueron mantenimiento de remisión (puntaje CDAI ≤ 150 solo o Rutgeerts < 2), recaída (puntaje CDAI ≥ 200 o que se incrementa en 100 puntos o puntaje IOIBD ≥ 2 o incremento en la dosis de esteroides), necesidad de intervención quirúrgica, retiro de esteroides y calidad de vida (evaluada con la escala Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ).

La revisión recuperó dos ensayos clínicos controlados para un total de 116 participantes. Cuando se comparó frente a no intervención, la nutrición elemental no modificó la proporción de pacientes que continuaron en remisión a corto (RR 1.21 IC 95% 0.92 a 1.58 a 6 meses), mediano (RR 1.37 IC 95% 0.86 a 2.17 a 12 meses) o largo plazo (RR 2.06 IC 95% 1.00 a 4.43 a 24 meses) o que requirieron intervención quirúrgica (RR 1.03 IC 95% 0.06 a 15.79). No obstante, el uso de esta intervención, si redujo la frecuencia de episodios de recaída durante el primer y segundo año (RR 0.57 IC 95% 0.38 a 0.84) e incrementó los índices de calidad de vida durante el primer año de seguimiento (DM puntaje 4.9 en la escala IBDQ IC 95% 6.3 a 16.1)(65).

Por otra parte, otro de los estudios recuperados en esta revisión comparo la efectividad del uso de la nutrición elemental frente a la terapia con 6-mercaptopurina. No se encontraron diferencias entre los grupos en términos de mantenimiento de remisión a corto (RR 1.05 IC 95% 0.83 a 1.33 a 6 meses), mediano (RR 0.93 IC 95% 0.64 a 1.35 a 12 meses) o largo plazo (RR 0.77 IC 95% 0.46 a 1.27), la frecuencia de episodios de recaída (RR 1.61 IC 95% 0.73 a 3.53) o los requerimientos de intervención quirúrgica (RR 0.93 IC 95% 0.06 a 14.32). Finalmente, tampoco se encontró diferencia en la frecuencia de pacientes que toleraron el desmonte de esteroides, cuando se comparó la administración de dieta elemental frente a la nutrición polimérica (RR 0.98 IC 95% 0.44 a 2.19)(65).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática de la literatura (66)(puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de probióticos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para esta revisión los resultados analizados fueron la frecuencia de recaídas a 12 meses (CDAI >220 o 150-220 con un incremento de ≥70 sobre el valor basal) y la incidencia de eventos adversos derivados de la intervención. Se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorios con un total de 233 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de probióticos no redujo la frecuencia de episodios de recaída (RR 1.03 IC 95% 0.70 a 1.51) pero tampoco incremento la frecuencia de eventos adversos (RR 1.05 IC 95% 0.80 a 1.37)(66).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕○○

Corticoides para mantener en remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (67)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de corticoides para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para esta revisión el desenlace reportado fueron la frecuencia de recaída a los seis, doce y veinticuatro meses (CDAI > 150 acompañado de síntomas sugestivos). Se incluyeron tres ensayos clínicos aleatorios con un total de 303 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de corticoides no redujo la frecuencia de episodios de recaída a corto (RR 0.71 IC 95% 0.38 a 1.31), mediano (RR 0.82 IC 95% 0.47 a 1.44) o a largo plazo (RR 0.72 IC 95% 0.39 a 1.35)(67).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

Colombia no cuenta con la prueba de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT). Sin embargo es fundamental que los pacientes la reciban dado que las tiopurinas pueden producir inmunosupresión. A futuro se sugiere su inclusión en el plan de beneficios.

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

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

Lista de recomendaciones

Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda el uso de infliximab, adalimumab, certolizumab, vedolizumab o ustekinumab para inducir y mantener remisión a pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada a severa.
Punto de buena práctica	Se debe elegir como primera opción los medicamentos anti-FNT (Infliximab, adalimumab o certolizumab pegol) sobre otros biológicos para el manejo inicial de enfermedad de Crohn moderada a severa.
Punto de buena práctica	Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección.
Punto de buena práctica	En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepato-esplénico lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En estos caso debe usarse monoterapia con anti-FNT. En pacientes con contraindicaciones para el uso de anti-FNT (falla cardiaca severa, enfermedad desmielinizante, etc), se debe considerar el uso de vedolizumab o ustekinumab.
Punto de buena práctica	Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser evaluados en 12-14 semanas luego del inicio de la inducción con terapia biológica para determinar respuesta y determinar la necesidad de modificar el tratamiento.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se sugiere el uso de medicamentos anti-TNFs (Infliximab o adalimumab) para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante perianal.

Punto de buena práctica.	La eficacia del Anti TNF podria incrementarse cuando se administra en conjunto con ciprofloxacina o con tiopurinas.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de ustekinumab para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa que hayan presentado falla terapéutica a anti-FNT.
Punto de buena práctica	La dosis inicial recomendada de inducción de ustekinumab es 260 mg intravenosos (hasta 55 Kg de peso), 390 mg (entre 56 a 85 Kg) y 520 mg (Mayor de 85 Kg). Para tratamiento de mantenimiento se recomienda continuar 90 mg subcutáneo cada 8 semanas.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere la vigilancia clínica de infecciones oportunistas en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciban terapia biológica.
Punto de buena practica	Se debe contraindicar el uso de tratamiento con anti FNT en los pacientes con sepsis activa.
Punto de buena practica	Previo al inicio de terapia biológica se debe indagar la presencia de síntomas respiratorios y se debe realizar una radiografía de tórax y una prueba de tuberculina dado el riesgo de reactivación de tuberculosis latente.
Punto de buena practica	Previo al inicio de terapia biológica se debe solicitar serología para hepatitis B, C y prueba de VIH.
Punto de buena practica	Los pacientes con enfermedad de Crohn deben ser vacunados contra influenza, neumococo, hepatitis B, varicela (al menos 3 semanas antes del inicio del inmunosupresor) y virus del papiloma humano (previo al inicio de medicamentos inmunosupresores esteroides, tiopurinas y anti FNT-α).
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere utilizar un segundo anti-TNF cuando no hay respuesta primaria, o posterior a pérdida secundaria de respuesta a un primer anti-TNF.
Punto de buena practica	Se debe individualizar el cambio de tratamiento de acuerdo con los resultados de los niveles séricos y de anticuerpos contra el medicamento anti-FNT. Pacientes con niveles adecuados de anti-FNT y con anticuerpos (+) deben tratarse con otro tipo de anti-TNF u otra clase de biológico. Sujetos con niveles subterapeúticos de anti-FNT y anticuerpos (-), debe acortarse el intervalo o incrementarse la dosis del anti-FNT.
Debil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de biosimilar de infliximab para inducir y mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Punto de buena práctica	Los pacientes que responden a infliximab innovador pueden continuar el tratamiento con biosimilar si vienen respondiendo al anterior.
Punto de buena práctica	No se debe realizar intercabiambio entre las dos moléculas en caso de falla terapéutica inicial con cualquiera de ellos.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda el uso de infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda el uso de azatioprina, metotrexate, infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o vedolizumab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn.

Resumen de la evidencia – generalidades

Anti-TNF (IFX, ADA o CZP) o anti-integrinas (NAT o VEDO) o anti IL-12/23 (UST) comparado con Placebo para inducir o mantener en remisión a pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o severa

Una revisión sistemática de la literatura con meta análisis en red (68)(puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la eficacia del uso de medicamentos Anti-TNF (infliximab, adalimumab o certolizumab pegol) o anti-integrinas (natalizumab o vedolizumab) o anti IL-12/23 (Ustekinumab) comparado con placebo para inducir o mantener en remisión a pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o severa de localización en colon, íleon o ileocólica. Todos los estudios incluidos permitieron el uso concomitante de inmunomoduladores, corticoesteroides y/o 5-aminosalicilatos. Los desenlaces evaluados fueron inducción remisión clínica (CDAI <150 o disminución en puntaje de CDAI en más de 100 o 70 puntos) y el mantenimiento de remisión (CDAI <150 o una disminución en puntaje de CDAI en más de 100 o 70 puntos con respecto a la línea de base).

La revisión recuperó 11 ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 2530 pacientes. Al comparar el uso de los medicamentos biológicos versus placebo, una mayor proporción de pacientes alcanzaron remisión clínica (RR 1.44 IC 95% 1.19 a 1.75) y se mantuvieron en remisión (RR 2.06 IC 95% 1.73 a 2.45). Cuando el análisis se realizó análisis de subgrupos y el desenlace de interés fue la inducción de remisión, se observó que el uso de Anti-TNF incrementó la proporción de pacientes que lograron este desenlace (OR 1.63 95% CI, 1.24 a 2.14), hallazgos que no fueron estadísticamente significativos cuando se trató de la familia anti-integrinas (OR 1.20 95% CI 0.97 a 1.49) o inhibidor de interleuquina 12/23 ustekinumab (OR 0.79 95% CI 0.44 a 1.39). Cuando se realizó en análisis en red se documentó que infliximab (RR 6.11 95% CrI 2.49 a 18.29) y adalimumab (RR 2.98 95% CrI 1.12 a 8.18) fueron superiores al placebo en términos de inducir remisión. Hallazgo que no fue documentado para certolizumab pegol (RR 1.48 95% CrI 0.76 a 2.93), natalizumab (RR 1.36 95% CrI 0.69 a

2.86), vedolizumab (RR 1.40 95% CrI 0.63 a 3.28) o ustekinumab (RR 0.61 95% CrI 0.15 a 2.49). El infliximab tuvo el 86% de probabilidad de ser la mejor alternativa seguido por adalimumab con una probabilidad del 16%(68).

Por su parte el análisis de subgrupos para el desenlace mantenimiento de remisión, documentó que cuando se trató de medicamentos anti-TNF (OR 2.18 95% CI 1.65 a 2.88) o de anti-interleuquina 12/23 ustekinumab (OR 2.09 95% CI 1.49 a 2.92) una mayor proporción de pacientes continuaron en este estadio clínico. Hallazgos que no fueron observados cuando se trató de anti-integrinas (OR 1.52 95% CI 0.96 a 2.42). Cuando se realizó análisis en red se documentó que adalimumab (RR 5.16 95% CrI 1.78 a 18.00) fue superior al placebo, en tanto que infliximab (RR 3.31 95% CrI 0.98 a 14.01), certolizumab pegol (RR 2.26 95% CrI 0.38 a 13.57), natalizumab (RR 4.26 95% CrI 0.71 a 25.49), vedolizumab (RR 2.20 95% CrI 0.37 a 13.54) y ustekinumab (RR 0.91 95% CrI 0.31 a 12.31) no lo fueron. El adalimumab tuvo una probabilidad del 48% de ser la mejor alternativa terapéutica, seguido por natalizumab con un 29% e infliximab con un 11%(68).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

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

Una revisión sistemática de la literatura(69) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la eficacia del uso de medicamentos anti-TNF (infliximab o adalimumab) para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn y fistula perianal o entero cutánea o entero enteral. Los participantes recibieron 5mg/kg infliximab o 40mg a 80mg de adalimumab y los desenlaces evaluados fueron el cierre completo o parcial de la fistula. La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 288 pacientes; cuando se comparó frente al placebo, los pacientes asignados al brazo de anti-TNF experimentaron una mayor frecuencia de cierre completo de la fistula (RR 2.40 IC95% 1.36 a 4.22), pero no de cierre parcial (RR 1.27 IC95% 0.51 a 3.14)(69, 70).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕OOO

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

Una revisión sistemática de la literatura (71)(puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de Anti-IL-12/23p40 comparado frente al placebo para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn. Los pacientes asignados al manejo con ustekinumab o briakinumab presentaban enfermedad de Crohn moderada a severa y fallo previo a Anti-TNF o corticoesteroides o inmunosupresores. Los desenlaces evaluados fueron falla en inducir remisión clínica (Puntaje CDAI menor a 150) o respuesta clínica (Reducción en el puntaje CDAI ≥100), la frecuencia de eventos adversos serios o de retiro debido a eventos adversos serios.

La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 2023 participantes. Al comparar el uso de briakinumab frente al placebo, se observó que el uso de esta intervención no se asoció con una menor frecuencia de falla para alcanzar remisión (RR 0.92 IC 95% 0.83 a 1.03). No obstante, cuando se trató de la proporción de pacientes que no lograron respuesta clínica, el uso de briakinumab se asoció con una menor frecuencia para este desenlace (RR 0.82 IC 95% 0.67 a 0.99). No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la frecuencia de eventos adversos serios (RR 0.64, IC 95% 0.26 a 1.56) o de retiro por eventos adversos (RR 0.47 IC 95% 0.15 a 1.53)(71).

Ahora bien, cuando se trató de ustekinumab, se observó que los pacientes asignados a esta intervención tuvieron una menor frecuencia de falla en alcanzar remisión clínica (RR 0.91, IC 95% 0.86 a 0.95) o de no lograr respuesta clínica (RR 0.73, IC 95% 0.66 a 0.81) cuando se comparó frente al placebo. De otra parte, también se observó que los grupos no fueron diferentes en relación con la presencia de eventos adversos serios (RR 0.83, IC 95% 0.58 a 1.20) o de retiro debido a eventos adversos (RR 0.44, IC 95% 0.18 a 1.05)(71).

Calidad de la Evidencia muy baja ⊕OOO

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

Una revisión sistemática de la literatura (72) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó el riesgo de desarrollar patología infecciosa o neoplásica en pacientes con enfermedad de Crohn que recibían terapia biológica con adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, natalizumab o vedolizumab. Para este estudio los desenlaces reportados fueron la frecuencia de infecciones serias (que requiere hospitalización, uso de antibióticos intravenosos o que termina en muerte), oportunistas (presencia de Mycobacterium tuberculosis, infección por Nocardia, citomegalovirus o Epstein-Barr, infección oral o esofágica por cándida, infección por varicella-zoster o herpes zoster, infección por Pneumocystis jirovecii o Histoplasma capsulatum o neumonía por Legionella, o infección por herpes simple o cualquier otra infección considerada oportunista) o de cualquier tipo, al igual que el desarrollo de tuberculosis (diagnóstico confirmado, reactivación, miliaria o cavitaria pulmonar o de cualquier otro órgano) o malignidad.

Se incluyeron 47 estudios observacionales, para un total de 14.440 participantes. A partir de esta revisión se pudo documentar que, el uso de medicamentos biológicos incrementó la frecuencia de infecciones oportunistas (OR 1.90

IC 95% 1.21 a 3.01) y de cualquier otro tipo de infección (OR 1.19 IC 95% 1.10 a 1.29), pero no la de infecciones serias (OR 0.89 IC 95% 0.71 a 1.12), tuberculosis (OR 2.04 IC 95% 0.71 a 5.89) o de malignidad (OR 0.90 IC 95% 0.54 a 1.50). Cuando se realizó análisis de subgrupos acorde al tipo de medicamento, no se observaron diferencias entre anti-TNF y anti-integrinas, en cuanto a la tasa de infecciones serias (anti-TNF OR 0.90 IC 95% 0.69 a 1.17 vs anti-integrina OR 0.87 IC 95% 0.54 a 1.39; valor de *p* para diferencia de subgrupos de 0.89), infecciones oportunistas (anti-TNF OR 1.89 IC 95% 1.15 a 3.12 versus anti-integrina OR 1.99 IC 95% 0.64 a 6.18; valor de *p* para diferencia de subgrupos = 0.94) o para cualquier otro tipo de infección (anti-TNF OR 1.21 IC 95% 1.10 a 1.33 versus anti-integrina OR 1.14 IC 95% 0.99 a 1.32, valor de *p* para diferencia de subgrupos = 0.49)(72).

Calidad de la Evidencia muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática de la literatura (73)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de un segundo anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla primaria o secundaria a un anti-TNF o intolerancia a un biológico. Los pacientes incluidos se caracterizaron por tener enfermedad luminal o fistulizante con CDAI de 220 a 450 puntos o HBI ≥ 7 o "con enfermedad moderada a severa" o con enfermedad "dependiente de esteroides" o con "fallo a inmunomoduladores. De los estudios, 32 evaluaron el cambio de infliximab a adalimumab, 4 de infliximab a certrolizumab y uno de adalimumab a infliximab.

Los desenlaces evaluados fueron las tasas globales de remisión o respuesta a falla primaria de infliximab a adalimumab, de infliximab a adalimumab o certrolizumab pegol y finalmente, la tasa global de remisión o respuesta secundaria en caso de intolerancia a infliximab. Basados en este metaanálisis se pudo establecer que, el porcentaje de remisión a corto, mediano y largo plazo fue del 18%, 30% y 28%, respectivamente. En tanto qué cuando se trató de respuesta, las fracciones alcanzadas correspondieron al 35%, 67% y 42% para los mismos periodos de observación en los pacientes que presentaron falla primaria a infliximab y a quienes se les realizó cambio a adalimumab(73).

Ahora bien, cuando se trató de falla primaria a infliximab con administración posterior a adalimumab o certolizumab, se observó una tasa de remisión del 41%, 38% y 60% a corto, mediano y largo plazo y de respuesta del 66% y 42% a mediano y largo plazo. Finalmente, la frecuencia de remisión fue del 50%, 60% y 83% y de respuesta del 70% y 77% a corto, mediano y largo plazo, cuando se trató del cambio de infliximab a adalimumab por intolerancia. Este metaanálisis no reportó la frecuencia de eventos adversos (73).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática con metaanálisis (74) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso del biosimilar CT-P13 en pacientes con enfermedad de Crohn localizada en íleon terminal, colon, íleon y colon o en el tracto gastrointestinal superior. Ninguno de los estudios incluidos realizó una comparación cabeza a cabeza entre el biosimilar y el anti TNF infliximab y para la totalidad de ellos, los pacientes fueron tratados en primera instancia con infliximab para luego recibir el biosimilar.

Para esta revisión los desenlaces evaluados fueron la tasa de respuesta clínica (evaluado con disminución en el puntaje de la escala CDAI ≥25% o ≥70 con respecto a al puntaje inicial o en caso de ser fistulizante ≥50% de disminución en el número o en el tamaño de las fistulas), tasa de remisión (evaluado con CDAI <150 o en caso de enfermedad fistulizante, cierre completo de la fistula o HBI <5 y fistulas no activas) y finalmente, la frecuencia de eventos adversos (evaluado con reacciones a la infusión, tuberculosis latente o desarrollo de infecciones)(74).

La revisión recuperó siete estudios observacionales tipo cohorte, para un total de 225 pacientes. Cuando el desenlace evaluado fue la tasa de respuesta clínica, la proporción de pacientes que continuaron en remisión a corto plazo (seguimiento de 8 a 14 semanas) fue del 79% (IC 95% 65 a 88%) para enfermedad no fistulizante y del 67% (IC 95% 27 a 92%) para fistulizante. Cuando el desenlace fue evaluado a mediano plazo (seguimiento de 24 a 30 semanas) se observó una respuesta del 77% (IC 95% del 63 a 86%) para no fistulizante y del 67% (IC 95% del 27 a 92%) para enfermedad fistulizante. Finalmente, cuando este desenlace fue valorado a largo plazo (seguimiento a 48 a 63 semanas) la tasa de respuesta fue del 75% (IC 95% 44 a 92%). No se recuperó información para enfermedad fistulizante(74).

Por otra parte, con respecto a la tasa de remisión a corto plazo (seguimiento de 8 a 14 semanas) esta fue del 66% (IC 95% 53 a 77%) para no fistulizante y del 33% (IC 95% 8 a 73%) para enfermedad fistulizante. Cuando este desenlace fue analizado a mediano plazo (seguimiento de 24 a 30 semanas) se observó una proporción del 60% (IC 95% 49 a 70%) para no fistulizante y del 50% (IC 95% 17 a 83%) para fistulizante. No se recuperó información para seguimiento a largo plazo. Cuando se trató de los eventos adversos, se observó una tasa global del 10% (IC 95% 2 a 31%)(74).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática con metaanálisis en red (75) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad y la seguridad de diferentes estrategias para inducir y mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Los pacientes incluidos se caracterizaron por tener enfermedad activa (puntaje CDAI entre 150 y 450 o HBI > 7) o refractaria o dependiente a esteroide o bien, refractaria a azatioprina.

Las intervenciones evaluadas fueron la administración de azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexate, infliximab, adalimumab, certolizumab y vedolizumab como mono o como parte de terapia combinada. No se incluyó natalizumab, en consideración que los estudios disponibles reclutaron pacientes con fallo a anti-TNF. Los desenlaces evaluados fueron inducción de remisión (CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor), mantenimiento de remisión (CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor) y el retiro de la terapia debido a eventos adversos (evaluado de acuerdo con el criterio clínico) (75).

La revisión recuperó 24 ensayos clínicos aleatorios para un total de 4694 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de azatioprina/6-mercaptopurina o de metotrexate no incrementó la probabilidad de inducir remisión (OR 1.2 95% CrI 0.76 a 2.1 y OR 1.5; 95% CrI, 0.72 a 3.2 respectivamente) en los pacientes con enfermedad de Crohn. Por otra parte, la administración de infliximab en monoterapia (OR 2.8 95% Crl 1.4 a 7.2), infliximab más azatioprina (OR 4.3 95% Crl 2.0 a 9.8), adalimumab en monoterapia (OR 2.9 95% Crl 1.6 a 5.5) y de vedolizumab en monoterapia (OR 2.0 95% Crl 1.2 a 3.3) incrementaron la proporción de pacientes en los cuales se alcanzó la remisión. Estas intervenciones tuvieron más de un 99% probabilidad de ser superiores al placebo (75).

Cuando el desenlace de interés fue mantenimiento de la remisión, la totalidad de las intervenciones evaluadas demostraron ser superiores al placebo: azatioprina/6-mercaptopurina (OR 1.7 95% Crl 1.3 a 2.6), metotrexate en monoterapia (OR 2.4 95% Crl 1.1 a 4.8), infliximab en monoterapia (OR 2.8 95% Crl 1.8 a 4.5), certolizumab en monoterapia (OR 2.0 95% Crl 1.4 a 3.0), infliximab más azatioprina (OR 5.2 95% Crl 2.8 a 11.0), adalimumab en monoterapia (OR 5.1 95% Crl 3.3 a 8.1) y vedolizumab en monoterapia (OR 2.2 95% Crl 1.3 a 3.7). Estas intervenciones tuvieron más de un 99% probabilidad de ser superiores al placebo (75).

Finalmente, cuando se evaluó la frecuencia de eventos adversos, ésta resultó ser mayor para las intervenciones azatioprina/6-mercaptopurina (OR 3.9 95% Crl 2.4 a 6.4), metotrexate en monoterapia (OR 13 95% Crl 3.2 a 109), infliximab monoterapia (OR 2.7 95% Crl 1.6 a 4.7) e infliximab más azatioprina (OR 3.2 95% Crl 1.6 a 6.1). Ninguna de las otras opciones, ya sea en monoterapia, o como parte de terapia combinada, se asociaron con una mayor o menor frecuencia de eventos adversos cuando se compararon frente al placebo (75).

Calidad de la Evidencia muy baja ⊕○○○

De la evidencia a la recomendación

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

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

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

Lista de recomendaciones

Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se sugiere manejo con ciprofloxacina como terapia adjunta a manejo quirúrgico o inmunosupresor para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Crohn con fístulas perianales.
Punto de buena práctica	El uso de antibioticos en conjunto con la cirugia y la terapia biologica es recomendable para intentar el cierre de las fistulas perianales. Debe realizarse resonancia nuclear magnágnética de pelvis o endosonográfia rectal previo al drenaje.
Punto de buena práctica	Los pacientes con fístulas perianales simples sintomáticos, deben ser manejados con fistulotomía o colocación de seton, asociado a manejo con antibióticos (ciprofloxacina 500 mg c/12 hs y/o metronidazol 500 mg c/8 hs por 6-8 semanas).
Punto de buena práctica	Se deben clasificar las fístulas perianales en: Simples: superficiales o bajas interesfintéricas o bajas transesfintéricas, con un solo orificio externo Complejas: altas interesfintéricas, altas transesfintéricas o supraesfintéricas, recto-vaginales, con absceso perianal, actividad inflamatoria en mucosa rectal o estenosis ano-rectal.
Punto de buena práctica	Debe realizarse Resonancia nuclear magnágnética de pelvis o endosonográfia rectal ante sospecha de enfermedad de Crohn perianal para diagnóstico y seguimiento.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de infliximab para el mantenimiento de remisión de fístulas perianales complejas en pacientes con enfermedad de Crohn.
Punto de buena práctica	Se debe iniciar infliximab siempre en terapia combinada con tiopurinas, a no ser que esta última este contraindicada.
Punto de buena práctica	Se debe adicionar ciprofloxacina 500 mg c/12 hs por 12 semanas a la terapia anti-TNF para mejorar resultados a corto plazo en pacientes con fístulas perianales complejas.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda terapia combinada, anti-TNF más colocación de seton, en el tratamiento de enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja, para incrementar el cierre completo de la fístula.
Punto de buena práctica	En fístulas complejas, drenaje quirúrgico de abscesos debe ser realizado antes de iniciar tratamiento médico con anti-TNFs.
Punto de buena práctica	Se debe retirar el seton de drenaje una vez se controle la infección, para permitir el cierre de la fístula perianal.
Punto de buena práctica	Los pacientes con enfermedad de Crohn perianal requieren de manejo multidisciplinario con coloproctología.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de tacrólimus para el tratamiento de enfermedad de Crohn fistulizante en pacientes refractarios a tratamiento con anti-TNF y antibióticos.
Fuerte en contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se recomienda el uso de pegantes de fibrina en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el abordaje transrectal o transvaginal para el cierre de las fístulas rectovaginales en las pacientes con enfermedad de Crohn
Punto de buena práctica	Se debe escoger el abordaje transrectal como primera alternativa para el cierre de las fístulas rectovaginales.
Punto de buena práctica	No debe haber actividad endoscópica en el recto duante al menos dos años, antes de considerar realizar cierre quirúrgico de la fístula.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere la derivación fecal como terapia de rescate en los pacientes con enfermedad de Crohn perianal con falla al manejo convencional médico quirúrgico.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere la aplicación de células madre local para el manejo de pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria a tratamiento médico.

Resumen de la evidencia – generalidades

Uso de antibióticos

Una revisión sistemática de la literatura (53) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de antibióticos para inducir remisión en los pacientes con fístulas perianales secundarias a enfermedad de Crohn. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores) y fueron comparados bien sea contra placebo o contra tratamiento inmunomodulador solo o contra inmunomodulador más placebo. Como desenlace de efectividad reportado, se consideró la proporción de pacientes que lograron mejoría clínica o remisión (CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o una reducción mayor al 50% en el número de las fistulas por al menos cuatro semanas) durante el seguimiento. La revisión recuperó quince ensayos clínicos aleatorios para un total de 1407 participantes. Para el subgrupo de fístula perianales, se encontró que el uso de ciprofloxacina se aso-

ció con la mejoría de las lesiones a corto plazo (RR 1.64 IC 95% 1.16 a 2.32, 3 estudios, 63 pacientes)(53).

Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO

Monoterapia con biológicos

El ensayo clínico aleatorizado doble ciego ACCENT II(76) evaluó la eficacia y seguridad del uso de Infliximab comparado con placebo, en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante que habian recibido tratamiento previo con Infliximab. Los participantes se distribuyeron en dos grupos, acorde a si experimentaron o no respuesta a la terapia inicial; a su vez, en cada uno de los grupos los participantes fueron aleatorizados a recibir Infliximab 5mg/kg cada 8 semanas por 32 semanas adicionales o a placebo. Los desenlaces de eficacia fueron medidos a través del índice de actividad de enfermedad de Crohn (CDAI), el periodo libre de drenaje por la fístula y la calidad de vida (medida con el cuestionario *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), en tanto que la seguridad fue establecida mediante la frecuencia de eventos adversos. El tiempo de seguimiento fue de 54 semanas posterior al inicio de la terapia.

Como resultado, fueron aleatorizados 282 pacientes con una frecuencia de enfermedad de Crohn perianal fistulizante similar entre los grupos (82 al 87%). En el grupo de participantes que habían obtenido remisión a las 14 semanas, el estudio documentó que la terapia de mantenimiento con infliximab incrementó el periodo libre de drenaje en la fístula (40 semanas vs. 14 semanas, p<0.001) y el puntaje de calidad de vida (mediana de incremento infliximab 14 versus mediana incremento placebo 4; p=0.002) al tiempo que redujo la probabilidad de experimentar recaidas (RR estimado 0.66 IC95% 0.5 a 0.88)(76).

Por otro lado, cuando se trató del grupo no respondedores, se pudo observar que continuar con la terapia con infliximab no se asoció con una mayor posibilidad de alcanzar remisión clínica (RR estimado: 1.31 IC95% 0.53 a 3.21). La frecuencia de eventos adversos serios no fue diferente entre los grupos (RR estimado 0.6 IC95% 0.35 a 1) al igual que tampoco lo fue la proporción de pacientes que requieron abandonar el tratamiento (RR estimado 0.43 IC 95% 0.15 a 1.2)(76).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Terapia combinada Anti-TNF más drenaje de Seton comparado con monoterapia en pacientes con fistula perianal y enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura (69)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad del uso de la terapia combinada anti-TNF más drenaje de Seton para el tratamiento de los pacientes con fistula perianal y enfermedad de Crohn. El medicamento administrado fue infliximab y tres de los cuatro estudios permitieron la administración de otros tratamientos médicos concomitantes. Los desenlaces evaluados fueron el cierre completo, parcial y la frecuencia de recurrencia de la fístula, con un rango de seguimiento de cuatro meses a treinta meses.

La revisión recuperó tres estudios observacionales para un total de 293 participantes. Con base en esta revisión sistemática se pudo establecer que del 45 al 100% de los pacientes que recibieron terapia combinada, presentaron cierre completo de la fistula, en contraste a un 17 a 70% de los que recibieron monoterapia con Seton y del 63% al 82%, con Anti-TNF. Por otra parte, cuando se trató de cierre parcial, los pacientes expuestos a terapia combinada mostraron un rango de efecto del 14 al 88%, frente a un 20 al 72% con monoterapia de Seton y del 27% con anti-TNF. Finalmente, cuando se trató de recurrencia de la fístula, esta se presentó en el 18 al 44% de los pacientes con terapia combinada frente a un 42 a 78% anti-TNF y del 42% con terapia de Seton(69).

Calidad de la Evidencia muy baja ⊕OOO

Tacrolimus

Una revisión sistemática (77)(puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de tacrolimus en pacientes con enfermedad de Crohn luminal o perianal. Como intervención de interés, los autores incluyeron estudios con administración oral, intravenosa o tópica y realizaron análisis de subgrupos de acuerdo al sitio de presentación de la enfermedad de Crohn. Como desenlaces, los autores reportaron mejoría clinica definida como el cierre de al menos el 50% de la fístula, la remisión definida como el cierre completo de la lesión y la frecuecia de eventos adversos.

Para enfermedad de Crohn perianal, los autores detectaron un ensayo clínico aleatorizado de tacrolimus vía oral comparado con placebo(78). Este ensayo encontró diferencias a favor del uso del tacrolimus en cuanto a la frecuencia de mejoría clínica (OR ajustado: 7.74 IC 95% 1.28 a 46.8), sin documentar diferencias en la frecuencia de remisión (RR calculado: 1.19 IC95% 0.18 a 7.74) o de eventos adversos serios (tacrolimus 5% versus placebo 0% p=0.46)(77, 78).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Pegante de fibrina versus tratamiento quirúrgico

Una revisión sistemática con metaanálisis (79)(puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de pegamento de fibrina para el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn perianal. La población incluida se caracterizó por tener fístulas de origen anal simples, complejas y trans esfintéricas; los autores no reportaron información adicional sobre las características clínicas. En cuanto a las intervenciones realizadas, la revisión incluyó el uso de inyecciones de pegantes de fibrina (81 pacientes

en total) frente a cualquier otra intervención quirúrgica (fistulotomias, dren de seton, avances de colgajos). Como desenlaces, los autores reportaron recurrencia de la fístula y la incontinencia anal. La revisión incluyó tres estudios (dos ensayos clínicos, un estudio con grupo control no aleatorizado) para un total de 311 participantes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en términos de recurrencia de la fístula (OR 0.33 IC 95%: 0.03 a 3.66) o la frecuencia de incontinencia fecal (OR 1.00 IC 95% 0.43 a 2.34)(79).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Colgajos rectovaginales en pacientes con fistulas perianales

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis(80) (puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad y seguridad de la aproximación transrectal comparada con la transvaginal para el tratamiento de las fistulas rectovaginales en pacientes con enfermedad de Crohn, sin otra especificación reportada por los autores. Como desenlaces, los autores consideraron el cierre primario de la fístula, el cierre secundario, y la recurrencia de la fístula. La revisión incluyó 11 estudios no aleatorizados para un total de 224 procedimientos. No se encontraron diferencias significativas entre las aproximaciones en cuanto a la frecuencia de cierre primario (OR calculado: 1.02 IC95% 0.33 a 3.21), cierre global (OR calculado 1.14 IC95% 0.45 a 2.91) o recurrencia (OR calculado: 0.36 IC95% 0.03 a 3.84)(80).

Calidad de la evidencia Muy baja ⊕OOO

Derivación fecal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (81)(puntaje AMSTAR 9/11) determinó la efectividad de la derivación fecal temporal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal. Se incluyó población adulta y pediátrica con enfermedad de Crohn perianal con o sin enfermedad colónica. Como desenlace primario, los autores consideraron la proporción de restauración exitosa de la continuidad intestinal y como desenlaces secundarios, se contempló la mejoría clínica temprana y la necesidad de cirugía adicional. La revisión incluyó 15 estudios no aleatorizados. De los pacientes que fueron sometidos a derivación fecal temporal, el 63.8% (IC95% 54% a 73%, 373 pacientes) presentó respuesta clínica temprana, el 16.6% tuvo continuidad intestinal exitosa luego de la derivación (IC95% 11.8% a 22.9%,15 estudios, 545 pacientes), el 26.5% requirió una nueva derivación (IC95% 14.1 a 44.2%) y el 41.6% fue llevado a procolectomía luego de la derivación (IC95% 32.6 a 51.2%)(81).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Terapia con células madre

Uso de células madre óseas, de tejido adiposo o hematopoyéticas

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (60) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la eficacia y seguridad de la terapia con células madres en pacientes con enfermedad de Crohn activa. Como intervenciones, los autores consideraron el uso de células madre mesenquimales provenientes de médula ósea, tejido adiposo o hematopoyéticas y como desenlaces, estimaron la eficacia clínica, definida como la respuesta o remisión clínica, la curación de la fístula, la frecuencia de eventos adversos, remisión endoscópica y recurrencia clínica.

La revisión recuperó para enfermedad de Crohn perianal, 13 estudios prospectivos experimentales. Cuando se realizó análisis de subgrupos de acuerdo con el tipo celular usado, se encontró que los pacientes que recibieron células de medula ósea presentaron una respuesta clínica del 59%(IC95% de 34% a 80%, 6 estudios) con una probabilidad de cierre de la fístula del 60% (IC95% 44% a 75%). Por otro lado, las poblaciones tratadas con células provenientes de tejido adiposo lograron una respuesta clínica del 56% (IC95% 13% a 88%), con un 23% de remisión clínica (IC95% 7% a 54%, 4 estudios). En los pacientes en quienes se usaron células hematopoyéticas, se encontró un 73% de remisión clínica (IC95% 36% a 93%, 4 estudios) y una frecuencia de eventos adversos del 35% (IC 95%, 5% a 86%)(60).

En cuanto al análisis de la vía de administración, los pacientes que recibieron tratamiento sistémico para manejo de la enfermedad perianal presentaron un 29% de curación de la fístula (IC95% 3% a 85%), mientras que los pacientes que recibieron células madre de forma local tuvieron una frecuencia de curación de la fístula del 60% (IC95% 47% a 72%)(60).

Células madre mesenquimales estromales comparado contra placebo para el tratamiento de fístulas en enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática con metaanálisis (82)(puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la eficacia del uso de células madre mesenquimales comparadas frente a placebo, para el tratamiento de las fístulas asociadas a la enfermedad de Crohn. La revisión incluyó estudios comparativos en pacientes con enfermedad activa (puntaje promedio CDAI menor a 450 en presencia de fístulas) y el desenlace evaluado fue la frecuencia de curación de la fístula. sin contemplar desenlaces de seguridad. Los autores compilaron 14 estudios con un total de 477 pacientes. Basados en este estudio se pudo establecer que, los pacientes asignados a la terapia con células madres experimentaron una menor proporción de fístula persistente (OR 0.21 IC95% 0.09 a 0.32)(82).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

De la evidencia a la recomendación

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

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

Lista de recomendaciones

Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere no contraindicar el procedimiento quirúrgico en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciben terapia biológica.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere continuar la azatioprina previo al procedimiento quirúrgico en pacientes con enfermedad de Crohn.
Punto de buena práctica	Si el procedimiento es diferible, se debe realizar la intervención quirúrgica antes del inicio de la siguiente dosis de terapia biológica.
Punto de buena práctica	Se debe vigilar la posibilidad de infecciones en el periodo postoperatorio.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el tratamiento quirúrgico en pacientes con abscesos intra-abdominales asociados a enfermedad de Crohn, solo en caso de no respuesta a tratamiento médico y/o radiológico inicial.
Punto de buena práctica	Los abscesos menores a 3 cm deben recibir solo tratamiento antibiótico, los pacientes con abscesos mayores a 3 cm requieren adicionalmente, drenaje radiológico percutáneo.
Punto de buena práctica	En caso de no respuesta al tratamiento, o los abscesos que no puedan ser drenados percutáneamente (tabicados o de difícil acceso), se debe realizar tratamiento quirúrgico
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda el uso de la dilatación neumática endoscópica con balón en pacientes con estenosis asociadas a enfermedad de Crohn
Punto de buena práctica	Se consideran como indicaciones de dilatación neumática endoscópica: Longitud de la estenosis menor a 4 cm Presencia de estenosis en ileon terminal o en la anastomosis ileocólica Estenosis únicas
Punto de buena práctica	La presencia de fístulas o abscesos en el área de la estenosis representa una contraindicación para la dilatación endoscópica.
Punto de buena práctica	Se debe intentar determinar por imágenes diagnósticas si el componente de la estenosis es fibrótico o inflamatorio.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda realizar la estricturoplastia en pacientes con enfermedad de Crohn estenosante de intestino delgado.
Punto de buena práctica	La estricturoplastia es altamente recomendable en pacientes con estenosis múltiples, menores de 10 cms, para evitar las resecciones extensas del intestino delgado y disminuir el riesgo de síndrome de intestino corto. Esta debe ser realizada por especialistas con experiencia en este tipo de patología.

Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○	Se sugiere la laparoscopia o la cirugía abierta para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con enferemedad de Crohn. La selección de la técnica será de acuerdo con la experiencia local.
Punto de buena práctica	Siempre que sea factible, se debe preferir la cirugía mínimamente invasiva por menor riesgo de adherencias y mejores resultados estéticos.
Punto de buena práctica	La cirugía mínimamente invasiva debe realizarse en centros con experiencia, con un volumen adecuado de pacientes.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○	Se recomienda la realización de anastomosis laterolaterales en los pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección quirúrgica.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○	Se sugiere la resección segmentaria en pacientes con enfermedad de Crohn localizada del colon (< 30 cms).

Resumen de la evidencia – generalidades

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

Una revisión sistemática de la literatura (83) (puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la frecuencia de complicaciones postoperatorias en pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a cirugía abierta o laparoscópica, que recibieron anti-TNF durante los tres meses previos a la intervención. De los estudios incluidos, 11 de ellos reclutaron pacientes exclusivamente con enfermedad de Crohn y tres de ellos, pacientes con cualquier tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. En esta oportunidad los desenlaces reportados fueron la frecuencia de complicaciones relacionadas con la anastomosis (presencia de dehiscencia, fístula, absceso intra abdominal o desarrollo de fístula entérica), la proporción de pacientes que presentaron una complicación médica mayor (definida como que amenaza la vida o que requiere hospitalización e incluye patología trombótica, renal o cardiovascular) o menor (infección de sitio operatorio, íleo prolongado, adherencias, sangrado gástrico o dehiscencia de la herida), la necesidad de reintervención quirúrgica y finalmente, la mortalidad asociada.

La revisión recuperó 13 estudios observacionales, para un total 2046 pacientes. Nueve de los estudios incluidos administraron infliximab, en tanto que cuatro proporcionaron adalimumab o certolizumab. La totalidad de los participantes recibieron de forma concomitante esteroides e inmunomoduladores. Fundamentado en los hallazgos de esta revisión, se pudo documentar que la administración de medicamentos biológicos durante los meses previos a la intervención no se asoció con una mayor o menor frecuencia de complicaciones relacionadas con la anastomosis (OR 0.91 IC 95% 0.56 a 1.47) o de reintervención quirúrgica (OR 1.09 IC 95% 0.61 a 1.95), pero sí de complicaciones médicas mayores (OR 1.97 IC 95% 1.23 a 3.14) y menores (OR 1.40 IC95% 1.05 a 1.85). No obstante, la frecuencia de estos eventos adversos no se acompañó de un incremento de la mortalidad (OR 4.80 IC 95% 0.66 a 34.82)(83).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕○○○

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

Una revisión sistemática de la literatura (84)(puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la seguridad del uso de inmunomoduladores previos a la resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn. En 14 de los estudios incluidos los participantes recibieron anti-TNF, en 13 corticoides, ocho tiopurinas y en seis, el uso concomitante de dos inmuno-supresores, durante los tres meses previos a la intervención. El desenlace de interés para esta revisión fue la proporción de pacientes con infección post operatoria, definida como la presencia de un foco infeccioso en tejidos blandos o el desarrollo de dehiscencia en la herida o bien, tener un diagnóstico de absceso intra-abdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteremia.

La revisión recuperó 21 estudios observacionales tipo cohorte y de casos y controles, para un total 648 pacientes. Basados en esta revisión sistemática se pudo establecer que el uso previo de anti-TNF, así como de corticoides, incrementó la proporción de pacientes que experimentaron infección post operatoria (RR 1.42 IC 95% 1.05 a 1.92 y RR 1.45 IC 95% 1.01 a 2.08 para Anti-TNF y corticoides respectivamente). No obstante, esto no se observó cuando se trató del uso de tiopurina (RR 1.23 IC 95% 0.66 a 2.29). Estos hallazgos permanecieron constantes, cuando se realizó análisis de subgrupos, excluyendo los estudios con que reclutaron pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal diferente a Crohn (RR 1.31 IC 95% 1.06-1.64 para Anti-TNF y RR 1.45 IC 95% 1.13-1.87 para corticoides)(84).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕○○○

Tratamiento quirúrgico versus manejo médico en abscesos intrabdominales

Una revisión sistemática con metaanálisis (85) (puntaje AMSTAR 5/11) evaluó la efectividad del manejo médico (antibióticos o antibióticos y drenaje percutáneo) comparado frente al abordaje quirúrgico (laparotomía con o sin resección intestinal) en pacientes con abscesos intrabdominales secundarios a enfermedad de Crohn. La revisión no especificó la localización de la enfermedad, ni documentó el tipo de antibiótico o la distribución de las técnicas quirúrgicas usadas. En cuando a los desenlaces, los autores evaluaron la resolución del absceso, el tiempo de mejoria, el

número de pacientes que requirieron la realización de estomas y la estancia hospitalaria; el periodo de seguimiento de los estudios fue de al menos 1 año, excepto en un estudio, el cual fue de 3 meses.

La revisión encontró 9 estudios observacionales retrospectivos. Los autores reportaron diferencias a favor del tratamiento quirúrgico en la resolución de los abscesos (OR 3.44, IC 95% de 1.8 a 6.58), y en la mejoria antes del año (OR 4.58 IC95% 2.02 a 10.36). En cuanto a la necesidad de crear estomas, el grupo que fue sometido a tratamiento quirúrgico tuvo una mayor frecuencia en comparación del tratamiento médico (OR 3.35 IC95% de 1.43 a 7.87). Para el desenlace de estancia hospitalaria, los autores indicaron de forma descriptiva que ésta fue menor en el grupo que recibió tratamiento médico (datos cuantitativos no proporcionados)(85).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Dilatación neumática endoscópica en enfermedad de Crohn

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de proporciones (86)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad de la dilatación neumática endoscópica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn estenosante. La revisión no reportó la distribución anatómica de la enfermedad e incluyó un total de 1089 pacientes con 790 estenosis y la realización de 2664 dilataciones. Como desenlaces, los autores consideraron la respuesta sintomática, endsocópica y la presencia de complicaciones postoperatorias. La mediana de seguimiento fue de 83.5 meses (rango 12 a 172 meses). Como resultados, la revisión incluyó 25 estudios, de los cuales 16 incluyeron como desenlace la respuesta sintomática, cuya frecuencia agrupada fue del 70.2% (IC95% 60% a 78.8%); en cuanto a la respuesta endoscópica, esta fue del 90.6% (IC95% 87.8% a 92.8%, 22 estudios) y la tasa de perforación fue del 3% (IC95% 2.2% al 4%)(86).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

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

Una revisión sistemática con metaanálisis (87)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y seguridad de la estricturoplastia de la estenosis (*strictureplasty*) comparada con la resección intestinal con o sin dilatación en pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado, sin otra especificación. Como desenlaces de efectividad, los autores evaluaron la recurrencia quirúrgica y médica; como desenlaces de seguridad, la obstrucción intestinal, hemorragia, complicaciones infecciosas y complicaciones globales. La revisión logró identificar siete estudios no aleatorizados que reclutaron población pediátrica y adulta; en el tiempo libre de recurrencia, los autores encontraron diferencias a favor de la estricturoplastia (HR 1.08, IC95% de 1.02 a 1.15), sin documentar diferencias en la recurrencia global (OR 1.36 IC95% de 0.96 a 1.93) o la frecuencia de complicaciones globales (OR 0.60 IC95% 0.31 a 1.16). Tampoco se encontraron diferencias entre los grupos para los desenlaces recurrencia quirúrgica y médica (OR 1.36 IC95% 0.96 a 1.93), obstrucción intestinal (OR 0.8 IC95% 0.09 a 1.93), hemorragia (OR 0.51, IC95% 0.13 a 2.0) o sepsis (OR 0.67 IC95% 0.27 a 1.67)(87).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Laparoscopia versus cirugía abierta

Una revisión sistemática (88) (puntaje AMSTAR 10/11) evaluó la efectividad, las tasas de re-operación y recurrencia asociadas al uso de laparoscopia en comparación con la técnica abierta en pacientes con enfermedad de Crohn localizada en intestino delgado. Los pacientes incluidos fueron mayores de 16 años sometidos a cirugía electiva con resección ileocólica y anastomosis o resección de intestino delgado más anastomisis o stricturoplatia de estenosis intestinales (*strictureplasty*). Los autores consideraron como desenlaces primarios la morbilidad perioperatoria y la reintervención por recurrencia de la enfermedad; como desenlaces secundarios, el dolor postoperatorio, la duración del íleo, la estancia hospitalaria postoperatoria, la duración del procedimiento, la perdida sanguínea, la mortalidad y la tasa de conversión. La mediana de seguimiento de los estudios estuvo entre 3 meses luego de la cirugía y los 10.9 años. La revisión encontró 4 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 120 pacientes. En los análisis agrupados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de infecciones (OR 0.25 IC 95% de 0.03 a 2.39), de fugas en las anastomosis (OR 0.97 IC 95% de 0.13 a 6.98), de abscesos intrabdominales (OR 0.19 IC 95% de 0.11 a 74.12), la tasa de reintervención a 30 días (OR 0.57 IC 95% de 0.07 a 4.46) o a largo plazo (OR 0.85 IC95% 0.32 a 2.27). Tampoco se encontraron diferencias en la estancia hospitalaria (OR 0.7 IC 95% 0.28 a 1.73), el ileo (OR 0.55 IC 95% 0.13 a 2.43), las perdidas sanguíneas (cirugia: 133 ± 70 ml versus laparoscopia: 173 ± 123 ml, p=0.25). Se encontró una tasa de conversión menor al 3% y no se reportaron casos de muerte en los estudios (88).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Tipos de anastomosis en resección ileocólica

Una revisión sistemática con metaanálisis (89)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y seguridad de la

anastomosis latero-lateral comparada con la termino-terminal en pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección ileocólica. Como desenlaces, la revisión evaluó la frecuencia de complicaciones, estancia hospitalaria, mortalidad, recurrencia y la necesidad de reintervención. La revisión incluyó tres ensayos clínicos aleatorizados y cinco estudios no aleatorizados para un total de 821 pacientes. En cuanto a la frecuencia de complicaciones, los autores encontraron diferencias a favor de la anastomosis laterolateral (complicaciones globales: OR 0.54 IC95% 0.32 a 0.93), sin que estas diferencias fueran significativas al ser desagrupadas en fuga de la anastomosis, infección de la herida, embolismo pulmonar, absceso intrabdominal, obstrucción o estenosis intestinal. En cuanto a la recurrencia, la revisión encontró diferencias estadísticamente significativas a favor de la anastomosis laterolateral (OR 0.20 IC95% 0.07 a 0.55), al igual que en la frecuencia de reintervenciones. (OR 0.18 IC95% 0.07 a 0.45). No se encontraron diferencias en los días de estancia hospitalaria (diferencia ponderada de medias: -0.59 IC95% -1.87 a 0.68) ni en el riesgo de mortalidad (OR 1.94 IC95% 0.30 a 12.48)(89).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

Resección quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn localizada del colon

Una revisión sistemática con metaanálisis (90)(puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad y seguridad de la colectomía segmentaria comparada con la colectomía subtotal o total en pacientes con enfermedad de Crohn colónica. La revisión incluyó pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn definida por los criterios de Price y Morson, con compromiso inicial de colon de forma exclusiva o enfermedad activa en colon e incluyó población pediátrica y adulta. Uno de los estudios incluyó pacientes con enfermedad ileocolónica. Como desenlaces de interés, los autores consideraron recurrencia quirúrgica, recurrencia global, complicaciones postoperatorias y la necesidad de realizar un estoma permanente. La revisión logró identificar 6 estudios observacionales comparativos, los cuales no reportaron diferencias entre las intervenciones para recurrencia quirúrgica (OR 1.08 IC95% 0.39 a 2.95), recurrencia global (OR 1.01 IC95% 0.49 a 2.06), complicaciones postoperatorias (OR 1.43 IC95% 0.16 a 12.74) o en la necesidad de un estoma permanente (OR 2.75, IC95% 0.78 a 9.71)(90).

Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO

De la evidencia a la recomendación

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

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

Lista de recomendaciones

Fuerte en Contra Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	No se recomienda el uso de probióticos para prevenir recurrencia de enfermedad de Crohn postquirúrgico.
Punto de buena práctica.	En todo paciente sometido a resección intestinal se debe identificar la presencia de factores de riesgo para recaída posquirúrgica, con el ánimo de implementar intervenciones farmacológicas preventivas. Se consideran factores de alto riesgo: Edad < 30 años, tabaquismo, > 2 cirugías por EC penetrante (B3). Son de bajo riesgo: Edad > 50 años, no fumadores, primera cirugía, estenosis corta < 10-20 cms, duración EC > 10 años.
Punto de buena práctica.	Se debe realizar ileocolonoscopia cada 6 a 12 meses después de la cirugía para identificar recaída endoscópica.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se sugiere el uso de antibióticos para prevenir recurrencia en enfermedad de Crohn postquirúrgico
Punto de buena práctica	El antibiótico que se debe utilizar es metronidazol a dosis de 15 a 20 mg/K por un tiempo de 3 meses. Cuando se use este medicamento se debe monitorear estrechamente la tolerancia y la aparición de eventos adversos, especialmente neuropatía periférica.
Punto de buena práctica	En pacientes con bajo riesgo, se recomienda un curso de 3 meses con metronidazol o hacer un monitoreo estrecho sin medicamento en casos de intolerancia o no aceptación por el paciente.
Punto de buena práctica	En todo paciente con enfermedad de Crohn que haya sido intervenido quirúrgicamente se debe evitar el consumo de tabaco.
Débil a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se sugiere el uso de azatioprina o 6 mercaptopurina para prevenir recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgica.
Punto de buena práctica.	En pacientes de alto riesgo de recaída, las tiopurinas pueden usarse concomitantemente con anti-FNT, con o sin metronidazol durante los primeros 3 meses. Se debe monitorear la tolerancia al medicamento.
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se sugiere el uso de 5-ASA para prevenir recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico
Punto de buena práctica	El uso de mesalazina debe considerarse solo en pacientes con bajo riesgo para recaída posquirúrgica o en aquellos que tengan contraindicación absoluta o relativa para tiopurinas o anti-TNF
Débil en contra Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	No se sugiere el uso de budesonida para prevenir recurrencia en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico
Débil a favor Calidad de la evidencia baja ⊕⊕OO	Se sugiere el uso de anti-TNFs como terapia de primera línea para prevenir recurrencia endoscópica en pacientes con enfermedad de Crohn post quirúrgico de alto riesgo.
Punto de buena práctica	En pacientes con alto riesgo de recurrencia se recomienda iniciar tratamiento por 6 meses con Anti-TNF +/- tiopurina, si no hay contraindicación, asociado o no a terapia con metronidazol (3 meses).
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda el uso de medicamentos anti-TNFs para tratar recaída en pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgica.
Puntos de buena práctica	En pacientes con recurrencia post-quirúrgica de bajo riesgo se recomienda el uso inicial de tioprurina +/- metronidazol (este por 3 meses), en caso de no respuesta se debe manejar con terapia anti-FNT.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda que a los pacientes con enfermedad de Crohn se les informe claramente sobre el manejo de la enfermedad y las opciones de manejo con sus riesgos y beneficios.
Fuerte a favor Calidad de la evidencia muy baja ⊕OOO	Se recomienda que se evalué la presencia de signos de depresión o pérdida de calidad de vida y si es necesario se remita a grupos de apoyo y a ayuda especializada.

Resumen de la evidencia – generalidades

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

Una revisión sistemática de la literatura (52)(puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de probióticos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn. Para esta revisión los resultados analizados fueron la frecuencia de recaída clínica a 12 meses (CDAI >150 o un incremento de ≥70 sobre el valor basal) o endoscópica (puntaje Rutgeerts > 2). Cuando se comparó frente al placebo, la administración de probióticos no redujo la incidencia de recaídas clínicas (RR 1.06 IC 95% 0.59 a 1.92) o endoscópicas (RR1.04 IC 95% 0.82 a 1.31). Esta revisión no evaluó la frecuencia de eventos adversos para esta población.

Una segunda revisión sistemática de la literatura (66) (puntaje AMSTAR 8/11), también evaluó la efectividad del uso de probióticos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. En esta ocasión el desenlace reportado fue la incidencia de recaída endoscópica (puntaje de Rutgeerts) con un rango de seguimiento de 3 a 24 meses. Tres estudios con 200 participantes compararon el uso de esta intervención frente al placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (RR 1.08 IC 95% 0.67 a 1.74).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕OOO

Antibióticos para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgica

Una revisión sistemática de la literatura (53)(puntaje AMSTAR 7/11) evaluó la efectividad del uso de antibióticos para inducir remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn post quirúrgica. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores) y para esta revisión, el desenlace reportado fue la proporción de pacientes que lograron mejoría clínica o remisión (CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o reducción >50% en el número de las fistulas por al menos cuatro semanas) durante el seguimiento. La revisión recuperó un ensayo clínico aleatorio para un total de 33 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de antibióticos no incremento durante los 3 a 6 primeros meses, la frecuencia de participantes que permanecieron en remisión (RR 1.13 IC 95% 0.43 a 2.98)(53).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

Una segunda revisión sistemática(91) (puntaje AMSTAR 9/11), incluyó dos ensayos clínicos controlados en donde se evaluó la tasa de recurrencia endoscópica severa (seguimiento a 3 meses y evaluada con puntaje Rutgeerts puntaje I2 o mayor) y de abandono de la terapia por eventos adversos serios, con el uso de 5-nitroimidazoles. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de esta intervención disminuyó la recurrencia endoscópica severa (RR 0.44 IC 95% 0.26 a 0.74), a expensas de una mayor frecuencia de eventos adversos (RR 3.00 IC 95% 1.37 a 6.58)(91).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

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

Una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (92)(puntaje AMSTAR 9/11) evaluó la seguridad y la efectividad del uso de diferentes intervenciones para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. En esta ocasión, los desenlaces evaluados fueron la proporción de pacientes que experimentaron recaída clínica (CDAI > 200 o que requiere esteroides o CDAI mas de 60 puntos con respecto al basal) o endocópica (puntaje > 2 Rutgeers) y la frecuencia de abandono de la terapia por eventos adversos al tratamiento.

La revisión recuperó dos ensayos clínicos controlados que compararon el uso de esta intervención frente al placebo, reclutando 168 participantes. Con base en la evidencia recuperada se pudo establecer que, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina redujo la incidencia de recaída clínica (RR 0.74 IC 95% 0.58 a 0.94) y endoscópica (RR 0.40 IC 95% 0.19 a 0.83) durante los tres a doce meses de seguimiento, sin incrementar la frecuencia de abandono de la terapia (RR 1.33 IC 95% 0.59 a 2.98). Otra de las comparaciones realizadas en esta revisión fue la terapia con azatioprina o 6-mercaptopurina frente a la administración de 5-aminosalicilatos. Cinco estudios con 425 pacientes compararon la seguridad y la efectividad de estas intervenciones. No se encontraron diferencias entre los grupos, en términos de recaída clínica (RR 1.14 IC 95% 0.93 a 1.41) o endoscópica (RR 0.55 IC 95% 0.23 a 1.32); no obstante, una mayor proporción de pacientes asignados al brazo de azatioprina o 6-mercaptopurina, abandonaron la terpia como consecuencia de los eventos adversos (RR 2.07 IC 95% 1.26 a 33.90)(92).

Finalmente, la última comparación recuperada fue frente al uso de medicamento anti-TNF. Cuando se trató de infliximab, no se encontraron diferencias en la tasa de recaída clínica (RR 2.00 IC 95% 0.21 a 18.98), endoscópica (RR 4.40 IC 95% 0.59 a 33.07) o en la frecuencia de abandono de la terapia (RR 3.00 IC 95% 0.14 a 66.53). Sin embargo, el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina incrementó de forma significativa la tasa de recaídas (RR 5.18 IC 95% 1.35 a 19.83 clínica y RR 10.35 IC 95% 1.50 a 71.32 endoscópica) cuando se comparó contra adalimumab. La frecuencia de suspensión de la terapia fue similar entre los grupos (RR 1.88 IC 95% 0.19 a 18.80)(92).

Calidad de la Evidencia Muy baja ⊕OOO

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

Se recuperó una revisión sistemática (93) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la efectividad y la seguridad del uso de 5-aminosalicilatos para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn post quirúrgica. Para esta revisión los resultados analizados fueron la frecuencia de recaída clínica durante los dos primeros años de seguimiento (CDAI > 150 o > 200 o aumento en más de 60 puntos con respecto al basal) y la frecuencia de eventos adversos relacionados con la intervención. Se incluyeron ocho estudios, que reclutaron 1061 participantes. Cuando se comparó frente al placebo, la administración de 5-aminosalicilatos redujo la frecuencia de recaídas (RR 0.71 IC

95% 0.54 a 0.94), pero no la de eventos adversos (RR 1.06 IC 95% 0.61 a 1.85)(93).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

Budesonida para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico

Un metaanálisis resultado de una búsqueda sistemática de la literatura (91)(puntaje AMSTAR 9/11), recuperó dos ensayos clínicos controlados en donde se evaluó la tasa de recurrencia endoscópica severa (seguimiento a 12 meses y evaluada con puntaje Rutgeerts puntaje I2 o mayor) y de abandono de la terapia por eventos adversos serios, con el uso de budesonida. Cuando se comparó frente al placebo, el uso de esta intervención no redujo la incidencia de recaída endoscópica severa (RR 0.87 IC 95% 0.50 a 1.49), pero tampoco incrementó el abandono de la terapia relacionada con la presencia de eventos adversos (RR 1.01 IC 95% 0.37 a 2.78) (91).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

Anti-TNF comparado con terapia convencional para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn postquirúrgico

Una segunda revisión sistemática de la literatura (94) (puntaje AMSTAR 7/11) comparó la eficacia de administrar infliximab durante las dos a cuatro primeras semanas posteriores al procedimiento, con el ánimo de prevenir la recurrencia histológica definida en base a los criterios modificados de D'Haens. Esta revisión recupero un estudio con 24 participantes en los que se evaluó la presencia de este desenlace. Cuando se comparó frente a la administración de mesalamina o 6-mercaptopurina, la terapia con infliximab incrementó la proporción de pacientes que no experimentaron durante las primeras 54 semanas de seguimiento, un episodio de recurrencia histológica (RR 6.00 IC 95% 1.02 a 35.37)(94).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

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

Una revisión sistemática de la literatura (68) (puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la seguridad y la efectividad de diferentes intervenciones farmacológicas para prevenir la recaída clínica (CDAI mayor o igual a 150) o endoscópica (Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imagen o por estudios de bario) en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. Los pacientes incluidos en esta revisión se caracterizaron por tener enfermedad establecida, historia de resección intestinal microscópicamente satisfactoria y por haber iniciado la intervención profiláctica en los primeros tres meses posteriores a la resección intestinal.

Los resultados de este meta-análisis en red mostraron que, comparado frente al placebo (o no intervención), la administración de mesalazina (RR 0.60 IC 95% CrI 0.37 a 0.88), antibióticos (RR 0.26 IC 95% CrI 0.08 a 0.61), immunomodulador en monoterapia (RR 0.36 IC 95% CrI 0.17 a 0.63), la combinación immunomodulador con antibiótico (RR 0.11 IC 95% CrI 0.02 a 0.51) y el uso de anti-TNF en monoterapia (RR 0.04 95% CrI 0.00 a 0.14) fueron las intervenciones efectivas, a la hora de reducir los episodios de recaída clínica. No obstante, la administración de budesonida, no parece ser superior al placebo (RR 0.93 IC 95% CrI 0.40 a 1.84). Por otra parte, cuando el desenlace evaluado fue recaída endoscópica, el meta-análisis de múltiples intervenciones documentó que el uso de antibióticos (RR 0.41 IC 95% CrI 0.15 a 0.92), la mono terapia con immunomodulador (RR 0.33 IC 95% CrI 0.13 a 0.68) o la terapia combinada immunomodulador con antibióticos (RR 0.16 IC 95% CrI 0.04 a 0.48) y el tratamiento con anti-TNF monoterapia (RR 0.01 IC 95% CrI 0.00 a 0.05) fueron superiores al placebo. Hallazgos que no consistentes, cuando se trató de mesalazina (RR 0.67 IC 95% CrI 0.39 a 1.08) o de budesonida (RR 0.86 IC 95% CrI 0.61 a 1.22)(68).

Ahora bien, esta revisión desarrolló un segundo análisis con el objetivo de determinar cuál de las intervenciones farmacológicas disponibles, se comportaba como la más eficaz a la hora de prevenir la recaída clínica. El análisis en red mostró que la monoterapia con anti-TNF fue superior al uso de immunomoduladores en monoterapia (RR 0.11 IC 95% CrI 0.01 a 0.40). Por otra parte, la administración de anti-TNF en monoterapia también fue superior al uso de antibióticos, pero este estimador se basó fundamentalmente en evidencia indirecta (RR 0.20 IC 95% CrI 0.01 a 0.84). También se observó que la combinación de immunomodulador y antibióticos no fue diferente significativamente de la monoterapia con immuno-modulador (RR 0.34 IC 95% CrI 0.05 a 1.20) o del antibiótico en monoterapia (RR 0.48 IC 95% CrI 0.08 a 1.46). La monoterapia con immunomodulador no fue superior a la terapia con antibiótico (RR 1.92 IC 95% CrI 0.93 a 4.00)(81).

Finalmente, esta revisión también pretendió determinar cuál de las intervenciones terapéuticas podría ser la mejor a la hora de prevenir una recaída endoscópica. Basados en los resultados de este meta-análisis en red, la monoterapia con anti-TNF fue superior a todas las demás estrategias: versus mesalazina (RR 0.02 IC 95% CrI 0.00 a 0.07), antibióticos (RR 0.03 IC 95% CrI 0.00 a 0.15), mono terapia con immunomodulador (RR 0.04 IC 95% CrI 0.00 a 0.14), immunomodulador combinado con antibióticos (RR 0.03 IC 95% CrI 0.00 a 0.49) y budesonida (RR 0.005 IC 95% CrI 0.00 a 0.08). La combinación de immunomodulador y antibióticos no fue significativamente diferente de la monoterapia con immunomodulador (RR 0.54 IC 95% CrI 0.12

a 1.59) o de antibióticos (RR 0.43 IC 95% CrI 0.10 a 1.19). Adicionalmente, la monoterapia con immunomodulador no fue significativamente diferente de la monoterapia con antibióticos en reducir el riesgo de recaída endoscópica (RR 0.97 IC 95% CrI 0.26 a 2.53)(68).

Calidad de la Evidencia Baja ⊕⊕OO

Anti-TNF comparado con Inmunomoduladores para tratar recaidas en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica

Una revisión sistemática de la literatura (95)(puntaje AMSTAR 8/11) evaluó la eficacia de administrar medicamentos anti-TNF para tratar la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica. El desenlace reportado fue la frecuencia de remisión endoscópica (Puntaje Rutgeerts <2) con un rango de seguimiento de seis a doce meses y se recuperaron dos ensayos clínicos aleatorizados, para un total de 50 pacientes. Cuando se comparó frente al uso de inmunomoduladores, se observó que la terapia con anti-TNF, incrementó la proporción de pacientes que lograron remisión endoscópica (OR 16.64 IC95% 2.51 a 110.27)(95).

Calidad de la Evidencia muy baja ⊕OOO

De la evidencia a la recomendación

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

VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

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

Resumen de recomendaciones

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

Impacto del efecto emocional en la enfermedad de Chron

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

Una revisión sistemática cualitativa (96)(AMSTAR 7/11) exploró cómo apoyar a mejorar estos desenlaces en los pacientes con EII la cual incluyó 36 estudios en población adulta. Se identificó que pacientes con mecanismos psicológicos de ajuste a nuevas situaciones (pacientes con red de apoyo familiar y fortaleza individual) presentaron una mejoría más rápida que los pacientes con dificultades de ajuste psicológico (pacientes que se enfocan más en las situaciones negativas).

La RS identificó que en promedio el 43% de los pacientes con EII sufren algún grado de depresión de acuerdo a las escalas especializadas con énfasis en dominios de soledad, resiliencia y actividad de la enfermedad. La RS incluyó un estudio con 49 pacientes el cual identificó que el grado de depresión es predictor del efecto positivo de la terapia. Un metanálisis con 50 pacientes identificó efectos de la terapia psicológica en la enfermedad a los 12 meses, pero ningún efecto a los 6 meses. Un estudio cualitativo con 31 pacientes con EII severa encontró que cambios en la alimentación, redes de apoyo, control de la situación, cambios positivos en la actitud hacia la enfermedad, técnicas de relajación, distracciones de la enfermedad y conocimiento de la enfermedad contribuían a un mejoramiento del bienestar y de los síntomas. La RS concluye que los pacientes con EII deben acompañar con terapia el manejo emocional de la enfermedad(96).

Preferencias del tratamiento quirúrgico

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn requieren cirugía dentro de los 10 años del diagnóstico inicial. La resección intestinal es la operación mas frecuente aunque afecta la calidad de vida de los pacientes.

Una revisión sistemática (97)(AMSTAR 7/11) evaluó el efecto del impacto de la recesión intestinal en la calidad de vida de acuerdo a la escala HRQOL, identificó los predictores de calidad de vida relacionada con salud (CVRS) del post-operativo y la satisfacción del paciente con la cirugía. Se incluyeron 9 estudios que incluyeron 1108 pacientes con Enfermedad de Crohn que fueron sometidos a resección intestinal. El rango medio de edad fue entre 29 y 41 años. La resección ileocólica fue la cirugía más frecuente relacionada con obstrucción intestinal, perforación y falla a la terapia farmacológica. Los resultados de CVRS encontraron que todos los pacientes (a los 30 días después de la operación) reportaron una mejoría en la calidad de vida. De forma general el efecto en CVRS duró entre 2 y 5 años. La RS analizó adicionalmente factores predictores de CVRS. Se encontró que los pacientes mayores de 49 años reportan menores mejoras en CVRS a los 9 meses del post-operatorio. Los pacientes fumadores presentaron menor mejoría en CVRS comparado con los no fumadores. No se encontraron diferencias por género y técnica quirúrgica. Con relación a la satisfacción de los pacientes, el 80% reportó encontrarse satisfechos con la cirugía y la realizarían de nuevo si fuera necesario. El 92% de los pacientes reportaron preferir la cirugía laparoscópica(97).

Valores y preferencias de la enfermedad de Crohn perianal

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

Un estudio de corte transversal (98) determinó los factores que afectan de forma positiva o negativa la calidad de vida y su impacto en los síntomas de 69 pacientes con Crohn con enfermedad perianal. La media de edad fue de 42.7 años y 62% fueron mujeres. El 80% de los pacientes fueron sometidos a cirugía antes de la encuesta. El dolor anal e incomodidad fueron considerados los síntomas más importantes por el 41% los pacientes. El 39% reportó como muy importante de manejar para mejorar la calidad de vida la dificultad para dormir, restricción de actividad física y sensación de suciedad. El 85% de los pacientes recibiría un estoma para mejorar los síntomas.

Las mujeres reportan como síntoma más importante el dolor anal comparado con los hombres (53% vs 19%). La presencia de drenaje se reportó como el mayor predictor de incontinencia, sensación de suciedad y confianza en salir a la calle. El estudio concluyó que los síntomas físicos son los más importantes para los pacientes con enfermedad perianal y que los drenajes afectan la calidad de vida(98).

Preferencias de tratamiento entre especialistas y pacientes

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

Un estudio cualitativo (99)comparó las preferencias de 300 pacientes con Crohn con la de 92 cirujanos y 74 gastroenterólogos en Australia. El estudio encontró que las preferencias de los pacientes no son las mismas de la de los especialistas. Los pacientes están más interesados en mejoras en su calidad de vida dados los riesgos y beneficios de las terapias presentadas. El 37% de los cirujanos buscan no realizar la cirugía de resección ileocólica comparada con un 39% de los pacientes ($p<0.01$). Los pacientes prefieren el uso de estoma permanente que la cirugía colorectal (85% vs 56%, $p>0.01$). Sin embargo cuando se preguntó sobre las preferencias entre proctolectomía restaurativa y estoma permanente, los pacientes y los cirujanos tuvieron la misma preferencia (50%, $p>0.05$)

Cuando se compararon las preferencias de los pacientes y los gastroenterólogos, se encontraron diferencias en las preferencias quirúrgicas. Los pacientes prefirieron resección ileocólica en mayor porcentaje que los gastroenterólogos. No se encontraron diferencias con respecto a la selección de la terapia farmacológica ($p>0.05$)(99).

Capítulo 4
Módulo de implementación

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

A continuación se presentan las consideraciones a tener en cuenta para los diferentes actores del sistema de salud al momento de implementar la guía:

ACTORES RESPONSABLES DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES DE LA GPC

Es importante identificar los responsables de apoyar o ejecutar las actividades de implementación a nivel nacional o en las Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud (ISPSS). Los principales actores del proceso de implementación de *la Guía de Tratamiento de Crohn* son:

Entes gubernamentales

- Ministerio de Salud y Protección Social
- Cuenta de alto costo
- Entidades territoriales
- Superintendencia de salud

Instituciones

- Entidades Promotoras de Salud
- Sociedades científicas
- Asociación Colombiana de Gastroenterología
- Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
- Asociaciones de pacientes y representantes de la sociedad civil

Usuarios

- Gastroenterólogos
- Cirujanos
- Proctólogos
- Pacientes

RECOMENDACIONES CLAVES DE LA IMPLEMENTACIÓN

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

- Se recomienda la medición de los niveles de Proteína C reactiva (PCR) y el uso de Velocidad de sedimentación globular para predecir recaída en pacientes con enfermedad de Crohn.
- Se sugiere considerar la cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico en pacientes con enfermedad de Crohn
- Se sugiere la vigilancia clínica de infecciones oportunistas en los pacientes con enfermedad de Crohn que reciban terapia biológica.
- No se recomienda el uso de esteroides sistémicos para mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
- Se sugiere el uso de biosimilar de infliximab para inducir y mantener remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
- Se recomienda el uso de azatioprina, metotrexate, infliximab, infliximab más azatioprina, adalimumab o

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

vedolizumab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn.

- Se recomienda terapia combinada, anti-TNF más colocación de seton, en el tratamiento de enfermedad de Crohn fistulizante perianal compleja, para incrementar el cierre completo de la fístula.
- Se recomienda que se evalué la presencia de signos de depresión o pérdida de calidad de vida y si es necesario se remita a grupos de apoyo y a ayuda especializada.

IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS Y FACILITADORES

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

Barreras	Facilitadores / Estrategias
Desconocimiento de las recomendaciones de la guía	- Desarrollo de jornadas de capacitación a nivel institucional, gremial y gubernamental. Las capacitaciones pueden ser presenciales o virtuales con el fin de facilitar el entrenamiento de los profesionales para el manejo de la enfermedad de Crohn. - Inclusión de recordatorios de las recomendaciones claves a implementar en cada institución, en las historias clínicas de los pacientes diagnosticados con Crohn. - Inclusión de la guía dentro de los programas curriculares de las Facultades de Medicina.
Acceso limitado a la guía	- Desarrollar diferentes formas de diseminación de las recomendaciones de la guía como: publicación de artículos científicos, distribución de algoritmos de manejo, uso de aplicaciones móviles. - Disponibilidad de la guía en el portal de la Asociación Colombiana de Gastroenterología - Distribución de la guía a los grupos de interés y potenciales usuarios dentro del marco de congresos y cátedras.
Percepción de que no existen políticas de apoyo	- Implementar las políticas de atención en salud de las enfermedades huérfanas como el Decreto 1954 del 2012 (reporte a los sistemas de información), Ley 1392 del 2010 (garantía de atención a enfermedades huérfanas), Circular 011 de 2016 Supersalud (establece instrucciones para el tratamiento de los pacientes con Enfermedades Raras por parte de las EAPB, las IPS y las Entidades Territoriales) - Plantear políticas que permitan implementar la guía a nivel institucional
Baja presencia de la guía en los Sistemas electrónicos de apoyo a la toma de decisiones	- La guía puede ser incluida dentro de aplicaciones móviles, boletines electrónicos institucionales o en páginas especializadas apoyando el proceso de consulta rápida.
No existencia de responsables de la implementación de la guía en IPS	- Esta estrategia busca que cada IPS tenga un responsable quien se encargue de verificar la adherencia a las recomendaciones de las guías incluyendo al de Crohn.
No existencia de apoyo administrativo en la implementación de guías	- La gerencia de cada IPS debe apoyar las actividades de implementación de la GPC con el fin de que estas puedan realizarse adecuadamente.
Baja adherencia a las recomendaciones de la guía	- Usar estrategias para aumentar el conocimiento de la guía entre gastroenterólogos, proctólogos y pacientes - Diseñar estrategias de manejo multidisciplinario - Mejorar la relación médico paciente - Considerar la baja adherencia a la guía por parte de los pacientes de acuerdo a los predictores fuertes como: la preocupación por los efectos adversos y percepción del tratamiento, para incluirlas en el manejo de la enfermedad. - Usar los algoritmos de manejo
Altos costos	- Incluir todas las opciones terapéuticas en el plan de beneficios.

INDICADORES

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

Elemento	Característica
Indicador 1	Proporción de pacientes tamizados para tuberculosis antes de iniciar terapia antiTNF
Tipo de indicador	Proceso, Indicador Internacional de calidad
Método de cálculo	Número de pacientes tamizados para tuberculosis antes de iniciar terapia antiTNF / Número de pacientes tratados con anti TNF * 100
Periodicidad (frecuencia de medición)	Semestral
Responsable (del seguimiento)	IPS, Entes gubernamentales
Meta	100%

Elemento	Característica
Indicador 2	Proporción de pacientes con prueba de TPMT antes de la terapia con tiopurina.
Tipo de indicador	Proceso, Indicador Internacional de calidad
Método de cálculo	Número de pacientes con prueba de TPMT antes de la terapia con tiopurina/ Número de pacientes tratados con tiopurina * 100
Periodicidad (frecuencia de medición)	Semestral
Responsable (del seguimiento)	IPS, Entes gubernamentales
Meta	100%

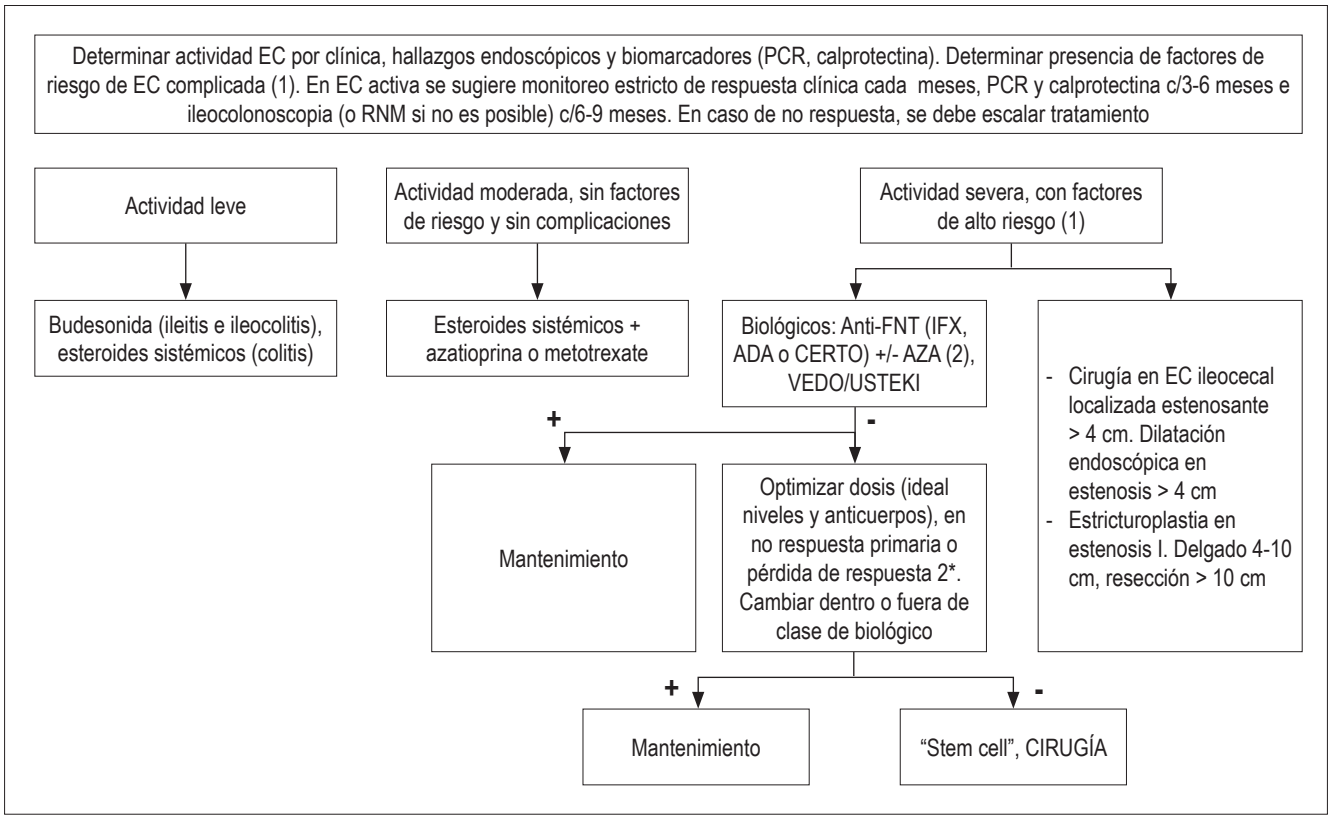
Elemento	Característica
Indicador 3	Proporción de pacientes tratados con azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn activa que van a recibir terapia biológica con infliximab para inducir remisión.
Tipo de indicador	Proceso
Método de cálculo	Número de pacientes con enfermedad de Crohn activa tratados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

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

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

Algoritmos

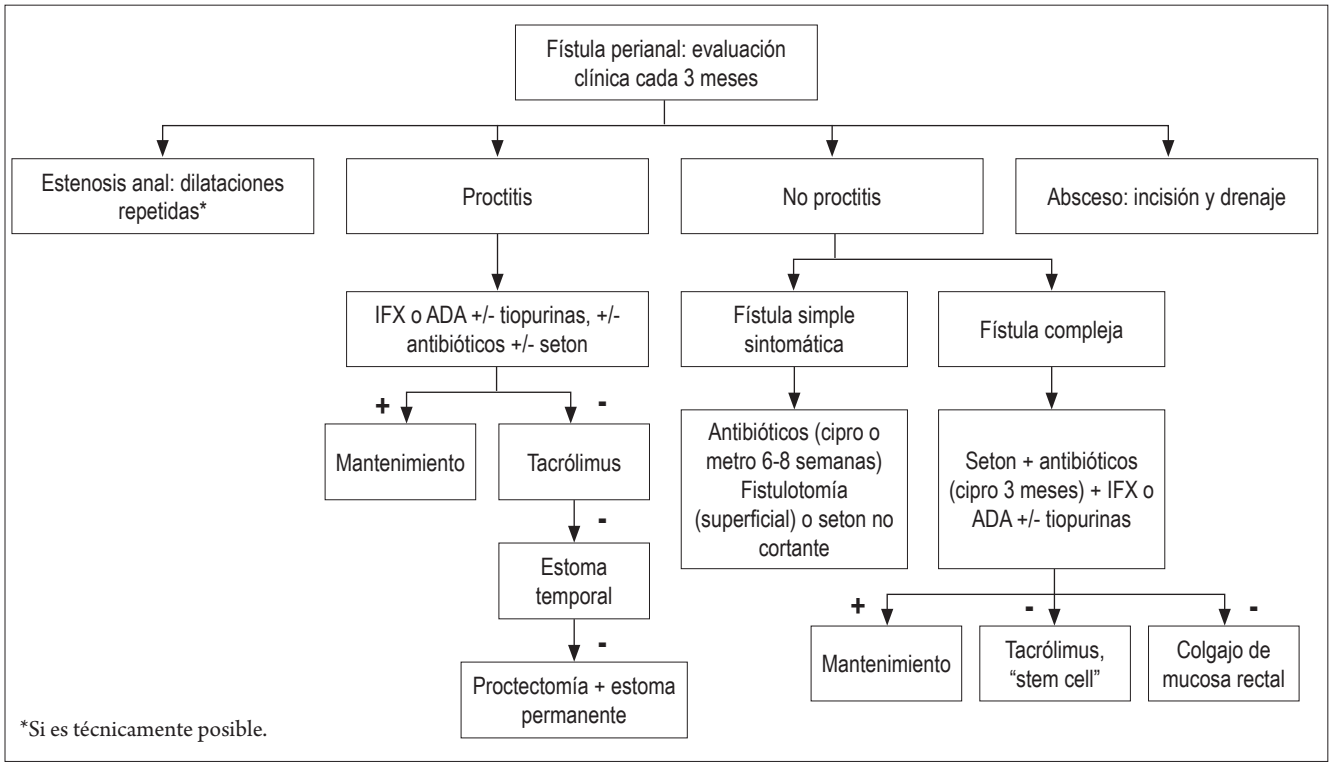
Algoritmo 1. Tratamiento enfermedad de Crohn.



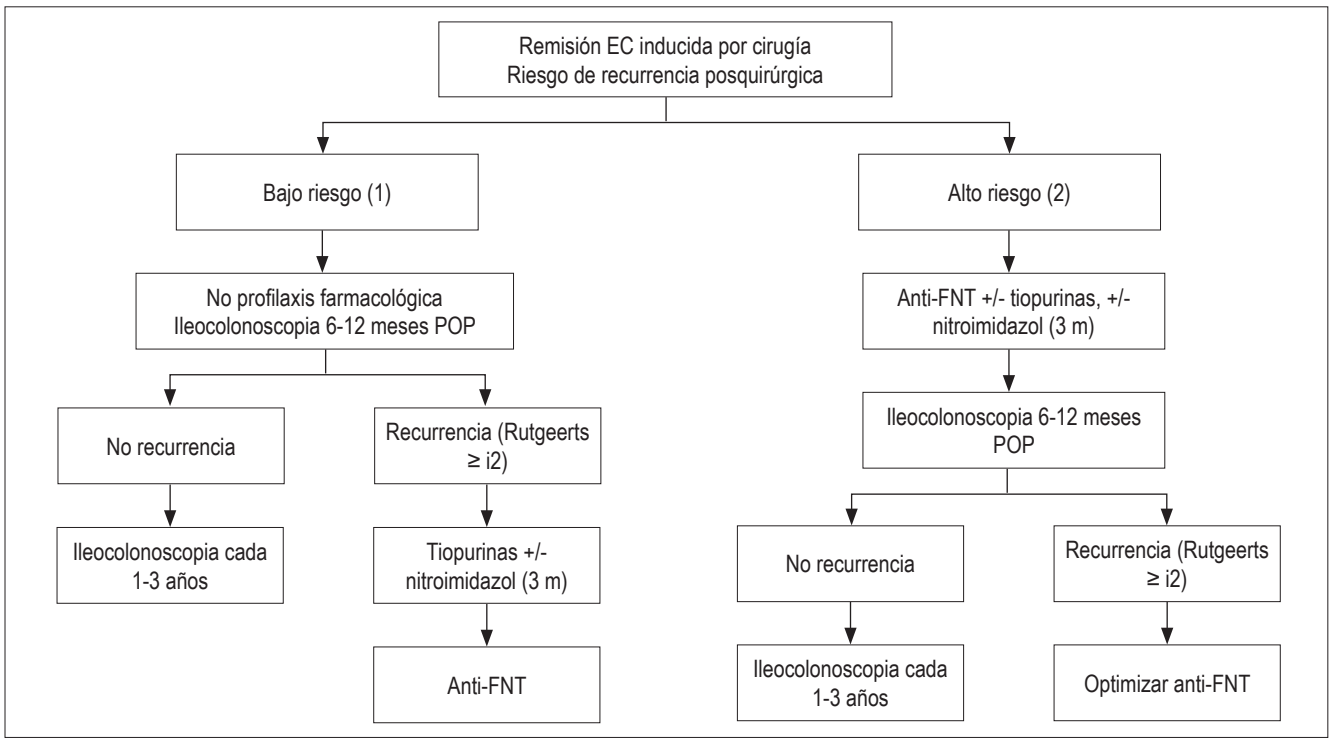
1. Factores de alto riesgo: EC extensa I. delgado, EC severa superior, compromiso rectal, lesiones perianales, comportamiento estenosante y penetrante (B2, B3), lesiones endoscópicas severas, tabaquismo, edad joven al diagnóstico (< 40 años).
2. Monoterapia con anti-FNT en pacientes > 65 años por riesgo de infección, hombres < 35 años por riesgo de linfoma, historia malignidad.

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

Algoritmo 2. Tratamiento EC fistulizante perianal



Algoritmo 3. Tratamiento EC posquirúrgico



1. Bajo riesgo: edad > 50 años, no fumador, primera cirugía, estenosis corta < 10-20 cm, duración EC > 10 años
2. Alto riesgo: edad < 30 años, tabaquismo, > 2 cirugías por C penetrante (B3)

Anexo 1
Análisis de conflicto de intereses

DECLARACIÓN Y ANÁLISIS DE CONFLICTOS DE INTERÉS PARA ENFERMEDAD DE CHRON

Integrante del GDG	¿Presenta conflicto de interés de tipo económico personal?	¿Presenta conflicto de interés de tipo económico no personal?	¿Presenta conflicto de interés de tipo no económico personal?	¿Tiene algún familiar de primer grado con conflicto de interés de tipo económico?	Análisis y decisión
Fabian Juliao	SI	NO	SI	NO	Presenta conflicto por ser "speaker" de medicamentos biológicos para enfermedad de chron a nombre de laboratorios farmaceuticos Exclusion parcial en preguntas de medicamentos biologicos
William Otero	NO	NO	NO	NO	Participación total
Luis Pineda	NO	NO	NO	NO	Ha trabajado con la industria farmacéutica pero no con enfermedad de chron Participación total
Maria T Galeano	SI	NO	SI	NO	Presenta conflicto por ser "speaker" de medicamentos biológicos para enfermedad de chron a nombre de laboratorios farmacéuticos Exclusion parcial en preguntas de medicamentos biologicos
Carlos Fernando Grillo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación total
Ana Marcela Torres	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	De Participación total
María Teresa Vallejo	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Participación total

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

Anexo 2
Preguntas desarrolladas en formato PICO

Pregunta 1. ¿Cuáles son los factores que permiten predecir recaídas en pacientes mayores de 16 años con enfermedad de Crohn?		
Población	**Prueba diagnóstica / Comparador**	**Desenlaces**
Población mayor de 16 años con Enfermedad de Crohn en remisión	PCR MRI (índice de Maria) Calprotectina Colonoscopia Lactoferrina Ecografía Capsula endoscópica ASCAS	Actividad de la enfermedad Calidad de vida Recaída endoscópica Recurrencia de fistulas Hospitalización Cirugía

Pregunta 2. ¿Cuáles son las intervenciones no biológicas más seguras y efectivas para inducir remisión en pacientes mayores de 16 años con Enfermedad de Crohn?		
Población	**Intervención/ Comparador**	**Desenlaces**
Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn ileocecal Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn colónica Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de vía digestiva superior	Esteroides Intravenosos Esteroides Orales (prednisolona, prednisona, budesonida de liberación ileal, budesonida mmx) 5-aminosalicilatos Azatioprina Mercaptopurina Metotrexate Probióticos Antibióticos (Ciprofloxacina, metronidazol, rifaximina)	Ausencia de síntomas clínicos Tasa de remisión Actividad de la enfermedad Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) Tasa de cirugía Tasa de hospitalización Retiro o suspensión del tratamiento por eventos adversos (adherencia al tratamiento) Calidad de vida Eventos adversos

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

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

Población	Intervención/ Comparador	Desenlaces
Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn ileocecal Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn colónica Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de vía digestiva superior	Esteroides Orales (prednisolona, prednisona, budesonida de liberación de intestino delgado, budesonida mmx) 5-aminosalicilatos Azatioprina Mercaptopurina Metotrexate Probióticos Antibióticos (Ciprofloxacina, metronidazol, rifaximina)	Ausencia de síntomas clínicos Tasa de remisión Actividad de la enfermedad Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) Tasa de cirugía Tasa de hospitalización Retiro o suspensión del tratamiento por eventos adversos (adherencia al tratamiento) Calidad de vida Eventos adversos Supervivencia

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

Población	Intervención / Comparador	Desenlaces
Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn ileocecal Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn colónica Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de vía digestiva superior	Monoterapia: Infliximab Adalimumab Vedolizumab Certolizumab pegol Ustequinumab Terapia biológica sola o combinada con metotrexate o azatioprina Biosimilares (infliximab, adalimumab)	Ausencia de síntomas clínicos Tasa de remisión Actividad de la enfermedad Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) Tasa de cirugía Tasa de hospitalización Retiro o suspensión del tratamiento pro eventos adversos (adherencia al tratamiento) Calidad de vida Eventos adversos

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

Población	Intervención/ Comparador	Desenlaces
Población mayor de 16 años con Enfermedad de Crohn perianal	Tratamiento quirúrgico Metronidazol Ciprofloxacina Esteroides Intravenosos Esteroides Orales (prednisolona, prednisona, budesonida) 5-aminosalicilatos Azatriopina Mercaptopurina Metotrexate Probioticos Terapia biológica sola o combinada	Actividad de la enfermedad Calidad de vida Recaída endoscópica Recurrencia de fistulas Hospitalización Cirugía Eventos adversos

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

Población	Intervención / Comparador	Desenlaces
Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn ileocecal Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn colónica Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de intestino delgado aislado Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn de vía digestiva superior Población mayor de 16 años con Diagnóstico de Enfermedad de Crohn fistulizante	Resección Intestinal Drenaje percutáneo Plastia de la estenosis Anastomosis intestinal Laparoscopia operatoria Dilatación endoscópica Fistulotomía	Actividad de la enfermedad Calidad de vida Recaída endoscópica Recurrencia de fistulas Hospitalización Reintervención Quirúrgica Mortalidad Complicaciones perioperatorias

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

Población	Intervención/ Comparador	Desenlaces
Población mayor de 16 años con Diagnóstico Enfermedad de Crohn que requirieron tratamiento quirúrgico	Esteroides Orales (prednisolona, prednisona, budesonida de liberación en intestino delgado, budesonida mmx) 5-aminosalicilatos Azatriopina Mercaptopurina Metotrexate Metronidazol Manejo nutricional Probioticos Antibióticos (Ciprofloxacina, metronidazol, rifaximina)	Ausencia de síntomas clínicos Tasa de remisión Actividad de la enfermedad Mejoría endoscópica (cicatrización de la mucosa) Tasa de cirugía Tasa de hospitalización Retiro o suspensión del tratamiento pro eventos adversos (adherencia al tratamiento) Calidad de vida Eventos adversos

Anexo 3
Bitácoras de búsqueda

PRONÓSTICO

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	• MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/08/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012 - 2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp C-Reactive Protein/ (40622) 2. (c adj5 reacti$ adj5 protein).tw. (57641) 3. (creactive adj5 protein).tw. (68) 4. crp.tw. (39222) 5. exp Magnetic Resonance Imaging/ (388612) 6. (magnetic adj5 resonance adj5 tomography).tw. (28751) 7. (magnetization adj5 transfer adj5 imaging).tw. (853) 8. (imaging adj5 magnetic adj5 resonance).tw. (199952) 9. (imaging$ adj5 chemical adj5 shift).tw. (1176) 10. (tomography adj5 mr$).tw. (8914) 11. (tomography adj5 proton adj5 spin).tw. (42) 12. (spin ajd5 echo adj5 imaging).tw. (0) 13. zeugmatography.tw. (23) 14. nmr.tw. (150492) 15. mri.tw. (197942) 16. (mr adj5 imaging).tw. (43265) 17. (maria adj5 score).tw. (13) 18. exp Leukocyte L1 Antigen Complex/ (1830) 19. calgranulin.tw. (278) 20. calprotectin.tw. (1989) 21. (calcium-binding adj5 protein).tw. (5779) 22. (L1 adj5 antigen).tw. (264)

Estrategia de búsqueda (resultados)	23. (L1 adj5 protein).tw. (2034) 24. ((migratory adj5 inhibitory) and (factor-related adj5 protein)).tw. (0) 25. exp Lactoferrin/ (5666) 26. lactoferrin$.tw. (7191) 27. lactotransferrin.tw. (252) 28. exp Ultrasonography/ (400680) 29. exp Ultrasonography, Doppler/ (66581) 30. echogra$.tw. (10041) 31. ultraso$.tw. (323134) 32. sonography.tw. (30920) 33. echotomography.tw. (623) 34. doptone.tw. (12) 35. echoscopy.tw. (51) 36. echosound.tw. (1) 37. sonogram.tw. (1492) 38. exp Capsule Endoscopy/ (2452) 39. (capsule adj5 endoscop$).tw. (3577) 40. (capsule adj5 enteroscopy).tw. (405) 41. ASCA$.tw. (11244) 42. or/1-41 (1271843) 43. exp Crohn Disease/ (35815) 44. Crohn$.tw. (40956) 45. (regional$ adj5 enter$).tw. (1167) 46. (regional adj5 ileiti$).tw. (295) 47. (regional adj5 colitis).tw. (182) 48. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (196) 49. (colitis adj5 granulomatous).tw. (442) 50. ileocolitis.tw. (415) 51. (terminal adj5 ileitis).tw. (416) 52. (cleron adj5 disease).tw. (0) 53. or/43-52 (50141) 54. 42 and 53 (4966) 55. limit 54 to (yr="2012 - 2017" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (407)
# de referencias identificadas	407
# de referencias sin duplicados	352 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	16/08/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'c reactive protein'/exp (130934) 2. (c NEAR/5 reacti* NEAR/5 protein):ab,ti (76716) 3. (creactive NEAR/5 protein):ab,ti (934) 4. crp:ab,ti (70211) 5. 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp (743843) 6. magnetic:ab,ti AND ((resonance NEAR/5 tomography):ab,ti) (31138) 7. magnetization:ab,ti AND ((transfer NEAR/5 imaging):ab,ti) (1069)

Estrategia de búsqueda (resultados)	8. imaging:ab,ti AND ((magnetic NEAR/5 resonance):ab) (232834) 9. imaging:ab,ti AND ((chemical NEAR/5 shift):ab,ti) (2339) 10. (tomography NEAR/5 mr*):ab,ti (366762) 11. tomography:ab,ti AND ((proton NEAR/5 spin):ab,ti) (38) 12. spin:ab,ti AND ((echo NEAR/5 imaging):ab,ti) (3521) 13. zeugmatography:ab,ti (26) 14. nmr:ab,ti (165303) 15. mri:ab,ti (310434) 16. (mr NEAR/5 imaging):ab,ti (53137) 17. (maria NEAR/5 score):ab,ti (38) 18. 'calgranulin'/exp (5216) 19. calgranulin:ab,ti (410) 20. calprotectin:ab,ti (3775) 21. ('calcium binding' NEAR/5 protein):ab,ti (6239) 22. (l1 NEAR/5 antigen):ab,ti (308) 23. (l1 NEAR/5 protein):ab,ti (2467) 24. ((migratory NEAR/5 inhibitory):ab,ti) AND (('factor related' NEAR/5 protein):ab,ti) (1) 25. 'lactoferrin'/exp (9094) 26. lactoferrin*:ab,ti (7938) 27. lactotransferrin:ab,ti (291) 28. 'echography'/exp (673488) 29. 'doppler ultrasonography'/exp (60536) 30. echogra*:ab,ti (15066) 31. ultraso*:ab,ti (434187) 32. sonography:ab,ti (39307) 33. echotomography:ab,ti (774) 34. doptone:ab,ti (13) 35. echoscopy:ab,ti (60) 36. echosound:ab,ti (4) 37. sonogram:ab,ti (2095) 38. 'capsule endoscopy'/exp (7111) 39. (capsule NEAR/5 endoscop*):ab,ti (6170) 40. (capsule NEAR/5 enteroscopy):ab,ti (683) 41. anti–saccharomyces:ab,ti AND ((cerevisiae NEAR/5 antibody):ab,ti) (125) 42. asca*:ab,ti (12964) 43. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 (2155398) 44. 'Crohn disease'/exp (75375) 45. 'colon Crohn disease'/exp (1841) 46. Crohn*:ab,ti (63039) 47. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1373) 48. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 49. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 50. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (194) 51. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 52. ileocolitis:ab,ti (563) 53. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (543) 54. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 55. #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 (13399) 56. #43 AND #55 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2017]/py (147)
# de referencias identificadas	147
# de referencias sin duplicados	145 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	07/07/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Magnetic Resonance Imaging] explode all trees 7463 2. (magnetic near/5 resonance near/5 tomography):ti,ab 497 3. (magnetization near/5 transfer near/5 imaging):ti,ab 35 4. (imaging near/5 magnetic near/5 resonance):ti,ab 7893 5. (imaging* near/5 chemical near/5 shift):ti,ab 25 6. (tomography near/5 mr*):ti,ab 195 7. (tomography near/5 proton near/5 spin):ti,ab 2 8. (spin ajd5 echo near/5 imaging):ti,ab 0 9. zeugmatography:ti,ab 0 10. nmr:ti,ab 328 11. mri:ti,ab 8890 12. (mr near/5 imaging):ti,ab 1029 13. (maria near/5 score):ti,ab 0 14. MeSH descriptor: [Leukocyte L1 Antigen Complex] explode all trees 107 15. calgranulin:ti,ab 6 16. calprotectin:ti,ab 300 17. (calcium-binding near/5 protein):ti,ab 21 18. (L1 near/5 antigen):ti,ab 5 19. (L1 near/5 protein):ti,ab 23 20. (migratory near/5 inhibitory):ti,ab and (factor-related near/5 protein):ti,ab 0 21. MeSH descriptor: [Lactoferrin] explode all trees 161 22. lactoferrin*:ti,ab 334 23. lactotransferrin:ti,ab 0 24. MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees 12570 25. MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler] explode all trees 2898 26. echogra*:ti,ab 301 27. ultraso*:ti,ab 19896 28. sonography:ti,ab 1277 29. echotomography:ti,ab 6 30. doptone:ti,ab 0 31. echoscopy:ti,ab 2 32. echosound:ti,ab 0 33. sonogram:ti,ab 41 34. MeSH descriptor: [Capsule Endoscopy] explode all trees 154 35. (capsule near/5 endoscop*):ti,ab 312 36. (capsule near/5 enteroscopy):ti,ab 18 37. (Anti–Saccharomyces near/5 cerevisiae near/5 antibody):ti,ab 4 38. ASCA*:ti,ab 284 39. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 of #37 or #38 40376 40. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees 1144 41. Crohn*:ab,ti 2368 42. (regional* near/5 enter*):ab,ti 12 43. (regional near/5 ileiti*):ab,ti 2 44. (regional near/5 colitis):ab,ti 2

Estrategia de búsqueda (resultados)	45. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti 0 46. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti 0 47. ileocolitis:ab,ti 24 48. (terminal near/5 ileitis):ab,ti 1 49. (cleron near/5 disease):ab,ti 0 50. #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 of #47 or #48 or #49 2471 51. #39 and #50 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments 11
# de referencias identificadas	11
# de referencias sin duplicados	11 (ver archivo EndNote)

MEDICAMENTOS NO BIOLÓGICOS

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	• MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	16/08/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012 - 2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Crohn Disease/ (35795) 2. Crohn$.tw. (40970) 3. (regional$ adj5 enter$).tw. (1167) 4. (regional adj5 ileiti$).tw. (295) 5. (regional adj5 colitis).tw. (182) 6. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (196) 7. (colitis adj5 granulomatous).tw. (442) 8. ileocolitis.tw. (415) 9. (terminal adj5 ileitis).tw. (416) 10. (cleron adj5 disease).tw. (0) 11. or/1-10 (50154) 12. exp Adrenal Cortex Hormones/ (382543) 13. cortic$.tw. (378388) 14. (adren$ adj5 cort$).tw. (30413) 15. (adren$ adj5 steroid$).tw. (8473) 16. adrenocorticosteroid.tw. (142) 17. (adreno$ adj5 hormone$).tw. (12527) 18. exp Glucocorticoids/ (184091) 19. gl?cocort$.tw. (64780) 20. exp Prednisone/ (38793) 21. predniso$.tw. (48789) 22. exp Methylprednisolone/ (18648) 23. methylpredniso$.tw. (14683) 24. exp Betamethasone/ (7082) 25. betamet?a$.tw. (4614) 26. (beta adj5 methason$).tw. (144) 27. betadexamethasone.tw. (0) 28. flubenisolone.tw. (0) 29. exp Budesonide/ (4165)

Estrategia de búsqueda (resultados)	30. budesonide.tw. (4741) 31. dexbudesonide.tw. (0) 32. exp Mesalamine/ (3214) 33. mesala?ine.tw. (2122) 34. meta-aminosalicylic.tw. (0) 35. 5-aminosalicyli$.tw. (1752) 36. 5-asa.tw. (1422) 37. exp Azathioprine/ (14342) 38. az?thiop$.tw. (14633) 39. exp 6-Mercaptopurine/ (19317) 40. mercaptopurine.tw. (4326) 41. exp Methotrexate/ (36982) 42. meth?otrexat$.tw. (38521) 43. metot?rexate.tw. (65) 44. methohexate.tw. (0) 45. amethopterin.tw. (407) 46. methylaminopterin$.tw. (8) 47. mtx.tw. (11536) 48. exp Probiotics/ (12966) 49. probiotic$.tw. (16678) 50. exp Ciprofloxacin/ (12241) 51. ciprofloxacin.tw. (22416) 52. exp Metronidazole/ (12192) 53. metronidazol$.tw. (14418) 54. rifaximin.tw. (944) 55. or/12-54 (854013) 56. 11 and 55 (7187) 57. limit 56 to (yr="2012 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (507)
# de referencias identificadas	507
# de referencias sin duplicados	429 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	16/08/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
	1. 'Crohn disease'/exp (75362) 2. 'colon Crohn disease'/exp (1841) 3. Crohn*:ab,ti (63024) 4. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1373) 5. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 6. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 7. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (194) 8. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 9. ileocolitis:ab,ti (563) 10. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (543) 11. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (84850)

Estrategia de búsqueda (resultados)	13. 'corticosteroid'/exp (864629) 14. cortic*:ab,ti (470550) 15. (adren* NEAR/5 cort*):ab,ti (33200) 16. (adren* NEAR/5 steroid*):ab,ti (9680) 17. adrenocorticosteroid:ab,ti (159) 18. (adreno* NEAR/5 hormone*):ab,ti (13482) 19. 'glucocorticoid'/exp (659233) 20. gl?cocort* (120992) 21. 'prednisone'/exp (155867) 22. predniso*:ab,ti (71867) 23. 'methylprednisolone'/exp (81407) 24. methylpredniso*:ab,ti (21346) 25. 'betamethasone'/exp (15990) 26. betamet?a* (21804) 27. (beta NEAR/5 methason*):ab,ti (82) 28. betadexamethasone:ab,ti (0) 29. flubenisolone:ab,ti (0) 30. 'budesonide'/exp (18062) 31. budesonide:ab,ti (7001) 32. dexbudesonide:ab,ti (0) 33. 'mesalazine'/exp (15217) 34. mesala?ine (15433) 35. 'meta aminosalicylic':ab,ti (0) 36. 5- AND aminosalicyli*:ab,ti (3493) 37. '5 asa':ab,ti (2683) 38. 'azathioprine'/exp (84068) 39. 'azathioprine derivative'/exp (54) 40. az?thiop* (86559) 41. 'mercaptopurine'/exp (25094) 42. mercaptopurine:ab,ti (5839) 43. 'methotrexate'/exp (156067) 44. 'methotrexate derivative'/exp (310) 45. meth?otrexat* (70) 46. metot?rexate (95) 47. methohexate:ab,ti (0) 48. amethopterin:ab,ti (414) 49. methylaminopterin* (16) 50. mtx:ab,ti (18766) 51. 'probiotic agent'/exp (25142) 52. probiotic*:ab,ti (20884) 53. 'ciprofloxacin'/exp (83382) 54. ciprofloxacin:ab,ti (29300) 55. 'metronidazole'/exp (59462) 56. metronidazol*:ab,ti (19135) 57. 'rifaximin'/exp (3589) 58. rifaximin:ab,ti (1628) 59. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 (1493677) 60. #12 AND #359 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2017]/py (303)
# de referencias identificadas	303
# de referencias sin duplicados	300 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	07/07/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees (1144) 2. Crohn*:ab,ti (2368) 3. (regional* near/5 enter*):ab,ti (12) 4. (regional near/5 ileiti*):ab,ti (2) 5. (regional near/5 colitis):ab,ti (2) 6. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti (0) 7. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti (0) 8. ileocolitis:ab,ti (24) 9. (terminal near/5 ileitis):ab,ti (1) 10. (cleron near/5 disease):ab,ti (0) 11. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (2471) 12. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees (13079) 13. cortic*:ti,ab (18763) 14. (adren* near/5 cort*):ti,ab (1292) 15. (adren* near/5 steroid*):ti,ab (197) 16. adrenocorticosteroid:ti,ab (11) 17. (adreno* near/5 hormone*):ti,ab (822) 18. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (4091) 19. gl?cocort*:ti,ab (3204) 20. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (2944) 21. predniso*:ti,ab (8028) 22. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (1702) 23. methylpredniso*:ti,ab (2334) 24. MeSH descriptor: [Betamethasone] explode all trees (1096) 25. betamet?a*:ti,ab (398) 26. (beta near/5 methason*):ti,ab (26) 27. betadexamethasone:ti,ab (0) 28. flubenisolone:ti,ab (0) 29. MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees (1320) 30. budesonide:ti,ab (3147) 31. dexbudesonide:ti,ab (0) 32. MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees (441) 33. mesala?ine:ti,ab (561) 34. meta-aminosalicylic:ti,ab (0) 35. 5-aminosalicyli*:ti,ab (267) 36. 5-asa:ti,ab (270) 37. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1124) 38. az?thiop*:ti,ab (1703) 39. MeSH descriptor: [6-Mercaptopurine] explode all trees (1268) 40. mercaptopurine:ti,ab (337) 41. MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees (2981) 42. meth?otrexat*:ti,ab (3) 43. metot?rexate:ti,ab (4) 44. methohexate:ti,ab (0) 45. amethopterin:ti,ab (2) 46. methylaminopterin*:ti,ab (0)

Estrategia de búsqueda (resultados)	47. mtx:ti,ab (2370) 48. MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees (1643) 49. probiotic*:ti,ab (2741) 50. MeSH descriptor: [Ciprofloxacin] explode all trees (947) 51. ciprofloxacin:ti,ab (1755) 52. MeSH descriptor: [Metronidazole] explode all trees (1862) 53. metronidazol*:ti,ab (2997) 54. rifaximin:ti,ab (297) 55. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 of #37 or #38 or #39 or 40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 of #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 (167288) 56. #11 and #55 Publication Year from 2012 to 2017, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (37)
# de referencias identificadas	37
# de referencias sin duplicados	37 (ver archivo EndNote)

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Reporte de búsqueda electrónica #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	• MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	28/06/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012 - 2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Crohn Disease/ (35172) 2. Crohn$.tw. (40339) 3. (regional$ adj5 enter$).tw. (1150) 4. (regional adj5 ileiti$).tw. (293) 5. (regional adj5 colitis).tw. (182) 6. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (194) 7. (colitis adj5 granulomatous).tw. (432) 8. ileocolitis.tw. (407) 9. (terminal adj5 ileitis).tw. (414) 10. (cleron adj5 disease).tw. (0) 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (49372) 12. (TNFadj5 alpha adj5 inhibitor$).tw. (0) 13. (tumor adj5 necrosis adj5 factor adj5 alpha adj5 inhibitor).tw. (772) 14. (anti adj5 TNF adj5 alpha).tw. (5876) 15. exp Immunosuppressive Agents/ (292319) 16. immunosuppress$.tw. (127557) 17. (immun$ adj5 supress$).tw. (40) 18. immunodepressant.tw. (136) 19. exp Biological Therapy/ (407582) 20. (biologic$ adj5 therap$).tw. (14333) 21. biotherap$.tw. (2564) 22. (biologic$ adj5 response adj5 modifier$).tw. (2376) 23. (brm adj5 therap$).tw. (65)

Estrategia de búsqueda (resultados)	24. immunotherap$.tw. (62645) 25. (immun$ adj5 therap$).tw. (63325) 26. (immun$ adj5 treatment).tw. (47952) 27. exp Antibodies, Monoclonal, Humanized/ (37036) 28. exp Antibodies, Monoclonal/ (210243) 29. antibod$.tw. (788906) 30. vedolizumab.tw. (310) 31. exp Ustekinumab/ (568) 32. ustekinumab.tw. (948) 33. exp Immunoglobulin Fab Fragments/ (25144) 34. immunoglobulin$.tw. (140889) 35. (fab adj5 fragment$).tw. (6473) 36. exp Certolizumab Pegol/ (457) 37. certolizumab.tw. (762) 38. exp Infliximab/ (8873) 39. infliximab.tw. (10182) 40. exp Adalimumab/ (4071) 41. adalimumab.tw. (5024) 42. Crohn Disease/ or Adalimumab/ or Biosimilar Pharmaceuticals/ or Biological Products/ or abp-501.mp. (58223) 43. Biosimilar Pharmaceuticals/ or Antibodies, Monoclonal/ or ct-p13.mp. or Infliximab/ (182962) 44. 40 or 41 or 42 or 43 (236345) 45. exp Biosimilar Pharmaceuticals/ (895) 46. biosimilar$.tw. (1889) 47. 45 or 46 (1976) 48. 44 and 47 (1159) 49. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 48 (1644661) 50. 11 and 49 (11203) 51. limit 50 to (“reviews (best balance of sensitivity and specificity)” and last 5 years) (969)
# de referencias identificadas	969
# de referencias sin duplicados	913 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	28/06/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. ‘Crohn disease’/exp (74811) 2. ‘colon Crohn disease’/exp (1830) 3. Crohn*:ab,ti (62562) 4. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1371) 5. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 6. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214)

Estrategia de búsqueda (resultados)	7. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (191) 8. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 9. ileocolitis:ab,ti (562) 10. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (540) 11. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (84213) 13. 'tumor necrosis factor alpha inhibitor'/exp (67178) 14. (tnf NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor*:ab,ti (5067) 15. (tumor NEAR/5 necrosis):ab,ti AND (factor NEAR/5 alpha):ab,ti AND inhibitor:ab,ti (2535) 16. (anti NEAR/5 tnf):ab,ti AND alpha:ab,ti (3165) 17. 'immunosuppressive agent'/exp (830811) 18. immunosuppress*:ab,ti (176239) 19. (immu* NEAR/5 supress*):ab,ti (155) 20. immunodepressant:ab,ti (215) 21. 'biological therapy'/exp (1401311) 22. (biologic* NEAR/5 therap*):ab,ti (22249) 23. biotherap*:ab,ti (3617) 24. (biologic* NEAR/5 response):ab,ti AND modifier*:ab,ti (2772) 25. (brm NEAR/5 therap*):ab,ti (111) 26. 'immunotherapy'/exp (164044) 27. immunotherap*:ab,ti (86340) 28. (immun* NEAR/5 therap*):ab,ti (88930) 29. (immun* NEAR/5 treatment):ab,ti (66616) 30. 'monoclonal antibody'/exp (441198) 31. antibod*:ab,ti (945991) 32. 'vedolizumab'/exp (1247) 33. vedolizumab:ab,ti (666) 34. 'ustekinumab'/exp (3513) 35. ustekinumab:ab,ti (1841) 36. 'immunoglobulin f (ab) fragment'/exp (7979) 37. immunoglobulin*:ab,ti (166007) 38. (fab NEAR/5 fragment*):ab,ti (7069) 39. 'certolizumab pegol'/exp (4353) 40. certolizumab:ab,ti (2059) 41. 'infliximab'/exp (39304) 42. infliximab:ab,ti (18947) 43. 'adalimumab'/exp (23391) 44. adalimumab:ab,ti (11714) 45. 'abp-501' (34) 46. 'ct-p13' (197) 47. #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 (46994) 48. 'biosimilar agent'/exp (2220) 49. biosimilar*:ab,ti (3444) 50. #48 OR #49 (3928) 51. #47 AND #50 (835) 52. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR)#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #50 OR #51 (3085383) 53. #12 AND #52 (32841) 54. #53 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2012-2017]/py AND [embase]/lim (468)
# de referencias identificadas	468
# de referencias sin duplicados	373 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	28/06/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees (1134) 2. Crohn*:ab,ti (2347) 3. (regional* near/5 enter*):ab,ti (12) 4. (regional near/5 ileiti*):ab,ti (2) 5. (regional near/5 colitis):ab,ti (2) 6. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti (0) 7. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti (8) 8. ileocolitis:ab,ti (24) 9. (terminal near/5 ileitis):ab,ti (1) 10. (cleron near/5 disease):ab,ti (0) 11. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (2450) 12. (TNF near/5 alpha near/5 inhibitor*):ti,ab (102) 13. (tumor near/5 necrosis near/5 factor near/5 alpha near/5 inhibitor):ti,ab (36) 14. (anti near/5 TNF near/5 alpha):ti,ab (205) 15. MeSH descriptor: [Immunosuppressive Agents] explode all trees (4965) 16. Immunosuppressive Agents (6506) 17. (immun* near/5 supress*):ti,ab (3) 18. immunodepressant:ti,ab (5) 19. MeSH descriptor: [Biological Therapy] explode all trees (12375) 20. (biologic* near/5 therap*):ti,ab (859) 21. biotherap*:ti, (89) 22. (biologic* near/5 response near/5 modifier*):ti,ab (160) 23. (brm near/5 therap*):ti,ab (7) 24. immunotherap*:ti,ab (5019) 25. (immun* near/5 therap*):ti,ab (7933) 26. (immun* near/5 treatment):ti,ab (3602) 27. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal, Humanized] explode all trees (3389) 28. MeSH descriptor: [Antibodies, Monoclonal] explode all trees (6991) 29. antibod*:ti,ab (18526) 30. vedolizumab:ti,ab (104) 31. MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees (56) 32. ustekinumab:ti,ab (247) 33. MeSH descriptor: [Immunoglobulin Fab Fragments] explode all trees (669) 34. immunoglobulin*:ti,ab (4113) 35. (fab near/5 fragment*):ti,ab (65) 36. MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees (70) 37. certolizumab:ti,ab (282) 38. MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees (465) 39. infliximab:ti,ab (1229) 40. MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees (285) 41. adalimumab:ti,ab (1189) 42. abp-501:ti,ab (7) 43. ct-p13:ti,ab (31) 44. #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 (2205) 45. MeSH descriptor: [Biosimilar Pharmaceuticals] explode all trees (33)

Estrategia de búsqueda (resultados)	46. biosimilar*:ab,ti (273) 47. #45 or #46 (276) 48. #44 and #47 (84) 49. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 of #37 or #38 or #39 or 40 or #41 or #48 (163231) 50. #11 and #49 Publication, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (105)
# de referencias identificadas	63
# de referencias sin duplicados	52 (ver archivo EndNote)

ENFERMEDAD PERIANAL

Reporte de búsqueda electrónica #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	• MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	15/08/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Crohn Disease/ (35805) 2. Crohn$.tw. (40988) 3. (regional$ adj5 enter$).tw. (1167) 4. (regional adj5 ileiti$).tw. (295) 5. (regional adj5 colitis).tw. (182) 6. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (196) 7. (colitis adj5 granulomatous).tw. (442) 8. ileocolitis.tw. (416) 9. (terminal adj5 ileitis).tw. (416) 10. (cleron adj5 disease).tw. (0) 11. or/1-10 (50174) 12. perianal.tw. (6225) 13. 11 and 12 (1534) 14. limit 13 to “reviews (best balance of sensitivity and specificity)”
# de referencias identificadas	320
# de referencias sin duplicados	307 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	16/08/2017

Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'Crohn disease'/exp (75362) 2. 'colon Crohn disease'/exp (1841) 3. Crohn*:ab,ti (63024) 4. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1373) 5. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 6. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 7. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (194) 8. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 9. ileocolitis:ab,ti (563) 10. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (543) 11. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (84850) 13. perianal:ab,ti (9455) 14. #12 AND #13 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2012-2017]/py (62)
# de referencias identificadas	62
# de referencias sin duplicados	37 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	16/08/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees 1144 2. Crohn*:ab,ti 2368 3. (regional* near/5 enter*):ab,ti 12 4. (regional near/5 ileiti*):ab,ti 2 5. (regional near/5 colitis):ab,ti 2 6. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti 0 7. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti 0 8. ileocolitis:ab,ti 24 9. (terminal near/5 ileitis):ab,ti 1 10. (cleron near/5 disease):ab,ti 0 11. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 2471 12. perianal:ti,ab 398 13. #11 and #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments 3
# de referencias identificadas	3
# de referencias sin duplicados	3 (ver archivo EndNote)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y ENDOSCÓPICO

Reporte de búsqueda electrónica #1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	• MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	06/067/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. exp Crohn Disease/ (35172) 2. Crohn$.tw. (40339) 3. (regional$ adj5 enter$).tw. (1150) 4. (regional adj5 ileiti$).tw. (293) 5. (regional adj5 colitis).tw. (182) 6. (enteritis adj5 granulomatous).tw. (194) 7. (colitis adj5 granulomatous).tw. (432) 8. ileocolitis.tw. (407) 9. (terminal adj5 ileitis).tw. (414) 10. (cleron adj5 disease).tw. (0) 11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (49372) 12. exp General Surgery/ (128) 13. surg$.tw. (182708) 14. (operative adj5 intervention).tw. (644) 15. (operative adj5 repair).tw. (273) 16. (operative adj5 treatment).tw. (2017) 17. resection.tw. (28549) 18. exp Drainage/ (23) 19. (drainage adj5 percutaneous).tw. (770) 20. exp Laparoscopy/ (63) 21. (laparoscop$ adj5 surg$).tw. (4544) 22. strictureplasty.tw. (30) 23. bypass.tw. (9612) 24. exp Dilatation/ (1) 25. dilat$.tw. (11489) 26. exp Anastomosis, Surgical/ (41) 27. anastomo$.tw. (6062) 28. exp Endoscopy/ (213) 29. (endoscop$ adj5 surgical).tw. (1072) 30. (endoscop$ adj5 interventional).tw. (143) 31. fistulotomy.tw. (39) 32. or/12-31 (207914) 33. 11 and 32 (965) 34. limit 33 to “reviews (best balance of sensitivity and specificity)” (129)
# de referencias identificadas	129
# de referencias sin duplicados	123 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	07/07/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	2012-2017
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. 'Crohn disease'/exp (74942) 2. 'colon Crohn disease'/exp (1831) 3. Crohn*:ab,ti (62691) 4. (regional* NEAR/5 enter*):ab,ti (1372) 5. (regional NEAR/5 ileiti*):ab,ti (308) 6. (regional NEAR/5 colitis):ab,ti (214) 7. (enteritis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (192) 8. (colitis NEAR/5 granulomatous):ab,ti (570) 9. ileocolitis:ab,ti (563) 10. (terminal NEAR/5 ileitis):ab,ti (541) 11. (cleron NEAR/5 disease):ab,ti (0) 12. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 (4384) 13. 'surgery'/exp (4189568) 14. surg*:ab,ti (2160909) 15. (operative NEAR/5 intervention):ab,ti (7362) 16. (operative NEAR/5 repair):ab,ti (3653) 17. (operative NEAR/5 treatment):ab,ti (23505) 18. resection:ab,ti (330309) 19. 'percutaneous drainage'/exp (6191) 20. (drainage NEAR/5 percutaneous):ab,ti (9303) 21. 'laparoscopy'/exp (130180) 22. (laparoscop* NEAR/5 surg*):ab,ti (49130) 23. strictureplasty:ab,ti (330) 24. bypass:ab,ti (151156) 25. 'dilatation'/exp (14473) 26. dilat*:ab,ti (180987) 27. 'anastomosis'/exp (159915) 28. anastomo*:ab,ti (101621) 29. 'endoscopic therapy'/exp (13188) 30. (endoscop* NEAR/5 surgical):ab,ti (11591) 31. (endoscop* NEAR/5 interventional):ab,ti (1374) 32. fistulotomy:ab,ti (720) 33. #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 (4985128) 34. #12 AND #33 (25329) 35. #34 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [embase]/lim (565)
# de referencias identificadas	565
# de referencias sin duplicados	550 (ver archivo EndNote)

Reporte de búsqueda electrónica #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	07/07/2017
Fecha de actualización (auto alerta)	Indefinida
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda (resultados)	1. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees (1134) 2. Crohn*:ab,ti (2347) 3. (regional* near/5 enter*):ab,ti (12) 4. (regional near/5 ileiti*):ab,ti (2) 5. (regional near/5 colitis):ab,ti (2) 6. (enteritis near/5 granulomatous):ab,ti (0) 7. (colitis near/5 granulomatous):ab,ti (8) 8. ileocolitis:ab,ti (24) 9. (terminal near/5 ileitis):ab,ti (1) 10. (cleron near/5 disease):ab,ti (0) 11. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (2450) 12. MeSH descriptor: [General Surgery] explode all trees (365) 13. surg*:ti,ab (116447) 14. (operative near/5 intervention):ab,ti (271) 15. (operative near/5 repair):ab,ti (148) 16. (operative near/5 treatment):ab,ti (1317) 17. resection:ti,ab (10916) 18. MeSH descriptor: [Drainage] explode all trees (2735) 19. (drainage near/5 percutaneous):ab,ti (202) 20. MeSH descriptor: [Laparoscopy] explode all trees (6088) 21. (laparoscop* near/5 surg*):ab,ti (5454) 22. strictureplasty:ab,ti (6) 23. bypass:ab,ti (12893) 24. MeSH descriptor: [Dilatation] explode all trees (406) 25. dilat*:ab,ti (7654) 26. MeSH descriptor: [Anastomosis, Surgical] explode all trees (2378) 27. anastomo*:ab,ti (2680) 28. MeSH descriptor: [Endoscopy] explode all trees (17762) 29. (endoscop* near/5 surgical):ab,ti (398) 30. (endoscop* near/5 interventional):ab,ti (40) 31. fistulotomy:ab,ti (49) 32. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 144793 33. #11 and #32 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (43)
# de referencias identificadas	43
# de referencias sin duplicados	43 (ver archivo EndNote)

Anexo 4
Perfiles de evidencia

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

Proteína C reactiva

Bibliografía: Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. Gut. 2008 Oct;57(10):1386-92 Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2006 Jul;12(7):551-7. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M, Karoui S, Zouari B, Boubaker J, Kaabachi N, Filali A. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010 Mar;22(3):340-5.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Proteina C Reactiva	no uso	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Riesgo de recaida (evaluado con : riesgo de recaida, sin otra especificación)												
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	-/29	-/50	HR 1.5 (1.1 a 1.9) c	-- por 1.000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaida, punto de corte 20mg/L (evaluado con : Riesgo de recaida, sin otra especificación)												
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	-/71 e		RR 10.5 (2.3 a 48.1)	11 menos por 1.000 (de 2 menos a 48 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaida - punto de corte 9mg/L (evaluado con : Riesgo de recaida, sin otra especificación)												
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	muy serio f	ninguno	-/53		RR 9.1 (0.5 a 53.3)	9 menos por 1.000 (de 1 menos a 53 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Alto riesgo de sesgo de selección y confusión
b. Bajo tamaño de muestra; intervalo de confianza cruza por 1.25
c. Resultados de análisis multivariado

d. Amplio intervalo de confianza
e. Total de pacientes del estudio; no discriminado por valores o por recaida
f. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0.75 y 1.25

Velocidad de eritrosedimentación

Bibliografía: Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lémann M, Mary JY; Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2006 Jul;12(7):551-7.

Certainty assessment							№ de pacientes	Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Velocidad de eritrosedimentación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaida (seguimiento: rango 12 a 18 meses ; evaluado con : CDAI mayor a 150)											
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	-/71	HR 1.3 (1.0 a 1.7) c	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕OOO MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos
Explicaciones
a. Alto riesgo de selección y confusión
b. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por valor nulo y 1.25
c. Análisis bivariado.

ASCAS

Bibliografía: Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, Cohen A, Vermeire S, Dufresne L, Franchimont D, Wild GE. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. Gut. 2008 Oct;57(10):1386-92

Certainty assessment							№ de pacientes	Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ASCAS	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaida (seguimiento: 1 años ; evaluado con : CDAI)											
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	-/71	HR 1.20 (0.54 a 2.50)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 3 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos
Explicaciones
a. Alto riesgo de sesgo de selección y confusión
b. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0.75 y 1.25

Calprotecina fecal

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

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

Explicaciones
a. Dos estudios incluyeron población menor a 18 años y pacientes con colitis ulcerativa (enfermedad inflamatoria intestinal)
b. alta heterpgeneidad entre los estudios. I2= 57.5 para análisis agrupado - sensibilidad y 70% para análisis agrupado - especificidad. Amplia área de predicción.
c. 672 con enfermedad inflamatoria, 354 con enfermedad de Crohn.

Niveles séricos de infIximab

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

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Niveles séricos de Infliximab <2 microgramos/ml	niveles séricos de infliximab >2 microgramos/ml	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Niveles de infliximab y remisión (seguimiento: rango 8 a 54 semanas)												
6	estudios observacionales b	serio c,d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	e		-	SMD 0.7 SD más alto. (0.3 más alto. a 1.1 más alto.)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Niveles séricos de Infliximab <2 microgramos/ml	niveles séricos de infliximab >2 microgramos/ml	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión de la enfermedad (seguimiento: rango 8 a 54 semanas; evaluado con : remisión clínica, sin otra especificación)f												
7	estudios observacionales	serio d	serio g	serio h	no es serio	ninguno	e	e	RR 3.04 (1.42 a 6.51)	3 menos por 1.000 (de 1 menos a 7 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Remisión endoscópica (seguimiento: rango 8 a 68 semanas; evaluado con : remisión endoscópica, sin otra especificación)												
4	estudios observacionales	serio d	serio i	serio h	no es serio	ninguno	e	e	RR 3.0 (1.4 a 6.5)	3 menos por 1.000 (de 1 menos a 7 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; SMD: Diferencia media estandarizada; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Medidos con ELISA o Inmunoensayo
b. Incluye resultados de 3 ensayos clínicos
c. Ensayos clínicos fueron evaluados con escala para estudios de cohorte
d. Alto riesgo de sesgo de confusión y medición de los desenlaces (items 4 y 5 de escala Newcastle Otawa)
e. No reportado
f. Tiempo de medición de los niveles
g. Alta heterogeneidad entre los estudios. I2=88%
h. Análisis agrupado incluyó pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal, sin otra especificación y pacientes con colitis ulcerativa
i. Información no brindada por los autores de la revisión

Resonancia magnética nuclear para remisión profunda

Bibliografía: Thomassin L, Armengol-Debeir L, Charpentier C, Bridoux V, Koning E, Savoye G, Savoye-Collet C. Magnetic resonance imaging may predict deep remission in patients with perianal fistulizing Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2017 Jun 21;23(23):4285-4292.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resonancia magnética nuclear		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión clínica (evaluado con : remisión clínica)												
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	11/26 (42.3%) c	16/23 (69.6%)	OR 4.70 (1.21 a 49.00) d	219 más por 1.000 (de 39 más a 295 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	resonancia magnética nuclear		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión profunda (evaluado con : ausencia de úlceras en canal anal y cicatrización de la mucosa)												
1	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	10/26 (38.5%) c	15/23 (65.2%)	OR 4.60 (1.03 a 20.50)	244 más por 1.000 (de 7 más a 322 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. Alto riesgo de sesgo de confusión y sospecha de sesgo de selección.
b. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 1.25
c. Hallazgo: ausencia de compromiso rectal
d. Resultado de análisis multivariado

Cicatrización de la mucosa

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

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cicatrización endoscópica de la mucosa	no cicatrización	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión clínica (seguimiento: rango 50 semanas a 4 años ; evaluado con : remisión clínica)												
7	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	181/260 (69.6%)	123/285 (43.2%)	OR 2.70 (1.82 a 3.99)	241 más por 1.000 (de 149 más a 320 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Persistencia de la mejoría a largo plazo (seguimiento: rango 50 a 4 años ; evaluado con : Persistencia de la mejoría)												
6	estudios observacionales	no es serio	no es serio	serio b	serio c	ninguno	29/37 (78.4%)	23/128 (18.0%)	OR 14.30 (5.57 a 36.74)	578 más por 1.000 (de 370 más a 710 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. Incluye RCT con alto riesgo de sesgo.
b. Inclusión de población pediátrica en este análisis
c. Amplio intervalo de confianza

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

Probióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

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

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos solos o con tratamiento habitual	placebo más tratamiento habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducir remisión (probiótico en adición a tratamiento habitual) (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI < 150 o menos de 100 puntos con respecto a valor basal)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	29/40 (72.5%)	27/34 (79.4%)	RR 0.89 (0.70 a 1.13)	87 menos por 1.000 (de 103 más a 238 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Inducir remisión (probiótico versus placebo) (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI <150 o menos de 100 puntos con respecto a valor basal)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	29/40 (72.5%)	27/34 (79.4%)	RR 0.89 (0.70 a 1.13)	87 menos por 1.000 (de 103 más a 238 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 8/11
b. Estudios con puntaje Jadas de 3 o más
c. Tamaño de muestra no óptimo
d. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
e. I2 > 40%

Antibióticos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

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

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibióticos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mejoría clinica o remisión (seguimiento: rango 3 meses a 6 meses ; evaluado con : CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o reducción >50% en el numero de las fistulas por al menos 4 semanas)												
15	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	416/823 (50.5%)	219/584 (37.5%)	RR 1.33 (1.17 a 1.51) e	124 más por 1.000 (de 64 más a 191 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Los antibióticos utilizados fueron ciprofloxacina, claritromicina, metronidazol, rifaximina y ornidazol. AMSTAR 7/11
b. Se incluyeron pacientes con enfermedad fistulizante. CDAI >200 o PCDAI ≥5 o enfermedad de Crohn post operatoria. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores)
c. Evaluados con escala de Jadad. Limitaciones en la generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
d. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
e. Cuando se trató de Ciprofloxacina RR 1.29 IC 95% 1.02 a 1.63; Rifaximina RR 1.28 IC 95% 1.02 a 1.62; Nitroimidazoles RR 1.55 IC 95% 1.12 a 2.15

Azatioprina o 6-Mercaptopurina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-Mercaptopurina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos o HBI < 3)												
5	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	95/197 (48.2%)	68/183 (37.2%)	RR 1.23 (0.97 a 1.55)	85 más por 1.000 (de 11 menos a 204 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-Mercaptopurina	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión o mejoría (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos o HBI < 3)												
9	ensayos aleatorios	serio b	serio d	no es serio	serio c	ninguno	133/261 (51.0%)	80/245 (32.7%)	RR 1.53 (1.05 a 2.22)	173 más por 1.000 (de 16 más a 398 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Disminución de dosis de esteroides (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con : prednisona dosis < 10 mg/dia)												
4	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,e	ninguno	47/73 (64.4%)	32/70 (45.7%)	RR 1.34 (1.02 a 1.77)	155 más por 1.000 (de 9 más a 352 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con : Fiebre, rash, artritis o leucopenia o pancreatitis o nauseas)												
8	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,e	ninguno	28/266 (10.5%)	13/244 (5.3%)	RR 1.70 (0.94 a 3.08)	37 más por 1.000 (de 3 menos a 111 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mejoría o cierre de la fístula (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con : Cierre de la lesión o disminución de la descarga)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,e	ninguno	6/11 (54.5%)	2/7 (28.6%)	RR 2.00 (0.67 a 5.93)	286 más por 1.000 (de 94 menos a 1.000 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 28 semanas; evaluado con : Artritis o leucopenia o pancreatitis)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,e	ninguno	15/111 (13.5%)	4/105 (3.8%)	RR 2.57 (0.92 a 7.13)	60 más por 1.000 (de 3 menos a 234 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Se trata d población adulta con enfermedad activa definida como CDAI > 150 puntos o HBI > 7 o síntomas moderados o severos al ingreso del estudio. AMSTAR 10/11

b. Riesgo de sesgo poco claro para los dominios generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Algunas limitaciones en el enmascaramiento

c. IC pasa por punto critico 0.75 y/o 1.25

d. I2> 40%

e. IC muy amplio. Tamaño de muestra no óptimo

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-Mercaptopurina	Metotrexate	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión libre del uso de esteroides (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	41/75 (54.7%)	34/68 (50.0%)	RR 1.13 (0.85 a 1.49)	65 más por 1.000 (de 75 menos a 245 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro por eventos adversos serios (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	4/43 (9.3%)	5/42 (11.9%)	RR 0.78 (0.23 a 2.71)	26 menos por 1.000 (de 92 menos a 204 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo
Explicaciones
a. Riesgo de sesgo poco claro para los dominios generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Algunas limitaciones en el enmascaramiento
b. IC pasa por punto critico 0.75 y/o 1.25
c. Tamaño de muestra no óptimo

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-Mercaptopurina	5-Aminosalicilatos o Sulfasalazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión libre de esteroides (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio a	serio b	no es serio	muy serio c	ninguno	36/75 (48.0%)	29/81 (35.8%)	RR 1.24 (0.80 a 1.91)	86 más por 1.000 (de 72 menos a 326 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-Mercaptopurina	5-Aminosalicilatos o Sulfasalazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: rango 12 semanas a 17 semanas)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	7/75 (9.3%)	8/81 (9.9%)	RR 0.98 (0.38 a 2.54)	2 menos por 1.000 (de 61 menos a 152 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Riesgo de sesgo poco claro para los dominios generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Algunas limitaciones en el enmascaramiento

b. I2> 40%

c. IC amplio pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75. Tamaño de muestra no óptimo.

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina	Infliximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducir remisión (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos o HBI < 3)												
1	ensayos aleatorios	no es serio a	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	54/170 (31.8%)	81/169 (47.9%)	RR 0.66 (0.51 a 0.87)	163 menos por 1.000 (de 62 menos a 235 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Remisión libre de esteroide (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos o HBI < 3 sin el uso de esteroide)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	51/170 (30.0%)	75/169 (44.4%)	RR 0.68 (0.51 a 0.90)	142 menos por 1.000 (de 44 menos a 217 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mucosa sana (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : Ausencia de ulceras)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	18/115 (15.7%)	28/99 (28.3%)	RR 0.55 (0.33 a 0.94)	127 menos por 1.000 (de 17 menos a 189 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina	Infliximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : Artritis o leucopenia o pancreatitis)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	42/161 (26.1%)	29/163 (17.8%)	RR 1.47 (0.96 a 2.23)	84 más por 1.000 (de 7 menos a 219 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Sesgo poco claro en generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
b. IC amplio, tamaño de muestra no óptimo.
c. IC amplio, pasa por punto crítico 0.75 y/o 1.25

Bibliografía: Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 10. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub5.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatiopina más infliximab	infliximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos o HBI < 3)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a,b	ninguno	102/169 (60.4%)	81/169 (47.9%)	RR 1.26 (1.03 a 1.54)	125 más por 1.000 (de 14 más a 259 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Remisión libre de esteroide (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : CDAI < 150 puntos o HBI < 3 sin el uso de esteroide)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a,b	ninguno	116/194 (59.8%)	91/189 (48.1%)	RR 1.23 (1.02 a 1.47)	111 más por 1.000 (de 10 más a 226 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mucosa sana (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : Ausencia de ulceras)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a,b	ninguno	47/111 (42.3%)	28/99 (28.3%)	RR 1.50 (1.02 a 2.19)	141 más por 1.000 (de 6 más a 337 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatiopina más infliximab	infliximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 26 semanas; evaluado con : Artritis o leucopenia o pancreatitis)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a,b	ninguno	37/179 (20.7%)	29/163 (17.8%)	RR 1.16 (0.75 a 1.80)	28 más por 1.000 (de 44 menos a 142 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. IC amplio, pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
b. Tamaño de muestra no óptimo

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

Pregunta: Sulfasalazina comparado con placebo para inducción de remisión en pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sulfasalazina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión o mejoría (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas; evaluado con : CDAI <150 o respuesta terapeutica (VHI disminución >=25%)												
3	ensayos aleatorios	serio b	serio c	no es serio	serio d	ninguno	63/141 (44.7%)	43/148 (29.1%)	RR 1.52 (0.95 a 2.43)	151 más por 1.000 (de 15 menos a 415 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Inducción de remisión (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas; evaluado con : CDAI <150)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	55/128 (43.0%)	42/135 (31.1%)	RR 1.38 (1.01 a 1.90)	118 más por 1.000 (de 3 más a 280 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	0/74 (0.0%)	1/77 (1.3%)	RR 0.35 (0.01 a 8.38)	8 menos por 1.000 (de 13 menos a 96 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sulfasalazina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: rango 17 semanas a 26 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	10/141 (7.1%)	9/148 (6.1%)	RR 1.00 (0.26 a 8.83)	0 menos por 1.000 (de 45 menos a 476 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Pacientes con enfermedad de Crohn leve a moderada. AMSTAR 10/11
b. Algunas limitaciones en los dominios datos incompletos, reporte selectivo y enmascaramiento
c. I2 > 40%
d. IC amplio pasa por punto critico de 1.25 y/o 0.75
e. Tamaño de muestra no óptimo

Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sulfasalazina	corticoesteroies	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducir remisión (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : CDAI <150)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	55/128 (43.0%)	79/132 (59.8%)	RR 0.68 (0.51 a 0.91)	192 menos por 1.000 (de 54 menos a 293 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : Acne, equímosis, facies en luna llena, patología psiquiátrica, dispepsia, hipertensión.)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	10/74 (13.5%)	27/85 (31.8%)	RR 0.43 (0.22 a 0.82)	181 menos por 1.000 (de 57 menos a 248 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos muy serios (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : Acne, equímosis, facies en luna llena, patología psiquiátrica, dispepsia, hipertensión.)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	9/128 (7.0%)	14/132 (10.6%)	RR 0.72 (0.33 a 1.59)	30 menos por 1.000 (de 63 más a 71 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Algunas limitaciones en los dominios datos incompletos, reporte selectivo y enmascaramiento
b. IC amplio, pasa por punto critico 1.25 o/y 0.75
c. IC amplio. Tamaño de muestra no óptimo

Pregunta: Sulfasalazina comparado con Sulfasalazina mas esteroides para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Sulfasalazina	Sulfasalazina mas esteroides	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : CDAI <150)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	27/54 (50.0%)	44/56 (78.6%)	RR 0.64 (0.47 a 0.86)	283 menos por 1.000 (de 110 menos a 416 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: media 18 semanas; evaluado con : Acne, equímosis, facies en luna llena, patología psiquiátrica, dispepsia, hipertensión.)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	1/54 (1.9%)	2/56 (3.6%)	RR 0.52 (0.05 a 5.55)	17 menos por 1.000 (de 34 menos a 162 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Algunas limitaciones en enmascaramiento, reporte selectivo y datos incompletos
b. IC amplio, tamaño de muestra no óptimo. IC pasa por puntos críticos 1.25 y/o 0.75

Pregunta: Mesalazina comparado con Sulfasalazina con o sin esteroides para Inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 7. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Mesalazina	Sulfasalazina con o sin esteroides	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión o mejoría clínica (evaluado con : CDAI < 150)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	33/39 (84.6%)	34/41 (82.9%)	RR 1.02 (0.84 a 1.24)	17 más por 1.000 (de 133 menos a 199 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	3/39 (7.7%)	10/41 (24.4%)	RR 0.35 (0.11 a 1.09)	159 menos por 1.000 (de 22 más a 217 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Algunas limitaciones en enmascaramiento, datos incompletos y reporte selectivo
b. Tamaño de muestra no óptimo. IC pasa por puntos críticos 0.75 y/o 1.25

Metotrexate para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: Metotrexate comparado con Placebo para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria [a]
Bibliografía: McDonald JWD, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remis- sion in refractory Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD003459. DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub4.[b]

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla en alcanzar remisión (seguimiento: media 16 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio c	muy serio d	no es serio	muy serio e	ninguno	78/135 (57.8%)	54/91 (59.3%)	RR 1.02 (0.60 a 1.73)	12 más por 1.000 (de 237 menos a 433 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: media 16 semanas)												
3	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio e	ninguno	20/135 (14.8%)	1/91 (1.1%)	RR 6.97 (1.61 a 30.10)	66 más por 1.000 (de 7 más a 320 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 8/11
b. Se trata de pacientes con enfermedad activa (CDAI > 150) en presencia o en ausencia de esteroides
c. Algunas limitaciones en generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación. Serias limitaciones en enmascaramiento
d. I2 > 40%
e. IC amplio. Pasa por punto crítico 0.75 y/o 1.25. Tamaño de muestra no óptimo.

Budesonida para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: Budesonida comparado con placebo para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: 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 of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD000296. DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión Dosis de 9mg (seguimiento: mediana 8 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio b	serio c	ninguno	115/246 (46.7%)	29/133 (21.8%)	RR 1.93 (1.37 a 2.73) d	203 más por 1.000 (de 81 más a 377 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mejoría clínica dosis de 9mg (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : Disminución en CDAI > 100 o total < 150)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio b	serio c	ninguno	108/185 (58.4%)	22/67 (32.8%)	RR 1.46 (1.03 a 2.07) e	151 más por 1.000 (de 10 más a 351 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro por eventos adversos serios (seguimiento: media 8 semanas)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio b	muy serio c,f	ninguno	18/246 (7.3%)	7/133 (5.3%)	RR 1.14 (0.46 a 2.79) g	7 más por 1.000 (de 28 menos a 94 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Pacientes con enfermedad de Crohn activa CDAI >150. Pacientes con enfermedad en colon, ileon o ambos. AMSTAR 10/11
b. El meta-análisis permitió población pediátrica
c. Tamaño de muestra no óptimo
d. RR de 2.25 [1.35, 3.76] cuando se trato de 15 miligramos
e. RR de 2.34 [0.83, 6.63] cuando se trato de 15 mg
f. IC amplio, pasa por puntos críticos 1.25 y/o 0.75
g. RR de 1.55 [0.45, 5.34] cuando se trato de 15 mg

Pregunta: Budesonida comparado con mesalamina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: 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 of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD000296. DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	mesalamina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducir remisión Dosis de 9mg (seguimiento: media 12 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a	ninguno	58/93 (62.4%)	35/89 (39.3%)	RR 1.59 (1.17 a 2.15) b	232 más por 1.000 (de 67 más a 452 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mejoría clinica Dosis de 9mg (seguimiento: rango 6 semanas a 16 semanas; evaluado con : Reducción en CDAI > 100 o total CDAI < 150)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio c	no es serio	serio a	ninguno	180/247 (72.9%)	150/242 (62.0%)	RR 1.18 (0.99 a 1.42)	112 más por 1.000 (de 6 menos a 260 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos Dosis 9 mg (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a	ninguno	7/247 (2.8%)	16/242 (6.6%)	RR 0.43 (0.18 a 1.03)	38 menos por 1.000 (de 2 más a 54 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	mesalamina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión en enfermedad severa (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : CDAI > 300)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio c	no es serio	muy serio a	ninguno	30/66 (45.5%)	24/60 (40.0%)	RR 1.55 (0.28 a 8.60)	220 más por 1.000 (de 288 menos a 1.000 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Tamaño de muestra no óptimo. IC amplio pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75
b. RR para las 16 semanas 1.79 [1.28, 2.50]
c. I2> 40%

Pregunta: Budesonida comparado con esteroides convencionales para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: 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 of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD000296. DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub4.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	esteroides convencionales	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión Dosis de 9mg (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : CDAI < = 150)												
8	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio a	ninguno	211/406 (52.0%)	210/344 (61.0%)	RR 0.85 (0.75 a 0.97) b	92 menos por 1.000 (de 18 menos a 153 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos dosis de 9mg (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas)												
5	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a,c	ninguno	6/259 (2.3%)	13/263 (4.9%)	RR 0.57 (0.18 a 1.84)	21 menos por 1.000 (de 41 menos a 42 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos derivados del uso de esteroides (seguimiento: rango 6 semanas a 12 semanas; evaluado con : Acné, fascias en luna llena, hipertensión)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio a	ninguno	156/383 (40.7%)	203/320 (63.4%)	RR 0.64 (0.54 a 0.76)	228 menos por 1.000 (de 152 menos a 292 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	esteroides convencionales	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión en enfermedad severa Dosis 9mg (seguimiento: media 8 semanas; evaluado con : CDAI > 300)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio a,c	ninguno	11/41 (26.8%)	13/23 (56.5%)	RR 0.52 (0.28 a 0.95)	271 menos por 1.000 (de 28 menos a 407 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. IC amplio. Pasa por punto critico 0.75 y/o 1.25
b. RR de 1.02 [0.81, 1.30] para las 12 semanas
c. Tamaño de muestra no óptimo

Corticoides orales o intravenosos para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn activa

Pregunta: Corticoesteroides orales o intravenosos comparado con placebo o 5-ASA o Sulfasalazina para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn [a]

Bibliografía: Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006792. DOI: 10.1002/14651858.CD006792.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Corticoesteroides orales o intravenosos	placebo o 5-ASA o Sulfasalazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión: Corticoides versus placebo (seguimiento: media 15 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	c	c	RR 1.99 (1.51 a 2.64)	2 menos por 1.000 (de 2 menos a 3 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO
Remisión: Corticoides versus 5- ASA (seguimiento: media 15 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	d	d	RR 1.65 (1.33 a 2.03)	2 menos por 1.000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Corticoesteroides orales o intravenosos	placebo o 5-ASA o Sulfasalazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos: Corticoides versus placebo (seguimiento: media 15 semanas)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio e	ninguno	c	c	RR 4.57 (0.75 a 27.83)	5 menos por 1.000 (de 1 menos a 28 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos: Corticoides versus 5- ASA (seguimiento: media 15 semanas)												
6	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,e	ninguno	f	f	RR 1.18 (0.61 a 2.29)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Se trata de pacientes con enfermedad activa CDAI > 150 o Harvey-Bradshaw Index. AMSTAR 8/11
b. Tamaño de muestra no optimo
c. No proporcionado por la revisión. N: 267
d. No proporcionado por la revisión. N: 322
e. IC amplio, pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
f. No proporcionado por la revisión. N: 478

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de Mesalamina, Sulfasalazina, Corticosteroides y Budesonida para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn? [a]

Bibliografía: Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Rezaie A, Kaplan GG. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2017 Mar;23(3):461-472.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Network inducción	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión (seguimiento: rango 8 semanas a 17 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
19	ensayos aleatorios	serio b	muy serio c	serio d	serio e	ninguno	f	g	no estimable h		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Network inducción	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: rango 8 semanas a 17 semanas)												
19	ensayos aleatorios	serio b	serio c	serio d	serio e	ninguno	i	g	no estimable i		⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Población mayor de 18 años. Se excluyeron estudios con terapia combinada o con enfermedad post quirúrgica. Enfermedad de Crohn en ileon, colon o ambos, ciego o recto. Pacientes con enfermedad activa de 150 a 400 CDAI. AMSTAR 8/11

b. Alguna limitaciones en generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.

c. Rango de heterogeneidad pra los meta-análisis del 10 al 100%

d. Se trata de un meta-análisis en red con comparaciones indirectas

e. Tamaño de muestra no óptimo, IC amplios.

f. El meta-análisis en red muestró que corticosteroides (OR 3.86; 95% CrI: 2.51–6.06), dosis altas de budesonide > 6mg/día (OR 3.18; 95% CrI: 2.11–4.30) y altas dosis de mesalamina >2.4 g/d (OR 2.11; 95% CrI: 1.39–3.31) fueron significativamente superiores a placebo en inducir remisión.

g. Información no proporcionada por la revisión

h. Cuando se trato de establecer que intervención era la mejor opción, los corticoides ocuparon el primer lugar, seguido por bunesonida a dosis altas, mesalasina a dosis altas y con igual probabilidad bunesonida a dosis baja y la sulfasalazina. Sulfasalazina no fue superior a placebo (OR 1.56; 95% CrI: 0.83–2.88). Altas dosis de budesonide y corticoides fueron significativamente superior a bajas dosis de mesalamina, sulfasalazina y bajas dosis de budesonide. Corticoesteroides fueron superiores A dosis latas de mesalamine (OR 1.83 95% CrI: 1.16–2.88). Corticoides tradicionales mostraron una efectividad similar a las altas dosis de budesonide (OR 1.21 95% CrI: 0.84–1.76).

i. Todas las intervenciones mostraron una frecuencia de eventos adversos y retiro de la terapia similar al placebo: Bajas-dosis mesalamina OR 1.74 (0.33–8.99), Altas-dosis mesalamina OR 1.07 (0.36–3.43), Sulfasalazina OR 0.79 (0.01–14.36), Bajas-dosis budesonida OR 0.35 (0.03–2.45), Altas-dosis budesonida OR 0.94 (0.36–2.81) y finalmente Corticoesteroides OR 2.19 (0.59–8.70). No obstante, los corticoesteroides tuvieron un 93% y un 90% de más probabilidad de retiro por eventos adversos cuando se compararon frente a budesonida o con altas dosis de mesalamina.

PREGUNTA 3. ¿CUÁLES SON LAS INTERVENCIONES MÁS SEGURAS Y EFECTIVAS PARA MANTENER EN REMISIÓN A LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CROHN?

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

Pregunta: 5-aminosalicilatos comparado con placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically- induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 9. Art. No.: CD003715. DOI: 10.1002/14651858.CD003715.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	5-aminosalicilatos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recurrencia clínica o endoscopica (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI >150 o incremento en más de 60 puntos o Harvey-Bradshaw indice >4)												
11	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación b	526/998 (52.7%)	544/1016 (53.5%)	RR 0.98 (0.91 a 1.07)	11 menos por 1.000 (de 37 más a 48 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	3/293 (1.0%)	2/283 (0.7%)	RR 1.43 (0.24 a 8.44)	3 más por 1.000 (de 5 menos a 53 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro por eventos adversos (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses)												
10	ensayos aleatorios	no es serio	serio e	no es serio	serio d	ninguno	127/917 (13.8%)	119/916 (13.0%)	RR 1.11 (0.88 a 1.38)	14 más por 1.000 (de 16 menos a 49 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recurrencia clínica o endoscopica (seguimiento: media 24 meses ; evaluado con : CDAI >150 o incremento en más de 60 puntos o Harvey-Bradshaw indice >4)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	54/80 (67.5%)	55/81 (67.9%)	RR 0.99 (0.80 a 1.23)	7 menos por 1.000 (de 136 menos a 156 más)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Duración del tratamiento por 6 meses al menos. pacientes con enfermedad controlada de 1 a 28 meses antes del ingreso al estudio. AMSTAR 9/11
b. Se evidencia asimetría en el funnel plot
c. tamaño de muestra no óptimo
d. IC amplio, pasa por punto critico 1.25 y/0 0.75
e. I2> 40%

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

Pregunta: Azatioprina o 6-mercaptopurina comparado con placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for mainte- nance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD000067. DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-mercaptopurina	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantenimiento de remisión (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses ; evaluado con : CDAI < 150)												
8	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	175/244 (71.7%)	168/288 (58.3%)	RR 1.25 (1.11 a 1.42)	146 más por 1.000 (de 64 más a 245 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)												
4	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	22/245 (9.0%)	9/311 (2.9%)	RR 2.45 (1.22 a 4.90)	42 más por 1.000 (de 6 más a 113 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 meses a 18 meses)												
6	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	28/299 (9.4%)	9/362 (2.5%)	RR 3.12 (1.59 a 6.09)	53 más por 1.000 (de 15 más a 127 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Disminución en la dosis de esteroide (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	13/15 (86.7%)	8/15 (53.3%)	RR 1.59 (0.97 a 2.61)	315 más por 1.000 (de 16 menos a 859 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Pacientes en remisión por 3 a 6 meses previo al ingreso y sin uso o con dosis minima de esteroide. AMSTAR 9/11
b. Algunas limitaciones en el dominio enmascaramiento del participante o del personal
c. IC amplio, pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75
d. Intervalo de confianza amplio. tamaño de muestra no óptimo.

Pregunta: Azatioprina o 6-mercaptopurina comparado con mesalazina or sulfasalazina para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for mainte- nance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD000067. DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina o 6-mercaptopurina	mesalazina or sulfasalazina	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantenimiento de remisión (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI < 150)												
3	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	61/88 (69.3%)	52/78 (66.7%)	RR 1.09 (0.88 a 1.34)	60 más por 1.000 (de 80 menos a 227 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 12 meses)												
3	ensayos aleatorios	serio a	serio c	no es serio	muy serio b	ninguno	18/143 (12.6%)	10/147 (6.8%)	RR 1.86 (0.87 a 3.97)	59 más por 1.000 (de 9 menos a 202 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: media 12 meses)												
3	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	16/125 (12.8%)	0/110 (0.0%)	RR 9.37 (1.84 a 47.72)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Algunas limitaciones en el dominio enmascaramiento del participante o del personal
b. Ic amplio. pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75. Tamaño de muestra no óptimo
c. I2 > 40%

Pregunta: Azatioprina más infliximab comparado con infliximab para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for mainte- nance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 10. Art. No.: CD000067. DOI: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina más infliximab	infliximab	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantenimiento de remisión (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI < 150)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	13/16 (81.3%)	16/20 (80.0%)	RR 1.02 (0.74 a 1.40)	16 más por 1.000 (de 208 menos a 320 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos (seguimiento: media 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	1/25 (4.0%)	0/20 (0.0%)	RR 2.42 (0.10 a 56.46)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios (seguimiento: media 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	1/25 (4.0%)	0/20 (0.0%)	RR 2.42 (0.10 a 56.46)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Falencias en el enmascaramiento de los participantes y del personal
b. Tamaño de muestra no óptimo. IC amplio, pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75

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

Pregunta: Budesonida comparado con Placebo para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, Kaplan GG, Benchimol EI. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD002913. DOI: 10.1002/14651858.CD002913.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantenimiento de remisión Dosis de 6mg (seguimiento: mediana 12 meses ; evaluado con : CDAI ≤ 150)												
5	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	114/208 (54.8%)	101/212 (47.6%)	RR 1.13 (0.94 a 1.35) d	62 más por 1.000 (de 29 menos a 167 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cambio en el CDAI con respecto a la linea de base Dosis de 6mg (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI; Escala de: 0 a 600)												
5	ensayos aleatorios	serio b	serio e	no es serio	serio f	ninguno	208	212	-	MD 23.49 CDAI menor (46.65 menor a 0.32 menor) g	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tiempo a la recaída dosis de 6 mg (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : días sin enfermedad activa; Escala de: 0 a 1000)												
5	ensayos aleatorios	serio b	serio e	no es serio	serio f	ninguno	83	88	-	MD 59.93 dias más (19.02 más a 100.84 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos dosis de 6 mg (seguimiento: media 12 meses)												
5	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	20/231 (8.7%)	19/235 (8.1%)	RR 1.08 (0.60 a 1.95)	6 más por 1.000 (de 32 menos a 77 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mantenimiento de remisión clinica. Dosis de 9 versus 6 mg (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI ≤ 150)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,f	ninguno	66/81 (81.5%)	58/76 (76.3%)	RR 1.07 (0.91 a 1.26)	53 más por 1.000 (de 69 menos a 198 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cambio en el puntaje CDAI Dosis de 9 versus 6 mg (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI; Escala de: 0 a 600)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,f	ninguno	81	76	-	MD 18 CDAI menor (41.06 menor a 5.06 más alto.)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos. dosis de 9 versus 6 mg. (seguimiento: media 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,f	ninguno	1/81 (1.2%)	3/76 (3.9%)	RR 0.31 (0.03 a 2.94)	27 menos por 1.000 (de 38 menos a 77 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mantenimiento de remisión clinica Budesonida 9mg versus Prednisolona 40mg día (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI < 150)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,f	ninguno	23/46 (50.0%)	28/44 (63.6%)	RR 0.79 (0.55 a 1.13) h	134 menos por 1.000 (de 83 más a 286 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Budesonida	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos. Budesonida 9mg versus Prednisolona 40mg día (seguimiento: media 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,f	ninguno	4/46 (8.7%)	0/44 (0.0%)	RR 8.62 (0.48 a 155.52)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media
Explicaciones
a. Pacientes con enfermedad de colon proximal, ileocecal o ileon. AMSTAR 10/11
b. Algunas limitaciones en el enmascaramiento del participante y del personal
c. IC amplio, pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75
d. RR para los 6 meses 1.15 [0.95, 1.39]
e. I2 > 40%
f. Tamaño de muestra no óptimo
g. Cambio en el puntaje CDAI a los 6 meses -24.30 [-46.31, -2.29]
h. RR para los 6 meses 0.79 [0.56, 1.12]

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

Pregunta: Metotrexate comparado con cualquier otra intervención para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD006884. DOI: 10.1002/14651858.CD006884.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate	cualquier otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantener en remisión Comparado frente a placebo (seguimiento: rango 36 semanas a 40 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	35/50 (70.0%)	22/48 (45.8%)	RR 1.57 (1.10 a 2.23)	261 más por 1.000 (de 46 más a 564 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mantener en remisión. Comparado frente a 6-MP (seguimiento: rango 36 semanas a 76 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	17/22 (77.3%)	16/28 (57.1%)	RR 1.36 (0.92 a 2.00)	206 más por 1.000 (de 46 menos a 571 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Metotrexate	cualquier otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantener en remisión. Comparado frente a 5-ASA (seguimiento: media 30 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	8/12 (66.7%)	0/1 (0.0%)	RR 2.62 (0.23 a 29.79)	0 menos por 1.000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mantener en remisión. Más infliximab versus solo infliximab. (seguimiento: rango 36 semanas a 48 semanas; evaluado con : CDAI < 150)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	40/74 (54.1%)	38/71 (53.5%)	RR 1.02 (0.76 a 1.38)	11 más por 1.000 (de 128 menos a 203 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 8/11
b. Algunas limitaciones en el enmascaramiento de los participantes y del personal
c. Tamaño de muestra no óptimo y el IC es amplio (pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75)

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

Pregunta: Nutrición elemental comparado con otra intervención para para mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn [ab]
Bibliografía: Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Health Technol Assess 2015;19(26).

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nutrición elemental	otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantenimiento de remisión (nutrición elemental versus no intervención) (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Puntaje CDAI ≤ 150 solo o con otro criterio adicional (e.g. ausencia de diarrea o de dolor abdominal o VSG < 20 mm/hora) o puntaje Rutgeerts < 2)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	27/32 (84.4%)	23/33 (69.7%)	RR 1.21 (0.92 a 1.58) f	146 más por 1.000 (de 56 menos a 404 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nutrición elemental	otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída (nutrición elemental versus no intervención) (seguimiento: rango 12 meses a 24 meses ; evaluado con : Puntaje CDAI ≥ 200 puntos solo o con otro criterio adicional (necesidad de iniciar otro medicamento, puntaje CDAI que se incrementa en 100 puntos con respecto a la linea de base) o puntaje IOIBD ≥ 2 o puntaje CDAI > 150 puntos al final o necesidad de cirugía o incremento en la dosis de esteroides)												
2	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	21/58 (36.2%)	37/58 (63.8%)	RR 0.57 (0.38 a 0.84)	274 menos por 1.000 (de 102 menos a 396 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mantenimiento de remisión (nutrición elemental versus 6-MP) (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Puntaje CDAI ≤ 150 solo o con otro criterio adicional (e.g. ausencia de diarrea o de dolor abdominal o VSG < 20 mm/hora) o puntaje Rutgeerts < 2)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	27/32 (84.4%)	24/30 (80.0%)	RR 1.05 (0.83 a 1.33) g	40 más por 1.000 (de 136 menos a 264 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída (nutrición elemental versus 6-MP) (seguimiento: media 24 meses ; evaluado con : Puntaje CDAI ≥ 200 puntos solo o con otro criterio adicional (necesidad de iniciar otro medicamento, puntaje CDAI que se incrementa en 100 puntos con respecto a la linea de base) o puntaje IOIBD ≥ 2 o puntaje CDAI > 150 puntos al final o necesidad de cirugía o incremento en la dosis de esteroides)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	12/32 (37.5%)	7/30 (23.3%)	RR 1.61 (0.73 a 3.53)	142 más por 1.000 (de 63 menos a 590 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Necesidad de intervención quirúrgica (nutrición elemental versus no intervención) (seguimiento: media 24 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	1/32 (3.1%)	1/33 (3.0%)	RR 1.03 (0.06 a 15.79)	1 más por 1.000 (de 28 menos a 448 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Necesidad de intervención quirúrgica (nutrición elemental versus 6-MP) (seguimiento: media 24 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	1/32 (3.1%)	1/30 (3.3%)	RR 0.93 (0.06 a 14.32)	2 menos por 1.000 (de 31 menos a 444 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro de esteroides (nutrición elemental versus nutrición polimérica) (seguimiento: media 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	8/19 (42.1%)	6/14 (42.9%)	RR 0.98 (0.44 a 2.19)	9 menos por 1.000 (de 240 menos a 510 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Nutrición elemental	otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Calidad de vida (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ); Escala de: 32 a 224)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio e	ninguno	26	25	-	MD 4.9 IBDQ más alto. (6.3 más alto. a 16.1 más alto.)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media
Explicaciones
a. 3 de los estudios fueron ECA. En ellos la intervención consistió en administrar dieta elemental junto con dieta habitual. Los controles recibieron dieta habitual, 6-MP o nutrición polimérica. AMSTAR 7/11
b. Se incluyo población de 29 a 44 años, del 23 al 68% fueron mujeres, con enfermedad de Crohn en intestino grueso y delgado.
c. Para los ECA algunas limitaciones en el enmascaramiento de los participantes y del personal. Limitaciones en el dominio reporte selectivo.
d. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75.
e. Tamaño de muestra no óptimo
f. Para los 6 meses. Cuando se trato de 12 mesesRR 1.37 (IC 95% 0.86 a 2.17) y para los 24 meses RR 2.06 (IC 95% 1.00 a 4.43).
g. Para los 6 meses. Cuando se trato de 12 meses RR 0.93 (IC 95% 0.64 a 1.35) y para los 24 meses RR 0.77 (IC 95% 0.46 a 1.27).

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

Pregunta: Probióticos comparado con placebo para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug;46(4):389-400.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Prevenir recaídas (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : CDAI >220 o 150-220 con un incremento de ≥70 sobre el valor basal o necesidad de cirugía)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c,d	ninguno	52/100 (52.0%)	50/95 (52.6%)	RR 1.03 (0.70 a 1.51)	16 más por 1.000 (de 158 menos a 268 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : Sintomas gastrointestinales)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	49/84 (58.3%)	45/81 (55.6%)	RR 1.05 (0.80 a 1.37)	28 más por 1.000 (de 111 menos a 206 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Prevenir recaída clínica en pacientes post quirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : Necesitar terapia adicional o CDAI > 150 o incremento en CDAI > 70 puntos con respecto a la basal)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	28/105 (26.7%)	28/108 (25.9%)	RR 1.06 (0.59 a 1.92)	16 más por 1.000 (de 106 menos a 239 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Prevenir recaída endoscópica en pacientes post quirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : Puntaje Rutgeerts > 2)												
4	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	94/163 (57.7%)	96/170 (56.5%)	RR 1.04 (0.82 a 1.31)	23 más por 1.000 (de 102 menos a 175 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 9/11
b. Algunas limitaciones para el dominio generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
c. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
d. Tamaño de muestra no óptimo

Corticoides para mantener en remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

Question: Corticoesteroides orales compared to placebo for mantener en remisión pacientes con enfermedad de Crohn [a]
Bibliography: Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD000301. DOI: 10.1002/14651858.CD000301.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Corticoesteroides orales	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída clinica (follow up: mean 6 months; assessed with: CDAI > 150 o aumento en mas de 100 puntos con respecto a la basal)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c	ninguno	23/142 (16.2%)	33/161 (20.5%)	RR 0.71 (0.38 a 1.31) d	59 menos por 1,000 (from 64 más a 127 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio
Explanations
a. Pacientes con CDAI < 150 y ausencia de síntomas. AMSTAR 8/11
b. Uno de los tres estudios incluidos fue catalogado como muy alto riesgo de sesgos
c. IC amplio pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75. Tamaño de muestra no óptimo
d. RR para los 12 meses 0.82 [0.47, 1.44] y RR para los 24 meses 0.72 [0.39, 1.35]

Seguridad y la efectividad de diferentes estrategias para inducir y mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn

Pregunta: ¿Cuál es la estrategia más efectiva para inducir y mantener en remisión a los pacientes con enfermedad de Crohn? [ab]

Bibliografía: Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, Kuenzig E, Tomlinson G, Siegel CA, Melmed GY, Kaplan GG. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. Gastroenterology. 2015 Feb;148(2):344-54.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estrategia para inducir o mantener en remisión	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducción de remisión (seguimiento: rango 4 semanas a 17 semanas; evaluado con : CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor)												
24	ensayos aleatorios	serio c	serio d	serio e	serio f	ninguno	1002/2888 (34.7%)	611/1806 (33.8%)	no estimable g		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Mantenimiento de remisión (seguimiento: media 24 semanas; evaluado con : Continuar con puntaje CDAI menor o igual a 150 o definido por el autor)												
24	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	serio e	serio f	ninguno	1105/2548 (43.4%)	605/2139 (28.3%)	no estimable h		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos de la terapia (evaluado con : Acorde a criterio clínico)												
24	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	serio e	serio i	ninguno	j	j	no estimable k		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se evaluó el uso de azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexate, infliximab, adalimumab, certolizumab y vedolizumab como mono terapia o como terapia combinada. No se incluyó NAT dado que los estudios disponibles es para pacientes con fallo a anti-TNF. Los pacientes incluidos tenia al ingreso actividad de la enfermedad dada por puntaje CDAI entre 150 y 450 o HBI > 7 o que tuvieran enfermedad refractaria a esteroide o azatioprina o que fueran dependientes de esteroide. AMSTAR 7/11

b. 15 estudios evaluaron anti-TNF, 4 VEDO , 15 inmunosupresores y 5 terapia combinada.

c. Alguna limitaciones en los dominios generación de la secuencia, ocultamiento de la asignación y enmascaramiento de los participantes y el personal

d. La DS para el log(OR) que refleja la variabilidad entre los estudios fue de 0.25 (95% CrI, 0.03–0.56) lo que indica existencia de heterogeneidad importante

e. Se trata de un Network-Meta análisis

f. Intervalo de confianza amplio. Pasa por punto crítico de 0.75 o 1.25

g. Azatioprina/6-mercaptopurina and metotrexate no fueron diferentes al placebo en términos de inducir remisión (OR 1.2; 95% CrI, 0.76–2.1 y OR 1.5; 95% CrI, 0.72–3.2 respectivamente). Infliximab (OR 2.8 95% Crl 1.4–7.2), infliximab más azatioprina (OR 4.3 95% Crl 2.0–9.8), adalimumab (OR 2.9 95% Crl 1.6–5.5), and vedolizumab (OR 2.0 95% Crl 1.2–3.3) tuvieron más de un 99% probabilidad de ser superiores al placebo.

h. Azatioprina/6-mercaptopurina (OR 1.7 95% Crl 1.3–2.6), Metotrexate (OR 2.4 95% Crl 1.1–4.8), Infliximab (OR 2.8 95% Crl 1.8–4.5), Certolizumab (OR 2.0 95% Crl 1.4–3.0), infliximab más azatioprina (OR 5.2 95% Crl 2.8–11.0), adalimumab (OR 5.1 95% Crl 3.3–8.1) y vedolizumab (OR 2.2 95% Crl 1.3–3.7) tuvieron más de un 99% probabilidad de ser superiores al placebo.

i. Tamaño de muestra no óptimo

j. Datos no proporcionados por los autores

k. La frecuencia de retiro debido a eventos adversos resulto ser mayor para las comparaciones Azatioprina/ 6-mercaptopurina (OR 3.9 95% Crl 2.4–6.4), Metotrexate (OR 13 95% Crl 3.2–109), Infliximab (OR 2.7 95% Crl 1.6–4.7) y para Infliximab más Azatioprina (OR 3.2 95% Crl 1.6–6.1) cuando se comparó frente a placebo.

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

Anti-TNF (IFX, ADA o CZP) o anti-integrinas (NAT o VEDO) o anti IL-12/23 (UST) comparado con Placebo para inducir o mantener en remisión a pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o severa

Pregunta: Anti-TNF (IFX, ADA o CZP) o anti-integrinas (NAT o VEDO) o anti IL-12/23 (UST) comparado con Placebo para inducir o mantener en remisión a pacientes con enfermedad de Crohn luminal moderada o severa [a]

Bibliografía: Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2014 Dec;89(12):1621-35.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-TNF (IFX, ADA o CZP) o anti-integrinas (NAT o VEDO) o anti IL-12/23 (UST)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Inducir remisión clinica (seguimiento: media 14 semanas; evaluado con : CDAI <150 o disminución en puntaje de CDAI en más de 100 o 70 puntos)b												
11	ensayos aleatorios	no es serio	serio c	no es serio	serio d	ninguno	571/1579 (36.2%)	245/951 (25.8%)	RR 1.44 (1.19 a 1.75) e,f	113 más por 1,000 (de 49 más a 193 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Mantener en remisión (seguimiento: media 60 semanas; evaluado con : Mantener CDAI <150 o una disminución en puntaje de CDAI en más de 100 o 70 puntos con respecto a la linea de base)g												
9	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio d,h	ninguno	620/1402 (44.2%)	212/963 (22.0%)	RR 2.06 (1.73 a 2.45) i,j	233 más por 1,000 (de 161 más a 319 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Se trata de pacientes previamente no expuestos a biológicos Anti-TNF (IFX, ADA o CZP), anti-integrinas (NAT o VEDO) o anti IL-12/23 (UST). Los pacientes tenían enfermedad en colon, ileon o ileocólica. Todos los estudios incluidos permitieron el uso concomitante de inmunomoduladores, corticosteroides y/o 5-aminosalicilatos. AMSTAR 9/11

b. IFX (2 estudios), ADA (2 estudios), CZP (2 estudios), UST (1 estudio), NAT (2 estudios) y VEDO (2 estudios)

c. I2 mayor al 40%

d. IC pasa por 1.25 y/o 0.75

e. Cuando el análisis se realizó por familia de medicamento, Anti-TNF (OR 1.63; 95% CI, 1.24-2.14), anti-integrins (OR 1.20; 95% CI, 0.97-1.49) e inhibitor de interleuquina 12/23 ustekinumab (OR 0.79; 95% CI, 0.44-1.39). De forma independiente IFX (RR 3.11 IC 95% 0.72-13.45), ADA (RR 2.30 IC 95% 1.27-4.16), CZP (RR 1.31 IC 95% 1.06-1.65), UST (RR 0.79 IC 95% 0.44-1.39), NAT (RR 1.19 IC 95% 0.94-1.52) y VEDO (RR 1.76 IC 95% 1.11-2.78)

f. Cuando se realizó en análisis en red se documentó que IFX (RR 6.11; 95% CrI, 2.49-18.29) y ADA (RR 2.98; 95% CrI, 1.12-8.18) fueron superiores al placebo en términos de inducir remisión. Hallazgo que no fue documentado para CZP (RR 1.48; 95% CrI, 0.76-2.93), NAT (RR 1.36; 95% CrI, 0.69-2.86), VEDO (RR 1.40; 95% CrI, 0.63-3.28) o Ustekinumab (RR 0.61; 95% CrI, 0.15-2.49). El IFX tuvo el 86% de probabilidad de ser la mejor alternativa seguido por ADA con una probabilidad del 16%.

g. IFX (2 estudios), ADA (3 estudios), CZP (1 estudio), UST (1 estudio), NAT (1 estudio) y VEDO (1 estudio)
h. Tamaño de muestra no óptimo
i. Cuando el análisis se realizó por familia de medicamento, Anti-TNF (OR 2.18; 95% CI 1.65-2.88), anti interleuquina 12/23 ustekinumab (OR 2.09; 95% CI, 1.49-2.92), pero las anti-integrinas (OR 1.52; 95% CI, 0.96-2.42) no lo fueron. De forma independiente IFX (RR 2.15 IC 95% 1.52-3.05), ADA (RR 2.65 IC 95% 1.63-4.32), CZP (RR 1.73 IC 95% 1.35-2.22), UST (RR 1.52 IC 95% 0.96-2.42), NAT (RR 2.46 IC 95% 1.80-3.37) y VEDO (RR 1.75 IC 95% 1.25-2.44)
j. Cuando se realizó en análisis en red se documentó que ADA (RR 5.16; 95% CrI, 1.78-18.00) fue superior al placebo, en tanto que IFX (RR 3.31; 95% CrI, 0.98-14.01), CZP (RR 2.26; 95% CrI, 0.38- 13.57), NAT (RR 4.26; 95% CrI, 0.71- 25.49), VEDO (RR 2.20; 95% CrI, 0.37-13.54) y UST (RR 0.91; 95% CrI, 0.31-12.31) no lo fueron. El ADA tuvo una probabilidad del 48% de ser la mejor alternativa terapéutica, seguido por NAT con un 29% e IFX con un 11%.

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

Pregunta: Anti-TNF (infliximab or adalimumab) comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante [a]
Bibliografía: de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. Colorectal Dis. 2016 Jul;18(7):667-75.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-TNF (infliximab or adalimumab)	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cierre completo de la fistula (seguimiento: rango 4 semanas a 26 semanas; evaluado con : Proporción de pacientes con cierre completo de la lesión)												
4	ensayos aleatorios	serio b	no es serio c	no es serio	serio d	ninguno	54/179 (30.2%)	13/109 (11.9%)	RR 2.40 (1.36 a 4.22)	167 más por 1.000 (de 43 más a 384 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Cierre parcial de la fistula (seguimiento: rango 4 semanas a 18 semanas; evaluado con : Mejoría del 50% o más)												
3	ensayos aleatorios	serio e	serio f	no es serio	muy serio d	ninguno	48/109 (44.0%)	15/62 (24.2%)	RR 1.27 (0.51 a 3.14)	65 más por 1.000 (de 119 menos a 518 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Pacientes recibieron ya sea 5mg/kg infliximab o de 40mg a 80mg de adalimumab. AMSTAR 8/11.
b. 3 de 4 estudios fueron auspiciados por la industria farmacéutica
c. I2 del 10% y valor de P de 0.34. IC se sobreponen.
d. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
e. 2 de 3 estudios auspiciados por la industria farmacéutica
f. I2 > 50%

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

Pregunta: Anti-IL-12/23p40 comparado con placebo para inducir remisión en pacientes con enfermedad de Crohn [a]

Bibliografía: MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 11. Art. No.: CD007572. DOI: 10.1002/14651858.CD007572.pub3.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-IL-12/23p40	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Falla en inducir remisión clínica con Briakinumab (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : Puntaje CDAI menor a 150)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	154/184 (83.7%)	42/46 (91.3%)	RR 0.92 (0.83 a 1.03)	73 menos por 1,000 (de 27 más a 155 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Falla en inducir respuesta clínica con Briakinumab (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : Reducción en el puntaje CDAI ≥100)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	117/184 (63.6%)	36/46 (78.3%)	RR 0.82 (0.67 a 0.99)	141 menos por 1,000 (de 8 menos a 258 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos serios con Briakinumab (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : No mencionado por los autores de la revisión)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	16/263 (6.1%)	6/62 (9.7%)	RR 0.64 (0.26 a 1.56)	35 menos por 1,000 (de 54 más a 72 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos serios con Briakinumab (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : No mencionado por los autores de la revisión)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	8/263 (3.0%)	4/62 (6.5%)	RR 0.47 (0.15 a 1.53)	34 menos por 1,000 (de 34 más a 55 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Falla en inducir remisión clínica con Ustekinumab (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : Puntaje CDAI menor a 150)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	1049/1332 (78.8%)	539/615 (87.6%)	RR 0.91 (0.86 a 0.95)	79 menos por 1,000 (de 44 menos a 123 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO
Falla en inducir respuesta clínica con Ustekinumab (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : Reducción en el puntaje CDAI ≥70)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio b	ninguno	662/1332 (49.7%)	415/615 (67.5%)	RR 0.73 (0.66 a 0.81)	182 menos por 1,000 (de 128 menos a 229 menos)	⊕⊕⊕O MODERADO	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-IL-12/23p40	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos serios (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : No mencionado por los autores de la revisión)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	75/1386 (5.4%)	41/637 (6.4%)	RR 0.83 (0.58 a 1.20)	11 menos por 1,000 (de 13 más a 27 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Retiro de la terapia debido a eventos adversos serios (seguimiento: media 6 semanas; evaluado con : No mencionado por los autores de la revisión)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	10/473 (2.1%)	10/184 (5.4%)	RR 0.44 (0.18 a 1.05)	30 menos por 1,000 (de 3 más a 45 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 9/11. Para ustekinumab se trató de pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa con fallo previo a Anti-TNF o corticoesteroides o inmunosupresores y para briakinumab pacientes con enfermedad de Crohn moderada o severa y con exposición previa a Anti-TNF o orticoesteroides o inmunosupresores
b. Tamaño de muestra no óptimo
c. IC pasa por puntos críticos 0.75 y/o 1.25

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

Pregunta: ¿El uso de terapia biológica incrementa el riesgo de desarrollar infecciones o neoplasias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? [ab]
Bibliografía: Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Oct;14(10):1385-1397.e10.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Seguridad Biológicos	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infecciones serias (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses ; evaluado con : Que requiere hospitalización, use de antibióticos intravenosos o que termina en muerte)c												
44	ensayos aleatorios	serio d	no es serio	no es serio	serio e	ninguno	180/8627 (2.1%)	130/5405 (2.4%)	OR 0.89 (0.71 a 1.12) f	3 menos por 1,000 (de 3 más a 7 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Infecciones oportunistas (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses ; evaluado con : Definida como la presencia de Mycobacterium tuberculosis, infección por el virus JC, infección por Nocardia, citomegalovirus o Epstein-Barr, infection oral o esofágica por cándida, infección por varicella-zoster o herpes zoster, infección por Pneumocystis jirovecii o Histoplasma capsulatum o neumonía por Legionella, o infección por herpes simple o cualquier otra infección considerada oportunista.)												
24	ensayos aleatorios	serio d	no es serio	no es serio	serio e	ninguno	60/5378 (1.1%)	21/3454 (0.6%)	OR 1.90 (1.21 a 3.01) g	5 más por 1,000 (de 1 más a 12 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Seguridad Biológicos	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tuberculosis (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses ; evaluado con : Diagnostico confirmado de TB, reactivación, miliaria o cavitaria pulmonar o de cualquier otro órgano)												
9	ensayos aleatorios	serio d	no es serio	serio h	muy serio e	ninguno	9/2500 (0.4%)	1/14285 (0.0%)	OR 2.04 (0.71 a 5.89)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cualquier infección (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses ; evaluado con : Desenlace compuesto definido como la presencia de cualquier infección previamente definida)												
47	ensayos aleatorios	serio d	no es serio	no es serio	serio e	ninguno	2990/8897 (33.6%)	1708/5543 (30.8%)	OR 1.19 (1.10 a 1.29) i	38 más por 1,000 (de 21 más a 57 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Malignidad (seguimiento: rango 1 meses a 24 meses ; evaluado con : Proporción de pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de cualquier tipo)												
23	ensayos aleatorios	serio d	no es serio	serio h	muy serio e	ninguno	26/5718 (0.5%)	21/3737 (0.6%)	OR 0.90 (0.54 a 1.50)	1 menos por 1,000 (de 3 menos a 3 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, natalizumab y vedolizumab. AMSTAR 10/11

b. La edad de los pacientes fue de 27 a 43 años, con duración de la enfermedad de 4.7 a 12.4 años y periodo de seguimiento de 1 a 24 meses.

c. Periodo total de observación de 8,000 personas-año (6.5 meses por pacientes en promedio)

d. 45% de los estudios incluidos fueron catalogados como alto riesgo de sesgo para el dominio datos incompletos y el 39% de los estudios incluidos fue catalogado como alto riesgo para el dominios "otras amenazas a la validez". De forma global los autores de la revisión consideran que el 65% de los estudios incluidos tiene algún tipo de limitaciones en su diseño o ejecución.

e. IC pasa por punto crítico de 0.75 y/o 1.25

f. Cuando se realizó análisis de subgrupos: limitando a enfermedad Crohn OR 0.87, IC 95% 0.65–1.14; por tipo de medicamento anti-TNF OR 0.90, IC 95% 0.69–1.17 vs anti-integrina OR 0.87, IC 95% 0.54–1.39; valor de p-value para diferencia de subgrupos de 0.89 y por tipo de medicamento biológico valor de p=0.76

g. Cuando se realizó análisis de subgrupos: limitado a enfermedad de Crohn OR 2.39; IC 95% 1.32–4.34; por tipo de medicamento anti-TNF OR 1.89, IC 95% 1.15–3.12 versus anti-integrina OR 1.99, IC 95% 0.64–6.18; valor de p-value para diferencia de subgrupos = 0.94; y por tipo de medicamento biológico valor de p=0.35.

h. Los autores de la revisión no informan los resultados para pacientes con enfermedad de Crohn específicamente

i. Cuando se realizó análisis de subgrupos: limitado a enfermedad de Crohn OR 1.19, IC 95% 1.09–1.31; por tipo de medicamento anti-TNF OR 1.21, IC 95% 1.10–1.33 versus anti-integrina OR 1.14, IC 95% 0.99–1.32, valor de p-value para diferencia de subgrupos = 0.49 y por tipo de medicamento biológico p=0.63.

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

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso de un segundo anti-TNF en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla a un primer biológico? [a]

Bibliografía: Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Apr;41(7):613-23.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Segundo biológico a falla de primero	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa global de remisión a falla primaria IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con : Remisión definida como HBI < 4 puntos o como puntaje CDAI <150 o wPCDAI < 12.5 o PGA=0)												
9	estudios observacionales b	muy serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	e	e	Porcentaje de remisión 30 (22 a 37) f	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa global respuesta a falla primaria IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con : Respuesta definida como disminución en HBI > 3 puntos o puntaje CDAI con disminución de ≥ 70 puntos o disminución en wPCDAI ≥ 17.5 o disminución en PGA)												
7	estudios observacionales b	muy serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	e	e	Porcentaje de respuesta 53 (40 a 65) g	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa global de remisión a falla secundaria IFX a ADA o CZP (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con : Remisión definida como HBI < 4 puntos o como puntaje CDAI <150 o wPCDAI < 12.5 o PGA=0)												
11	estudios observacionales b	muy serio c	serio h	no es serio	serio d	ninguno	e	e	Porcentaje de remisión 45 (34 a 57) i	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa global respuesta a falla secundaria IFX a ADA o CZP (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con : Respuesta definida como disminución en HBI > 3 puntos o puntaje CDAI con disminución de ≥ 70 puntos o disminución en wPCDAI ≥ 17.5 o disminución en PGA)												
11	estudios observacionales b	muy serio c	serio h	no es serio	serio d	ninguno	e	e	Porcentaje de respuesta 66 (44 a 80) j	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa global de remisión 2ria a intolerancia IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con : Remisión definida como HBI < 4 puntos o como puntaje CDAI <150 o wPCDAI < 12.5 o PGA=0)												
10	estudios observacionales b	muy serio c	serio h	no es serio	serio d	ninguno	e	e	Porcentaje de remisión 61 (40 a 82) k	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa global respuesta 2ria a intolerancia IFX a ADA (seguimiento: rango 4 semanas a 208 semanas; evaluado con : Respuesta definida como disminución en HBI > 3 puntos o puntaje CDAI con disminución de ≥ 70 puntos o disminución en wPCDAI ≥ 17.5 o disminución en PGA)												
9	estudios observacionales b	muy serio c	serio h	no es serio	serio d	ninguno	e	e	Porcentaje de respuesta 78 (62 a 94) l	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y falla primaria o secundaria a un anti-TNF o intolerancia a un primer anti-TNF. De los estudios incluidos 32 evaluaron el cambio de IFX a ADA, 4 de IFX a CZP y uno de ADA a IFX. Se trata de paciente con enfermedad iluminar o fistulizante, con CDAI > 220 a 450 puntos o HBI ≥ 7 puntos o "con enfermedad moderada a severa" o con enfermedad "dependiente de esteroides" o con "fallo a inmunomoduladores". AMSTAR 8/11
b. De los estudios incluidos solo cuatro correspondieron ECA. Los demás variaron en número en cuanto a cohorte, caso contra, reporte de caso, series de casos y ensayos clínicos no aleatorios.
c. Se incluyeron estudios observaciones. Alto riesgo de sesgos de selección, medición y presencia de factores de confusión.
d. Tamaño de muestra no óptimo.
e. Información no proporcionada por los autores de la revisión
f. El porcentaje de remisión fue de 18%, 30% y 28% a corto, mediano y largo plazo
g. El porcentaje de respuesta fue de 35%, 67% y 42% a corto, mediano y largo plazo
h. I2 > 40%
i. El porcentaje de remisión fue de 41%, 38% y 60% a corto, mediano y largo plazo
j. El porcentaje de respuesta fue de 66% y 42% a mediano y largo plazo
k. El porcentaje de remisión fue de 50%, 60% y 83% a corto, mediano y largo plazo
l. El porcentaje de respuesta fue de 70% y 77% a corto y mediano plazo

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

Autor(es): GDG
Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad del uso del CT-P13 (biosimilar infliximab) en pacientes con colitis ulcerativa? [ab]
Configuración: Pacientes ambulatorios
Bibliografía: Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Apr;45(8):1043-1057.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Biosimilares	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de respuesta clínica (seguimiento: rango 8 semanas a 14 semanas; evaluado con : ≥25% y ≥70 de disminución en CDAI (si es fistulizante ≥50% disminución en el numero o tamaño de las fistulas)												
7	estudios observacionales c	serio d	serio e	serio f	no es serio	ninguno	178/225 (79.1%)		no estimable g		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta clínica (seguimiento: rango 24 semanas a 30 semanas; evaluado con : ≥25% y ≥70 de disminución en CDAI (si es fistulizante ≥50% disminución en el numero o tamaño de las fistulas)												
5	estudios observacionales	serio d	no es serio h	serio f	serio i	ninguno	98/128 (76.6%)		no estimable j		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de remisión (seguimiento: rango 8 semanas a 14 semanas; evaluado con : CDAI <150 (en enfermedad fistulizante, cierre completo de la fistula) o HBI <5 y no fistulas activas)												
7	estudios observacionales	serio d	serio k	serio f	serio i	ninguno	164/256 (64.1%)		no estimable l		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Biosimilares	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Tasa de remisión (seguimiento: rango 24 semanas a 30 semanas; evaluado con : CDAI <150 (en enfermedad fistulizante, cierre completo de la fistula) o HBI <5 y no fistulas activas)												
5	estudios observacionales	serio d	no es serio m	serio f	serio i	ninguno	77/128 (60.2%)		no estimable n		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de respuesta clínica (seguimiento: rango 48 semanas a 63 semanas; evaluado con : ≥25% y ≥70 de disminución en CDAI (si es fistulizante ≥50% disminución en el numero o tamaño de las fistulas)												
2	estudios observacionales	serio d	no es serio o	serio f	serio i	ninguno	9/12 (75.0%)		no estimable p		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Tasa de eventos adversos (seguimiento: rango 8 semanas a 63 semanas; evaluado con : Reacciones a la infusión, tuberculosis latente o desarrollo de infecciones)												
3	estudios observacionales	serio d	no es serio	serio f	serio i	ninguno	1/19 (5.3%)		no estimable q		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Se trata de pacientes en quienes se realiza el cambio de infliximab a CT-P13. AMSTAR 9/11

b. Cinco de los estudios recuperados informaron que la localización de la enfermedad fue en ileon terminal, colon, ileocolónica o del tracto gastrointestinal superior. Dos estudios no informaron este aspecto. La actividad de la enfermedad fue medida con HBI mayor a 3.0 o con PCDAI de 53 o con CDAI mayor a 266

c. Se trata de 4 estudios de cohorte retrospectiva y 3 prospectiva

d. Todos los estudios recibieron un puntaje de 2 a 5 estrellas en la escala de Newcastle- Ottawa

e. I2 = 66.4%, Q = 17.87, P = 0.0066

f. No hay disponibilidad de estudios cabeza a cabeza entre Biosimilar y Anti-TNF

g. Tasa de respuesta clinica global de 79% con IC 95% del 65 al 88%. Para enfermedad de Crohn fistulizante del 67% con IC 95% del 27% a 92%.

h. I2 = 36.5%, Q = 6.30, P = 0.18

i. Tamaño de muestra no óptimo

j. Tasa de respuesta clinica global de 77% con IC 95% del 63 al 86%. Para enfermedad de Crohn fistulizante del 67% con IC 95% del 27% a 92%.

k. I2 = 69.0%, Q = 19.33, P = 0.0036

l. Tasa de respuesta clinica global de 66% con IC 95% del 53 al 77%. Para enfermedad de Crohn fistulizante del 33% con IC 95% del 8% a 73%.

m. I2 = 18.1%, Q = 4.88, P = 0.30

n. Tasa de respuesta clinica global de 60% con IC 95% del 49 al 70%. Para enfermedad de Crohn fistulizante del 50% con IC 95% del 17% a 83%.

o. I2 <0.0001%, Q = 0.11, P = 0.74

p. Tasa de respuesta clinica global de 75% con IC 95% del 44 al 92%.

q. Tasa global de efectos adversos 10% con IC 95% del 2 al 31%.

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

Uso de antibióticos

Pregunta: Ciprofloxacina comparado con no antibiótico en pacientes con enfermedad de Crohn perianal fistulizante [a]
Bibliografía: Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2015 Feb;16(2):58-66.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ciprofloxacina	no antibiótico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión clínica (seguimiento: 12 semanas; evaluado con : reducción mayor al 50% del número de fístulas)b												
3	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	39/55 (70.9%)	24/57 (42.1%)	RR 1.64 (1.16 a 2.32)	269 más por 1,000 (de 67 más a 556 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Un estudio comparó ciprofloxacina versus placebo y dos estudios, ciprofloxacina +Anti TNF vs placebo + AntiTNF
b. tiempo de tratamiento. La información sobre el seguimiento no fue reportada
c. 1/3 estudios con alto riesgo de sesgos (escala Jadad)
d. intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1.25. Bajos tamaños de muestra

Terapia biológica sola

Pregunta: Infliximab comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn perianal
Bibliografía: Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004 Feb 26;350(9):876-85.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mantenimiento remisión (seguimiento: 54 semanas; evaluado con : tiempo sin drenaje de la fístula)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	serio b	no es serio	ninguno	Tiempo sin drenaje de la fístula: Infliximab: 40 semanas Placebo: 14 semanas. p=<0.001				⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Infliximab	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Pérdida de respuesta (seguimiento: 54 semanas; evaluado con : CDAI)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	serio b	serio c	ninguno	40/96 (41.7%)	61/99 (61.6%)	RR 0.66 (0.50 a 0.88) d	209 menos por 1,000 (de 74 menos a 308 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida (seguimiento: 54 semanas; evaluado con : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	serio b	no es serio	ninguno	mediana de incremento infliximab: 14, mediana incremento placebo 4, p=0.002				⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Remisión clínica - no respondedores (seguimiento: 54 semanas; evaluado con : CDAI)												
1	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	serio b	muy serio e	ninguno	9/43 (20.9%)	7/44 (15.9%)	RR 1.31 (0.53 a 3.31)	49 más por 1,000 (de 75 menos a 368 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos (seguimiento: 54 semanas; evaluado con : eventos adversos serios)												
1	ensayos aleatorios	muy serio a,f	no es serio	serio b	muy serio g	ninguno	19/138 (13.8%)	33/144 (22.9%)	RR 0.60 (0.35 a 1.00)	92 menos por 1,000 (de 0 menos a 149 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Abandono por eventos adversos (seguimiento: 54 semanas; evaluado con : Abandono/suspensión del tratamiento por eventos adversos)												
1	ensayos aleatorios	muy serio a,f	no es serio	serio b	muy serio e	ninguno	5/138 (3.6%)	12/144 (8.3%)	RR 0.43 (0.15 a 1.20)	48 menos por 1,000 (de 17 más a 71 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Alto riesgo de sesgo de desenlaces incompletos para todos los subgrupos y alto riesgo de reporte selectivo.

b. No todos los pacientes tenían fístulas perianales (82% al 87%)

c. Intervalo de confianza cruza por 0.75. Bajo tamaño de muestra del subgrupo evaluado

d. Se estima con base en los datos reportados

e. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0.75 y 1.25

f. Este desenlace no se reporta desagrupado. No se reportaron los desenlaces de acuerdo al tipo de respuesta inicial

g. intervalo de confianza cruza por 0.75 y valor nulo

Terapia combinada Anti-TNF más drenaje de Seton comparado con mono terapia en pacientes con fistula perianal y enfermedad de Crohn

Pregunta: Terapia combinada Anti-TNF más drenaje de Seton comparado con mono terapia para en pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante [a]
Bibliografía: de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. Colorectal Dis. 2016 Jul;18(7):667-75.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia combinada Anti-TNF más drenaje de Seton	mono terapia	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cierre completo de la fístula (seguimiento: rango 4 meses a 30 meses ; evaluado con : Proporción de pacientes con cierre completo de la lesión)												
3	estudios observacionales [b]	serio [c]	serio [d]	no es serio	serio [e]	ninguno	[f]	[g]	no estimable	no estimable	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cierre parcial de la fístula (seguimiento: rango 4 meses a 30 meses ; evaluado con : Proporción de pacientes con respuesta a la terapia pero sin lograr cierre completo de la lesión)												
2	estudios observacionales	serio [c]	serio [d]	no es serio	serio [h]	ninguno	[i]	[j]	no estimable		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia de la lesión (seguimiento: rango 4 meses a 30 meses ; evaluado con : Proporción de pacientes con reaparición de la fistula)												
2	estudios observacionales	serio [c]	serio [d]	no es serio	serio [k]	ninguno	[l]	[m]	no estimable		⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Infliximab, ninguno utilizo ADA. En tres de los cuatro estudios permitieron tratamiento médico concomitante. AMSTAR 8/11.
b. Se trata de tres estudios de cohorte retrospectiva y una prospectiva
c. Riesgo de sesgo de detección y desempeño. Posible efecto de variables de confusión.
d. Se evidencia variaciones sustanciales en las estimaciones del efecto
e. Se trata de tres estudios con tamaño de muestra total de 293 participantes
f. Rango de efecto del 45 al 100%
g. Rango de efecto mono terapia con drenaje de Seton del 17 al 70% y con mono terapia Anti-TNF del 63% al 82%
h. Dos estudios con tamaño de muestra de 97 participantes
i. Rango de efecto del 14 al 88%
j. Porcentaje de respuesta observada con drenaje de seton rango del 20 al 72% y con Anti-TNF del 27%
k. Se trata de dos estudios tamaño de muestra 67 participantes
l. Rango del efecto del 18 al 44%
m. Rango del efecto mono terapia con Anti-TNF del 42 al 78% y efecto con drenaje de seton mono terapia 42%

Tacrolimus

Pregunta: Tacrolimus oral o intravenosos comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn perianal

Bibliografía: 1. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011 Dec;34(11-12):1282-94. 2. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2003 Aug;125(2):380-8.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tacrolimus oral o intravenosos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta clínica (seguimiento: 10 semanas; evaluado con : Mejoría de la fístula)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio a	serio b	ninguno	9/21 (42.9%)	2/25 (8.0%)	OR 7.74 (1.28 a 46.80) c	322 más por 1.000 (de 20 más a 723 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Remisión de la fístula (seguimiento: 10 semanas; evaluado con : Remisión de la fístula)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio a	muy serio b,d	ninguno	2/21 (9.5%)	2/25 (8.0%)	RR 1.19 (0.18 a 7.74) d	15 más por 1.000 (de 66 menos a 539 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Eventos adversos severos (seguimiento: 10 semanas; evaluado con : Pacientes con eventos adversos severos)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio a	muy serio b,d	ninguno	6/21 (28.6%)	2/25 (8.0%)	RR 3.57 (0.80 a 15.87)	206 más por 1.000 (de 16 menos a 1.000 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Inclusión de población pediátrica

b. Bajo tamaño de muestra. Amplio intervalo de confianza

c. OR ajustado por tratamiento concomitante (azatioprina, antibióticos o infliximab)

d. RR calculado con los datos reportados

Pegante de fibrina versus tratamiento quirúrgico

Pregunta: Pegante de fibrina comparado con cirugía en pacientes con enfermedad de Crohn perianal
Bibliografía: Cirocchi R, Santoro A, Trastulli S, Farinella E, Di Rocco G, Vendettuali D, Giannotti D, Redler A, Coccetta M, Gullà N, Boselli C, Avenia N, Sciannameo F, Basoli A. Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. Ann Ital Chir. 2010 Sep-Oct;81(5):349-56.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	pegante de fibrina	cirugía	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Nuevo desenlace (evaluado con : riesgo de recurrencia de fistula anal)a												
3	ensayos aleatorios b	serio c	serio d	no es serio	serio e	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación f	44/81 (54.3%)	108/230 (47.0%)	OR 0.44 (0.12 a 1.68)	189 menos por 1.000 (de 128 más a 374 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Incontinencia anala												
3	ensayos aleatorios b	serio c	no es serio	no es serio	serio e	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación f	10/81 (12.3%)	9/230 (3.9%)	OR 1.00 (0.43 a 2.34)	0 menos por 1.000 (de 22 menos a 48 más)	⊕OOO MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. No especificado
b. 2 RCT, 1 CCT
c. Se realiza calificación de los estudios. Se encuentra alto riesgo de sesgo en:
d. Forest plot muestra diferentes intervalos de confianza en 1/3 estudios incluidos. I2: 75%
e. Los ensayos clinicos tienen bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza cruza por valor nulo, 0.75 y 1.25
f. Mencionan como criterios de exclusión poblaciones muy similares. El funnel plot para este desenlace es asimétrico

Colgajos rectovaginales en pacientes con fistulas perianales

Pregunta: Avance transrectal comparado con avance transvaginal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal
Bibliografía: Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, Angriman I. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach. Colorectal Dis. 2010 Dec;12(12):1183-91.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	avance transrectal	avance transvaginal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cierre primario (seguimiento: rango 8 meses a 87 meses ; evaluado con : cierre primario)												
4	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	18/34 (52.9%)	12/22 (54.5%)	OR 1.02 (0.33 a 3.21) c	5 más por 1.000 (de 248 más a 262 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cierre (global) (seguimiento: rango 8 meses a 87 meses ; evaluado con : Cierre primario o secundario)												
4	estudios observacionales	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	23/45 (51.1%)	17/35 (48.6%)	OR 1.14 (0.45 a 2.91) c	33 más por 1.000 (de 187 menos a 248 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia (seguimiento: rango 8 meses a 87 meses ; evaluado con : Recurrencia de la fístula)d												
2	estudios observacionales	serio e	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	4/19 (21.1%)	6/17 (35.3%)	no estimable		⊕OOO MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. 3/4 estudios con calificación negativa en desenlaces claramente definidos
b. Bajo tamaño de muestra. El estimador de resumen cruza por 0.75 y 1.25
c. Se calcula OR con base en la información reportada (método de Mantel-Haenszel, modelo de efectos aleatorios)
d. Reportado por un studio

Derivación fecal en pacientes con enfermedad de Crohn perianal refractaria

Pregunta: Derivación fecal comparado con en pacientes con enfermedad de Crohn perianal
Bibliografía: Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, Hart AL, Sandborn WJ, Loftus EV Jr. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Oct;42(7):783-92.

Certainty assessment							№ de pacientes	Efecto			Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Derivación fecal		Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta clínica temprana (seguimiento: rango 9 meses a 135 meses ; evaluado con : percepción de mejoría temprana)a												
14	estudios observacionales b	no es serio c	serio d	serio e	no es serio	ninguno	234/373 (62.7%)	-	-	-	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Restauración de la continuidad intestinal luego de la derivación (seguimiento: rango 9 meses a 135 meses ; evaluado con : Continuidad intestinal exitosa luego de la derivación)a												
15	estudios observacionales	no es serio	serio f	serio e	no es serio	ninguno	92/545 (16.9%)	-	-	-	⊕OOO MUY BAJA	
Procolectomía luego de la derivación (seguimiento: rango 9 meses a 135 meses ; evaluado con : Frecuencia de procolectomía luego de la derivación temporal)a												
12	estudios observacionales	no es serio	serio g	serio e	no es serio	ninguno	173/413 (41.9%)	-	-	-	⊕OOO MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. Rango de medianas de seguimiento. No especificado para cada desenlace
b. Incluyen series de casos
c. Calificación con las herramientas NICE no evidencia riesgos de sesgo serios asociados a este tipo de estudios.
d. Alta heterogeneidad entre los estudios. I2=64%
e. Los estudios incluyeron población pediátrica
f. Alta heterogeneidad entre los estudios. I2= 54%
g. Alta heterogeneidad de los estudios. I2=63%

Terapia con células madre

Pregunta: Terapia con células madre comparado con placebo en pacientes con enfermedad de Crohn perianal
Bibliografía: Cao Y, Ding Z, Han C, Shi H, Cui L, Lin R. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2017 Apr;62(4):851-860

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	terapia con células madre	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
curación de la fístula (evaluado con : curación de la fístula)a												
14	estudios observacionales b	muy serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	72/136 (52.9%)	40/125 (32.0%)	RR 1.66 (1.22 a 2.25) e	211 más por 1,000 (de 70 más a 400 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. No reportado. En evaluación de calidad. 9/14 estudios fueron calificados como tiempo insuficiente de seguimiento
b. Incluyen ensayos clínicos y estudios observacionales con grupo control
c. Alto riesgo de sesgos de selección, confusión, desempeño (medición). Además, el tiempo de seguimiento se consideró insuficiente para la medición de los desenlaces
d. Intervalo de confianza cruza por 1.25. Bajos tamaños de muestra
e. Se calcula RR con datos reportados. Estudio reporta diferencia de riesgos de 0.21, IC95% 0.09 a 0.32

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

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

Pregunta: ¿El uso de medicamentos biológicos incrementa la frecuencia de complicaciones post operatorias en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal? [a]

Bibliografía: El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, Bendtsen F, Gluud LL. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2013 Dec;56(12):1423-33.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Biológicos y complicaciones post quirúrgicas	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Complicación en la anastomosis (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Definido como presencia de dehiscencia, fístula, absceso intra abdominal o presencia de fístula entérica. Verificado por imagen diagnóstica, laparotomía o laparoscopia)												
11	estudios observacionales b	serio c	serio d	no es serio	serio e	ninguno	45/593 (7.6%) f	143/1747 (8.2%)	OR 0.91 (0.56 a 1.47) g	7 menos por 1,000 (de 34 menos a 34 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Complicación médica mayor (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Definida como que amenaza la vida o que requiere hospitalización e incluye patología trombotica, renal o cardiovascular)												
7	estudios observacionales	serio c	no es serio	serio h	serio e	ninguno	24/458 (5.2%)	51/1594 (3.2%)	OR 1.97 (1.23 a 3.14)	31 más por 1,000 (de 7 más a 68 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Reintervención quirúrgica (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Proporción de pacientes que requieren una nueva cirugía)												
5	estudios observacionales	serio c	no es serio	serio h	muy serio e	ninguno	21/212 (9.9%)	89/1106 (8.0%)	OR 1.09 (0.61 a 1.95)	7 más por 1,000 (de 31 menos a 76 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Cualquier complicación post operatoria (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Proporción de pacientes que experimentan una complicación post quirúrgica)												
13	estudios observacionales	serio c	serio d	serio h	serio e	ninguno	238/419 (56.8%)	589/1627 (36.2%)	OR 1.18 (0.86 a 1.62) i	39 más por 1,000 (de 34 menos a 117 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Biológicos y complicaciones post quirúrgicas	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Fallecimiento posterior a la intervención)												
5	estudios observacionales	no es serio	serio d	serio h	muy serio e	ninguno	10/231 (4.3%)	10/792 (1.3%)	OR 4.80 (0.66 a 34.82)	45 más por 1,000 (de 4 menos a 295 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Otras complicaciones no mayores (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Infección de sitio operatorio, ileo prolongado, adherencias, sangrado gástrico, dehiscencia de la herida.)												
9	estudios observacionales	serio c	no es serio	serio h	serio e	ninguno	74/473 (15.6%)	180/1625 (11.1%)	OR 1.40 (1.05 a 1.85)	44 más por 1,000 (de 6 más a 94 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a cirugía abierta o laparoscópica y que recibían cualquier tipo de Anti-TNF durante los 3 meses previos a la intervención. AMSTAR 9/11

b. De los estudios recuperados, once de ellos reclutaron pacientes con Enfermedad de Crohn y 3 con pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa o colitis indeterminada.

c. Basados en la escala de NO, 3 estudios fueron catalogados como alto riesgo de sesgo (≤6 estrellas), 7 riesgo intermedio (7 estrellas) y 4 en bajo riesgo (8 estrellas)

d. I2 mayor a 40%

e. IC pasa por punto crítico de 0.75 y/o 1.25

f. 9 de los estudios incluidos administraron Infliximab, en tanto que cuatro proporcionaron adalimumab o certolizumab. Todos los estudios incluidos reclutaron participantes que recibían de forma concomitante esteroides e inmunomoduladores

g. Cuando se realizó análisis de sensibilidad limitando la población a estudios con Crohn exclusivamente RR 1.06; IC 95% 0.41–2.74. Limitado a estudios de bajo riesgo de sesgo RR, 1.63; 95% IC 95% 1.03–2.60, NNH 37 pacientes.

h. No se realizó análisis de subgrupos para pacientes solo con Crohn

i. Cuando se realizó análisis de subgrupos por estudios de bajo riesgo de sesgo se incremento el riesgo de complicaciones RR 1.77; IC 95% 1.46–2.15.

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

Pregunta: ¿El uso de inmunomoduladores previos a una resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn, incrementa el riesgo de complicaciones? [a]
Bibliografía: Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2014 May;57(5):663-74.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunomoduladores y complicaciones post quirúrgicas	[Comparación]	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infección post operatoria en pacientes con Anti-TNF en los 3 meses previos al procedimiento (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Incluye: infección de tejidos blandos, dehiscencia de herida, absceso intra abdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteremia)												
14	estudios observacionales b	serio c	no es serio	serio d	serio e	ninguno	70/283 (24.7%)	60/365 (16.4%)	RR 1.42 (1.05 a 1.92) f	69 más por 1,000 (de 8 más a 151 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Infección post operatoria en pacientes que reciben corticoesteroides previos al procedimiento de una semana a 1 mes (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Incluye: infección de tejidos blandos, dehiscencia de herida, absceso intra abdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteremia)												
4	estudios observacionales b	serio c	no es serio	serio d	serio e	ninguno	51/382 (13.4%)	67/644 (10.4%)	RR 1.45 (1.01 a 2.08) g	47 más por 1,000 (de 1 más a 112 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Infección post operatoria en pacientes que reciben tiopurinas uso previo de 2 semanas a 3 meses (seguimiento: media 30 días ; evaluado con : Incluye: infección de tejidos blandos, dehiscencia de herida, absceso intra abdominal, sepsis, neumonía, peritonitis o bacteremia)												
8	estudios observacionales b	serio c	serio h	serio d	serio e	ninguno	i	i	RR 1.23 (0.66 a 2.29)	1 menos por 1,000 (de 1 menos a 2 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. De los 21 estudios incluidos, 5 reclutaron participantes con otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. 14 estudios reportaran información del uso de Anti-TNF, 13 de corticoides, 8 de tiopurinas y 6 del uso combinado de inmuno supresores. AMSTAR 7/11
b. 3 estudios fueron de casos y controles y los 18 restantes de cohortes (prospectivos o retrospectivos)
c. Se trata de estudios observaciones. Limitaciones en el ajuste de la confusión, riesgo en sesgo de selección y medición.
d. El estimador del efecto incluye estudios con pacientes que presentan otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal
e. IC pasa por punto crítico de 0.75 y/o 1.25

f. Al analisis de subgroupos solo pacientes con Crohn RR 1.31; IC 95% 1.06-1.64.
g. Cuando se realizó análisis de subgroupos a estudios de bajo riesgo de sesgo RR 1.45; IC 95% 1.01-2.08; solo pacientes con Crohn RR 1.45; IC 95% 1.13-1.87 y por dosis de esteroide, alta dosis RR 1.67; IC 95% 1.31-2.13.
h. I2 mayor a 40%
i. Datos no proporcionados por los autores de la revisión sistemática

Tratamiento quirúrgico versus manejo médico en abscesos intrabdominales

Pregunta: Cirugía comparado con Manejo médico para manejo de abscesos intrabdominales en pacientes con enfermedad de Crohn
Bibliografía: Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Outcomes of initial medical compared with surgical strategies in the management of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015 Mar;27(3):235-41.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Cirugía	Manejo médico	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Resolución del absceso (evaluado con : Resolución del absceso)a												
9	estudios observacionales b	no es serio c	serio d	no es serio	no es serio	ninguno e	229/284 (80.6%)	-	-	-	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Resolución de abscesos - 1 año (evaluado con : Resolución de abscesos)												
7	estudios observacionales b	no es serio c	serio f	no es serio	no es serio	ninguno e	179/207 (86.5%)	-	-	-	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Necesidad de crear estomas (evaluado con : Frecuencia de creación de estomas)a												
6	estudios observacionales b	no es serio c	serio g	no es serio	no es serio	ninguno e	67/196 (34.2%)	-	-	-	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. No especificado
b. Especificados como series de casos retrospectivas
c. Los autores clasifican todos los estudios como calificación global Moderada
d. Heterogeneidad intermedia. I2= 56%, modelo de efectos aleatorios
e. Las características de los pacientes presentados en la tabla 1 sugieren un posible sesgo de confusión.
f. Heterogeneidad intermedia. I2= 58%, modelo de efectos aleatorios
g. Heterogeneidad intermedia. I2= 54% modelo de efectos aleatorios

Dilatación neumática endoscópica en enfermedad de Crohn

Pregunta: Dilatación neumática endoscópica comparado con en pacientes con enfermedad de Crohn
Configuración:
Bibliografía: Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, Abercrombie J, Ragunath K, Sanders DS, Arnott I, Wilson G, Bloom S, Arebi N; Crohn's Stricture Study (CroSS) Group. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Nov;42(10):1137-48.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes	Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Dilatación neumática endoscópica	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Respuesta a los sintomas (seguimiento: rango 12 meses a 172 meses ; evaluado con : Respuesta sintomática)											
16	estudios observacionales a	serio b	serio c	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación d	393/615 (63.9%)	Frecuencia en porcentaje (%) 70.2 (60.0 a 78.8)	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Respuesta técnica (seguimiento: rango 12 meses a 172 meses ; evaluado con : Respuesta endoscópica)											
19	estudios observacionales a	serio b	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación d	403/435 (92.6%)	Frecuencia en porcentaje (%) 90.6 (87.8 a 92.8)	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Perforación (seguimiento: rango 12 meses a 172 meses ; evaluado con : Frecuencia de perforaciones)											
22	estudios observacionales a	serio b	no es serio	no es serio	no es serio	se sospechaba fuertemente sesgo de publicación d	16/654 (2.4%)	Frecuencia en porcentaje (%) 3.0 (2.2 a 4.0)	-- por 1,000 (de -- a --)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza
Explicaciones
a. incluye RCT y no aleatorizados
b. Reporte de resultados muestra que la mayoría de los estudios tuvo alto riesgo de sesgo de selección. No se incluyen comparaciones
c. Heterogeneidad alta (I2=63.8%)
d. Funnel plot muestra importante asimetría en la distribución de los estudios

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

Pregunta Stricturoplastia comparado con resección intestinal en pacientes con enfermedad de Crohn en intestino delgado
Bibliografía: Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. Colorectal Dis. 2007 Oct;9(8):686-94.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Stricturoplastia	resección intestinal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Supervivencia libre de recurrencia (evaluado con : Tiempo a la recurrencia)												
5	estudios observacionales a	no es serio b	no es serio	serio c	no es serio	ninguno	d	d	HR 1.08 (1.02 a 1.15)	1 menos por 1.000 (de 1 menos a 1 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Complicaciones (global) (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses ; evaluado con : Cualquier complicación)												
2	estudios observacionales a	no es serio b	no es serio	serio c	muy serio e	ninguno	d	d	OR 0.60 (0.31 a 1.16)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 1 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia quirúrgica (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses ; evaluado con : Recurrencia que haya requerido de tratamiento quirúrgico)												
6	estudios observacionales a	no es serio b	no es serio	serio c	serio f	ninguno	108/286 (37.8%)	111/358 (31.0%)	OR 1.36 (0.96 a 1.93)	69 más por 1.000 (de 9 menos a 154 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia médica (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses ; evaluado con : Recurrencia que requirió tratamiento médico)												
2	estudios observacionales a	no es serio b	serio g	serio c	muy serio e	ninguno	d	d	OR 0.80 (0.09 a 6.85)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 7 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Sepsis (seguimiento: rango 1 meses a 240 meses ; evaluado con : sepsis)												
2	estudios observacionales a	no es serio b	no es serio	serio c	muy serio e	ninguno	d	d	OR 0.67 (0.27 a 1.67)	1 menos por 1.000 (de 0 menos a 2 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. Incluyen estudios prospectivos y retrospectivos
b. La mayoría de los estudios fueron calificados como calidad intermedia con herramienta Newcastle Otawa
c. Estudios incluyeron población pediátrica
d. No especifficado. Tampoco brindan información para realizar estimaciones

e. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0.75 y 1.25
f. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por valor nulo y 1.25
g. Alta heterogeneidad X2= 3.65, p=0.06

Laparoscopia versus cirugía abierta

Pregunta: Laparoscopia comparado con cirugía abierta en pacientes con enfermedad de Crohn de intestino delgado
Bibliografía: Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;(1):CD006956.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Laparoscopia	cirugía abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Infección de la herida quirúrgica (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses ; evaluado con : Infección de la herida quirúrgica)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	2/61 (3.3%)	9/69 (13.0%)	OR 0.25 (0.03 a 2.39)	94 menos por 1,000 (de 126 menos a 133 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Dehiscencia de la anastomosis (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses ; evaluado con : Dehiscencia de la anastomosis)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	1/61 (1.6%)	0/59 (0.0%)	OR 2.90 (0.11 a 74.12)	0 menos por 1,000 (de 0 menos a 0 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Abscesos intrabdominales (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses ; evaluado con : Abscesos intrabdominales)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	0/61 (0.0%)	2/59 (3.4%)	OR 0.19 (0.01 a 4.06)	27 menos por 1,000 (de 34 menos a 91 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Estancia hospitalaria (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses ; evaluado con : Estancia hospitalaria postoperatoria, sin otra especificación)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	10/61 (16.4%)	13/59 (22.0%)	OR 0.70 (0.28 a 1.73)	55 menos por 1,000 (de 108 más a 147 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Ileo postoperatorio (seguimiento: rango 3 meses a 21 meses ; evaluado con : Ileo postoperatorio)												
2	ensayos aleatorios	serio a	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	3/61 (4.9%)	5/59 (8.5%)	OR 0.55 (0.13 a 2.43)	36 menos por 1,000 (de 73 menos a 99 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Laparoscopia	cirugía abierta	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recurrencia que requirió manejo quirúrgico (seguimiento: rango 6.7 años a 10.98 años ; evaluado con : Recurrencia que requirió manejo quirúrgico)												
2	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	10/57 (17.5%)	11/54 (20.4%)	OR 0.85 (0.32 a 2.27)	25 menos por 1,000 (de 128 menos a 164 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Maartense 2006: Alto riesgo de sesgo de cegamiento. Además, se reporta un posible sesgo de selección y desempeño asociado al brazo de laparocopia (por curva de aprendizaje en la técnica) // Milsom 2001: Alto riesgo de sesgo de cegamiento. No reportan análisis con intención a tratar. Además, se reporta un posible sesgo de selección y desempeño asociado al brazo de laparocopia (por curva de aprendizaje en la técnica)

b. Bajo tamaños de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0.75 y 1.25

c. Eshusis 2010: Alto riesgo de desempeño (cegamiento) (. Además, se reporta un posible sesgo de selección y desempeño en el brazo de laparoscopia (por curva de aprendizaje en la técnica). Riesgo incierto de selección (aleatorización)//Stocchi 2008: Alto riesgo de desempeño (cegamiento). No reporta análisis por intención de tratar. Se reporta un posible sesgo de selección y desempeño en el brazo de laparoscopia (por curva de aprendizaje en la técnica). Riesgo incierto de selección (aleatorización y ocultamiento)

Tipos de anastomosis en resección ileocólica

Pregunta: Anastomosis latero-lateral comparado con anastomosis termino-terminal en pacientes con enfermedad de Crohn sometidos a resección ileocólica

Configuración:

Bibliografía: He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, Lan P. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2014 Jul;59(7):1544-51.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anastomosis latero-lateral	anastomosis termino-terminal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Complicaciones globales (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses ; evaluado con : cualquier complicación)												
7	estudios observacionales a	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	48/366 (13.1%)	87/392 (22.2%)	OR 0.54 (0.32 a 0.93)	88 menos por 1,000 (de 12 menos a 138 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	anastomosis latero-lateral	anastomosis termino-terminal	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Fuga de la anastomosis (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses ; evaluado con : Fuga o dehiscencia de la anastomosis)												
7	estudios observacionales a	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	10/366 (2.7%)	29/392 (7.4%)	OR 0.45 (0.20 a 1.00)	39 menos por 1,000 (de 0 menos a 58 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses ; evaluado con : Recurrencia)												
5	estudios observacionales a	serio b	muy serio d	no es serio	no es serio	ninguno	52/271 (19.2%)	139/288 (48.3%)	OR 0.20 (0.07 a 0.55)	325 menos por 1,000 (de 144 menos a 421 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Reoperación (seguimiento: rango 34 meses a 92 meses ; evaluado con : Reoperación)												
8	estudios observacionales a	serio b	serio e	no es serio	no es serio	ninguno	21/396 (5.3%)	95/425 (22.4%)	OR 0.18 (0.07 a 0.45)	174 menos por 1,000 (de 109 menos a 204 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. inclusión de 3 RCT y 5 No aleatorizados en total

b. Limitaciones en la comparabilidad de los estudios. Medida con Newcastle Otawa

c. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0.75

d. Alta heterogeneidad de los estudios I2= 80%

e. Alta heterogeneidad entre los estudios. I2=58%

Resección quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn localizada en colon

Pregunta: Colectomía total o subtotal comparado con colectomía segmental en pacientes con enfermedad de Crohn colónica
Configuración:
Bibliografía: Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, Nicholls RJ, Darzi AW. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2006 Feb;8(2):82-90.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	colectomía total o subtotal	colectomía segmental	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recurrencia global (evaluado con : Necesidad de reoperación o de tratamiento médico para el manejo de la recaida)												
4	estudios observacionales	no es serio a	no es serio	serio b	muy serio c	ninguno d	116/213 (54.5%)	109/201 (54.2%)	OR 1.01 (0.49 a 2.06)	2 más por 1,000 (de 167 más a 175 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recurrencia quirúrgica (evaluado con : necesidad de reoperación debido a una complicación de la EC o fallo en el tratamiento médico)												
5	estudios observacionales	no es serio a	serio e	serio f	muy serio c	ninguno d	55/111 (49.5%)	63/137 (46.0%)	OR 1.08 (0.39 a 2.95)	19 más por 1,000 (de 211 menos a 255 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Complicaciones postoperatorias (evaluado con : complicaciones postoperatorias)												
3	estudios observacionales	no es serio a	muy serio g	serio h	muy serio c	ninguno	12/96 (12.5%)	12/80 (15.0%)	OR 1.43 (0.16 a 12.74)	52 más por 1,000 (de 123 menos a 542 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Necesidad de estoma permanente (evaluado con : Necesidad de un estoma permanente luego del procedimiento quirúrgico)												
4	estudios observacionales	no es serio a	no es serio	serio i	serio j	ninguno	13/48 (27.1%)	15/104 (14.4%)	OR 2.75 (0.78 a 9.71)	172 más por 1,000 (de 28 menos a 476 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. Calificación de estudios con herramienta Newcastle Otawa modificada (/10) 6 a 7
b. 2/4 estudios incluyeron población pediátrica
c. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0.75 y 1.25
d. Autores reportan que el análisis gráfico no mostró un sesgo de publicación. No se encuentra la gráfica disponible
e. alta heterogeneidad entre los estudios. I2= 57.9%
f. 3/5 estudios incluyeron población pediátrica
g. Alta heterogeneidad entre los estudios. I2= 79.4%
h. 1/3 estudios incluyeron población pediátrica
i. 1/4 estudios incluyó población pediátrica
j. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por valor nulo y 1.25

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

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

Bibliografía: Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017 Aug;46(4):389-400.

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Prevenir recaída clínica en pacientes post quirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : Necesitar terapia adicional o CDAI > 150 o incremento en CDAI > 70 puntos con respecto a la basal)												
3	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	28/105 (26.7%)	28/108 (25.9%)	RR 1.06 (0.59 a 1.92)	16 más por 1.000 (de 106 menos a 239 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Prevenir recaída endoscópica en pacientes post quirúrgicos (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses ; evaluado con : Puntaje Rutgeerts > 2)												
4	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	94/163 (57.7%)	96/170 (56.5%)	RR 1.04 (0.82 a 1.31)	23 más por 1.000 (de 102 menos a 175 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 9/11
b. Algunas limitaciones para el dominio generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
c. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
d. Tamaño de muestra no óptimo

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

Certainty assessment							№ de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Probióticos solos o con tratamiento habitual	placebo más tratamiento habitual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída endoscópica (seguimiento: rango 3 meses a 24 meses ; evaluado con : Puntaje Rutgeerts)												
3	ensayos aleatorios	serio b	serio e	no es serio	muy serio c,d	ninguno	50/97 (51.5%)	53/103 (51.5%)	RR 1.08 (0.67 a 1.74)	41 más por 1.000 (de 170 menos a 381 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. AMSTAR 8/11
b. Estudios con puntaje Jadas de 3 o más
c. Tamaño de muestra no óptimo
d. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75
e. I2 > 40%

Antibióticos para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica

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

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Antibióticos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mejoría clinica o remisión (seguimiento: rango 3 meses a 6 meses ; evaluado con : CDAI <150 y/o disminución en CDAI ≥70 o reducción >50% en el numero de las fistulas por al menos 4 semanas)												
1	ensayos aleatorios	serio c	no es serio	no es serio	serio d	ninguno	6/17 (35.2%)	5/16 (31.2%)	RR 1.13 (0.43 a 2.98)	124 más por 1.000 (de 64 más a 191 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. El antibiótico utilizado fue ciprofloxacina. AMSTAR 7/11
b. Enfermedad de Crohn post operatoria. Todos los estudios permitieron el uso concomitante de otras intervenciones (inmunomoduladores)
c. Evaluados con escala de Jadad. Limitaciones en la generación de la secuencia y ocultamiento de la asignación.
d. IC pasa por punto crítico 1.25 y/o 0.75

Bibliography: Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006873. DOI: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervenciones	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Recurrencia endoscopica severa: 5 Nitroimidazol vs Placebo (follow up: mean 3 months; assessed with: Rutgeerts puntaje I2 o mayor)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious a,b	none	14/70 (20.0%)	32/70 (45.7%)	RR 0.44 (0.26 to 0.74)	256 fewer per 1,000 (from 119 fewer to 338 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRÍTICO

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervenciones	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Retiro por eventos adversos: 5 Nitroimidazol vs Placebo (follow up: mean 3 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious a,b	none	21/70 (30.0%)	7/70 (10.0%)	RR 3.00 (1.37 to 6.58)	200 more per 1,000 (from 37 more to 558 more)	⊕⊕OO LOW	CRÍTICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio
Explanations
a. IC amplio pasa por 1.25 y/o 0.75
b. Tamaño de muestra no óptimo
c. AMSTAR 9/11

Azatioprina o 6-mercaptopurina para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica

Question: Azatioprina or 6-mercaptopurina compared to placebo o cualquier otra intervención for mantener en remisión a los pacientes con Crohn post quirúrgico [a]

Bibliography: Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgi- cally-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD010233. DOI: 10.1002/14651858.CD010233.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina or 6-mercaptopurina	placebo o cualquier otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída clinica versus placebo (seguimiento: rango 3 meses a 24meses;evaludado con: CDAI > 200 o que requiere esteroides o CDAI mas de 60 puntos con respecto al basal)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	42/87 (48.3%)	51/81 (63.0%)	RR 0.74 (0.58 to 0.94)	164 fewer per 1,000 (from 38 fewer to 264 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRÍTICO
Recaída endoscopica versus placebo (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses;evaluado con: > 2 Rutgeers)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	8/47 (17.0%)	17/40 (42.5%)	RR 0.40 (0.19 to 0.83)	255 fewer per 1,000 (from 72 fewer to 344 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina or 6-mercaptopurina	placebo o cualquier otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos que requieren retiro de la terapia versus palcebo (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	13/87 (14.9%)	9/81 (11.1%)	RR 1.33 (0.59 to 2.98)	37 more per 1,000 (from 46 fewer to 220 more)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO
Recaída clínica versus 5-ASA (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; assessed with: CDAI > 200 o que requiere esteroides o CDAI mas de 60 puntos con respecto al basal)												
5	ensayos aleatorios	serio b	serio e	no es serio	serious c	ninguno	137/218 (62.8%)	112/207 (54.1%)	RR 1.14 (0.93 to 1.41)	76 more per 1,000 (from 38 fewer to 222 more)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO
Recaída endoscópica versus 5-ASA (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: > 2 Rutgeers)												
2	ensayos aleatorios	serio b	muy serio e	no es serio	muy serio c,d	ninguno	19/64 (29.7%)	36/62 (58.1%)	RR 0.55 (0.23 to 1.32)	261 fewer per 1,000 (from 186 more to 447 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos versus 5-ASA (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses)												
5	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	44/218 (20.2%)	20/205 (9.8%)	RR 2.07 (1.26 to 33.90)	104 more per 1,000 (from 25 more to 1,000 more)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRÍTICO
Recaída clinica versus Infliximab o Adalimumab (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: CDAI > 200 o que requiere esteroides o CDAI mas de 60 puntos con respecto al basal)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	2/11 (18.2%)	1/11 (9.1%)	RR 2.00 (0.21 to 18.98) f	91 more per 1,000 (from 72 fewer to 1,000 more)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO
Recaída endoscopica Infliximab o Adalimumab (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses; evaluado con: > 2 Rutgeers)												
1	ensayos aleatorios	serious b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	4/10 (40.0%)	1/11 (9.1%)	RR 4.40 (0.59 to 33.07) g	309 more per 1,000 (from 37 fewer to 1,000 more)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Azatioprina or 6-mercaptopurina	placebo o cualquier otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Retiro debido a eventos adversos Infliximab o Adalimumab (seguimiento: rango 3 meses a 12 meses)												
1	ensayos aleatorios	serious b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	1/11 (9.1%)	0/11 (0.0%)	RR 3.00 (0.14 to 66.53) h	0 fewer per 1,000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕OOO VERY LOW	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio
Explicaciones
a. AMSTAR 9/11
b. Serias limitaciones en el dominio enmascara miento de los participantes y del personal
c. IC amplio pasa por punto critico 1.25 y/o 0.75
d. Tamaño de muestra no óptimo
e. I2 > 40%
f. Recida clinica frente a ADA RR 5.18 [1.35, 19.83]
g. Recaída endoscópica frente a ADA RR 10.35 [1.50, 71.32]
h. retiro por eventos adversos frente a ADA RR 1.88 [0.19, 18.80]

5-aminosalicilatos para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica

Question: 5-aminosalicilatos compared to palcebo for mantener en remisión a pacientes con Crohn post quirúrgico
Bibliography: Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-in- duced remission in Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 1. Art. No.: CD008414. DOI: 10.1002/14651858.CD008414.pub2.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	5-aminosalicilatos	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída clinica (seguimiento: rango 12meses a 24 meses; evaluado con sintomas más CDAI > 150 o > 200 o aumento en más de 60 puntos)												
8 a	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serious b	Ninguno	225/520 (43.3%)	267/541 (49.4%)	RR 0.71 (0.54 to 0.94)	143 fewer per 1,000 (from 30 fewer to 227 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRÍTICO
Eventos adversos (follow up: range 12 months to 24 months)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b,c	ninguno	29/330 (8.8%)	27/334 (8.1%)	RR 1.06 (0.61 to 1.85)	5 more per 1,000 (from 32 fewer to 69 more)	⊕⊕OO LOW	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Risk ratio
Explicaciones
a. AMSTAR 8/11
b. IC amplio, pasa por punto critico 0.75 y/o 1.25
c. Tamaño de muestra no óptimo

Budesonida para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica

Bibliography: Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD006873. DOI: 10.1002/14651858.CD006873.pub2.

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Intervenciones	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Recaída endoscópica severa: Budesonida vs palcebo (follow up: mean 12 months; assessed with: Rutgeerts puntaje I2 o mayor)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious a,b	none	53/106 (50.0%)	57/106 (53.8%)	RR 0.87 (0.50 to 1.49)	70 fewer per 1,000 (from 263 more to 269 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRÍTICO
Eventos adversos serios: Budesonida vs placebo (follow up: mean 12 months)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	very serious a,b	none	7/106 (6.6%)	7/106 (6.6%)	RR 1.01 (0.37 to 2.78)	1 more per 1,000 (from 42 fewer to 118 more)	⊕⊕OO LOW	CRÍTICO

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio
Explanations
a. IC amplio pasa por 1.25 y/o 0.75
b. Tamaño de muestra no óptimo
c. AMSTAR 9/11

Anti-TNF comparado con terapia convencional para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica

Pregunta: Anti-TNF comparado con Terapia convencional para prevenir la recurrencia histologica post quirúrgica en pacientes enfermedad de Crohn [a]
Bibliografía: Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold ML. Antitumor necrosis factor α is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn>s disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014 Oct;26(10):1152-9.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-TNF	Terapia convencional	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Prevención recurrencia histológica (seguimiento: media 54 semanas; evaluado con : Puntaje histológico de D'Haens modificado)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio b	ninguno	8/11 (72.7%)	4/13 (30.8%)	RR 6.00 (1.02 a 35.37)	1.000 más por 1.000 (de 6 más a 1.000 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo
Explicaciones
a. Se trata de Infliximab versus mesalamina o 6-mercaptopurina. terapia iniciada de 2 a 4 semanas posterior a la intervención quirúrgica. AMSTAR 7/11
b. Tamaño de muestra no óptimo e IC pasa por puntos crítico 1.25

Pregunta: Anti-TNF comparado con Inmunomoduladores para tratar la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn post quirurgica [a]
Bibliografía: Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. Dig Liver Dis. 2015 Mar;47(3):191-6.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Anti-TNF	Inmunomoduladores	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remisión endoscópica (seguimiento: rango 6 meses a 12 meses ; evaluado con : Puntaje Rutgeerts <2)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	10/21 (47.6%)	1/29 (3.4%)	OR 16.64 (2.51 a 110.27)	338 más por 1,000 (de 48 más a 763 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios
Explicaciones
a. AMSTAR 8/11
b. Serias limitaciones en la generación de la secuencia y en el ocultamiento de la asignación
c. Tamaño de muestra no óptimo

Seguridad y la efectividad de diferentes estrategias para prevenir recurrencia en los pacientes con enfermedad de Crohn post-quirúrgica.

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas para prevenir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn post quirúrgico? [a]
Bibliografía: Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Apr;41(7):613-23.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Otra Intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída clínica con Inmunomodulador versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador)												
5	ensayos aleatorios	serio b	serio c	no es serio	serio d	ninguno	50/162 (30.9%)	60/158 (38.0%)	RR 0.83 (0.54 a 1.30)	65 menos por 1,000 (de 114 más a 175 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída clínica con Inmunomodulador con antibiótico versus solo antibiótico (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	3/32 (9.4%)	7/29 (24.1%)	RR 0.39 (0.11 a 1.36)	147 menos por 1,000 (de 87 más a 215 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída clínica con Inmunomodulador con antibiótico versus solo inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	1/25 (4.0%)	2/25 (8.0%)	RR 0.50 (0.05 a 5.17)	40 menos por 1,000 (de 76 menos a 334 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída clínica con ANTI- TNF versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	1/16 (6.3%)	9/18 (50.0%)	RR 0.13 (0.02 a 0.88)	435 menos por 1,000 (de 60 menos a 490 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída clínica con ANTI- TNF versus Inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador)												
2	ensayos aleatorios	serio b	serio c	no es serio	muy serio d,e	ninguno	2/27 (7.4%)	13/27 (48.1%)	RR 0.24 (0.02 a 2.40)	366 menos por 1,000 (de 472 menos a 674 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída clínica con ANTI- TNF mas 5-ASA versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : CDAI mayor o igual a 150 o según criterio de investigador)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio d,e	ninguno	2/15 (13.3%)	4/16 (25.0%)	RR 0.53 (0.11 a 2.50)	118 menos por 1,000 (de 223 menos a 375 más)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Al análisis del Network-Meta-análisis se observó que anti-TNF en mono-terapia fue superior al immunomodulador en monoterapia (RR 0.11; 95% CrI, 0.01–0.40); no obstante hay que tener en cuenta que la comparación cabeza a cabeza el estimado no fue estadísticamente significativo. La terapia Anti-TNF en monoterapia fue además superior a los antibióticos, pero este estimador se basa fundamentalmente en evidencia indirecta (RR 0.20; 95% CrI, 0.01–0.84). También se observó que la combinación de immunomodulador y antibióticos no fue diferente significativamente de la monoterapia con immuno-modulador (RR 0.34; 95% CrI, 0.05–1.20) o del antibiótico en monoterapia (RR 0.48; 95% CrI, 0.08–1.46), a pesar que basado en evidencia indirecta ante la ausencia de comparaciones cabeza a cabeza, la monoterapia con immunomodulador no fue superior a la terapia con antibiótico (RR 1.92; 95% CrI, 0.93–4.00).

b. Algunas limitaciones en los dominios enmascara miento de los participantes, del personal y del evaluador, datos incompletos y generación de la secuencia

c. I2 > 40%

d. IC amplio, pasa por punto crítico 0.75 y/o 1.25

e. Tamaño de muestra no óptimo

Pregunta: ¿Cuál es la seguridad y la efectividad de las intervenciones farmacológicas para prevenir la recaída en pacientes con enfermedad de Crohn post quirúrgico? [a]

Bibliografía: Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology. 2015 Jan;148(1):64-76.

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída endoscópica Inmunomodulador versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imágen or por estudios de bario o definida por el autor)												
5	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	41/96 (42.7%)	54/90 (60.0%)	RR 0.77 (0.55 a 1.08)	138 menos por 1,000 (de 48 más a 270 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída endoscópica Inmunomodulador más antibiótico versus Antibiótico (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imágen or por estudios de bario o definida por el autor)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	14/32 (43.8%)	20/29 (69.0%)	RR 0.63 (0.40 a 1.01)	255 menos por 1,000 (de 7 más a 414 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída endoscópica Inmunomodulador más antibiótico versus Inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imágen or por estudios de bario o definida por el autor)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	5/23 (21.7%)	8/22 (36.4%)	RR 0.60 (0.23 a 1.55)	145 menos por 1,000 (de 200 más a 280 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

Evaluación de la calidad							№ de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
№ de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Otra intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Recaída endoscópica Anti-TNF versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 a 24 meses ; evaluado con : Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imágen or por estudios de bario o definida por el autor)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	0/16 (0.0%)	14/18 (77.8%)	RR 0.04 (0.00 a 0.60)	747 menos por 1,000 (de -- a 311 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO
Recaída endoscópica Anti-TNF versus Inmunomodulador (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imágen or por estudios de bario o definida por el autor)												
2	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	1/27 (3.7%)	15/27 (55.6%)	RR 0.13 (0.03 a 0.66)	483 menos por 1,000 (de 189 menos a 539 menos)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Recaída endoscópica Anti-TNF más 5-ASA versus 5-ASA (seguimiento: rango 6 meses a 24 meses ; evaluado con : Rutgeerts i2-4 o la combinación de recaída endoscópica y por imágen or por estudios de bario o definida por el autor)												
1	ensayos aleatorios	serio b	no es serio	no es serio	muy serio c,d	ninguno	4/15 (26.7%)	13/16 (81.3%)	RR 0.33 (0.14 a 0.78)	544 menos por 1,000 (de 179 menos a 699 menos)	⊕OOO MUY BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Basados en los resultados del network meta-análisis, la monoterapia con Anti-TNF fue superior a todas las demás estrategias versus mesalamina (RR 0.02; 95% CrI, 0.00–0.07), antibióticos (RR 0.03; 95% CrI, 0.00–0.15), mono terapia con immunomodulador (RR 0.04; 95% CrI, 0.00–0.14), immunomodulador combinado con antibióticos (RR 0.03; 95% CrI, 0.00–0.49) y budesonida (RR 0.005; 95% CrI, 0.00–0.08). La combinación de immunomodulador y antibióticos no fue significativamente diferente de la mono terapia con immunomodulador (RR 0.54; 95% CrI, 0.12–1.59) o de antibióticos (RR 0.43; 95% CrI, 0.10–1.19). Adicionalmente, la mono terapia con immunomodulador no fue significativamente diferente de la mono terapia con antibióticos en reducir el riesgo de recaída endoscopica (RR 0.97; 95% CrI, 0.26–2.53).

b. Algunas limitaciones en los dominios enmascara miento de los participantes, del personal y del evaluador, datos incompletos y generación de la secuencia

c. Tamaño de muestra no óptimo

d. IC pasa por punto crítico de 0.75 y/o 1.25

Referencias

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet. 2017;389(10080):1756-70.
2. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. Lancet. 2017;389(10080):1741-55.
3. de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016;13(1):13-27.
4. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). Immunol Today. 1993;14(9):426-30.
5. Behr MA, Divangahi M, Lalande JD. What's in a name? The (mis)labelling of Crohn's as an autoimmune disease. Lancet. 2010;376(9736):202-3.
6. Park H, Bourla AB, Kastner DL, Colbert RA, Siegel RM. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2012;12(8):570-80.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
8. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(6):857-63.
9. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 2015;50(8):942-51.
10. Arguello M, Archila P, Sierra F, Otero W. Enfermedad inflamatoria intestinal. Revisa Colombiana de Gastroenterología. 1991;6(4):237-72.
11. Juliao Baños F, Ruiz Vélez MH, Flórez Arango JF, Donado Gómez JH, Marín Zuluaga JI, Monsalve Arango C, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. Revista Colombiana de Gastroenterologia. 2010;25:240-51.
12. Juilao F, Arrubia M, Camargo J, Cruz L, Hurtado J, Clavijo A, et al. Caracterización de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia durante el periodo 2001-2017. 2017.
13. Juilao F, Calixto O. Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Colombia: analysis of the Integral Information System of Social Protection (SISPRO). 2017.
14. European Organisation for Rare Diseases. Rare Diseases: understanding this Public Health Priority: EURORDIS 2005. Available from: http://www.eurordis.org/IMG/pdf/princeps_document-EN.pdf.
15. Resolución 2048 de 2015, 2048 (2015).
16. Gomollon F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017;11(1):3-25.
17. Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. Autoimmun Rev. 2014;13(4-5):467-71.
18. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol. 2015;110(6):802-19; quiz 20.
19. van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. Bmj. 2010;341:c3369.
20. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. Am J Gastroenterol. 2015;110(3):444-54.
21. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. Inflamm Bowel Dis. 2001;7(1):8-15.

© 2017 Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología

22. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(12):982-1018.
23. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2013;7(10):827-51.
24. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013;7(7):556-85.
25. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5a-36a.
26. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. Gut. 2001;49(6):777-82.
27. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyn J, Jette N, Fiest KM, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. Gastroenterology. 2013;145(5):996-1006.
28. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. Aliment Pharmacol Ther. 2012;35(6):625-33.
29. Sandborn WJ. Crohn's disease evaluation and treatment: clinical decision tool. Gastroenterology. 2014;147(3):702-5.
30. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(3):317-33.
31. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(6):1042-50.e2.
32. Danese S, Vuitton L, Peyrin-Biroulet L. Biologic agents for IBD: practical insights. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2015;12(9):537-45.
33. Côté-Daigneault J, Bouin M, Lahaie R, Colombel JF, Poitras P. Biologics in inflammatory bowel disease: what are the data? United European Gastroenterol J. 2015;3(5):419-28.
34. Khanna R, Jairath V, Feagan BG. The Evolution of Treatment Paradigms in Crohn's Disease: Beyond Better Drugs. Gastroenterol Clin North Am. 2017;46(3):661-77.
35. Juliao Baños F. Calidad en el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Colombiana de Gastroenterologia. 2011;26:211-20.
36. Melmed GY, Siegel CA. Quality improvement in inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2013;9(5):286-92.
37. Shah R, Hou JK. Approaches to improve quality of care in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol. 2014;20(28):9281-5.
38. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. J Crohns Colitis. 2014;8(6):443-68.
39. Hindryckx P, Novak G, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Infection Risk With Biologic Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):633-41.
40. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ. 2010;182(18):E839-42.
41. Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Grupo de actualización de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano: Ministerio de la Protección Social; 2014. Available from: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf.
42. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):1013-20.
43. Higgins J, Altman D. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. London: The Cochrane Collaboration; 2011.
44. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. 2011;64(4):383-94.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence Crohn's disease. Management in adults, children and young people. United Kingdom: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012.
46. Bitton A, Dobkin PL, Edwardes MD, Sewitch MJ, Meddings JB, Rawal S, et al. Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. Gut. 2008;57(10):1386-92.
47. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2006;12(7):551-7.
48. Kallel L, Ayadi I, Matri S, Fekih M, Mahmoud NB, Feki M, et al. Fecal calprotectin is a predictive marker of relapse in Crohn's disease involving the colon: a prospective study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22(3):340-5.
49. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel

diseases: a meta-analysis of prospective studies. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(10):1894-9.
50. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2016;10(5):619-25.
51. Thomassin L, Armengol-Debeir L, Charpentier C, Bridoux V, Koning E, Savoye G, et al. Magnetic resonance imaging may predict deep remission in patients with perianal fistulizing Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2017;23(23):4285-92.
52. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. Inflamm Bowel Dis. 2014;20(1):21-35.
53. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2015;16(2):58-66.
54. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10:Cd000545.
55. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;7:Cd008870.
56. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(8):Cd003459.
57. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015(6):Cd000296.
58. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2008(2):Cd006792.
59. Coward S, Kuenzig ME, Hazlewood G, Clement F, McBrien K, Holmes R, et al. Comparative Effectiveness of Mesalamine, Sulfasalazine, Corticosteroids, and Budesonide for the Induction of Remission in Crohn's Disease: A Bayesian Network Meta-analysis. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(3):461-72.
60. Qiu Y, Li MY, Feng T, Feng R, Mao R, Chen BL, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of stem cell therapy for Crohn's disease. Stem Cell Res Ther. 2017;8(1):136.
61. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;9:Cd003715.
62. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2015(10):Cd000067.
63. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(8):Cd002913.
64. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(8):Cd006884.
65. Tsertsvadze A, Gurung T, Court R, Clarke A, Sutcliffe P. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of elemental nutrition for the maintenance of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Health Technol Assess. 2015;19(26):1-138.
66. Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2017;46(4):389-400.
67. 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.
68. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV, Jr. Comparative efficacy of pharmacologic interventions in preventing relapse of Crohn's disease after surgery: a systematic review and network meta-analysis. Gastroenterology. 2015;148(1):64-76.e2; quiz e14.
69. de Groof EJ, Sahami S, Lucas C, Ponsioen CY, Bemelman WA, Buskens CJ. Treatment of perianal fistula in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis comparing seton drainage and anti-tumour necrosis factor treatment. Colorectal Dis. 2016;18(7):667-75.
70. Dewint P, Hansen BE, Verhey E, Oldenburg B, Hommes DW, Pierik M, et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI). Gut. 2014;63(2):292-9.
71. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11:Cd007572.
72. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(10):1385-97.e10.
73. Gisbert JP, Marin AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(7):613-23.
74. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakuraba A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor-alpha agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2017;45(8):1043-57.
75. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining

remission in Crohn's disease: a network meta-analysis. Gastroenterology. 2015;148(2):344-54.e5; quiz e14-5.
76. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004;350(9):876-85.
77. McSharry K, Dalzell AM, Leiper K, El-Matary W. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34(11-12):1282-94.
78. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, Hanauer SB, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. Gastroenterology. 2003;125(2):380-8.
79. Cirocchi R, Santoro A, Trastulli S, Farinella E, Di Rocco G, Vendettuali D, et al. Meta-analysis of fibrin glue versus surgery for treatment of fistula-in-ano. Ann Ital Chir. 2010;81(5):349-56.
80. Ruffolo C, Scarpa M, Bassi N, Angriman I. A systematic review on advancement flaps for rectovaginal fistula in Crohn's disease: transrectal vs transvaginal approach. Colorectal Dis. 2010;12(12):1183-91.
81. Singh S, Ding NS, Mathis KL, Dulai PS, Farrell AM, Pemberton JH, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal diversion for management of perianal Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(7):783-92.
82. Cao Y, Ding Z, Han C, Shi H, Cui L, Lin R. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cells for Fistula Treatment of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2017;62(4):851-60.
83. El-Hussuna A, Krag A, Olaison G, Bendtsen F, Gluud LL. The effect of anti-tumor necrosis factor alpha agents on postoperative anastomotic complications in Crohn's disease: a systematic review. Dis Colon Rectum. 2013;56(12):1423-33.
84. Ahmed Ali U, Martin ST, Rao AD, Kiran RP. Impact of preoperative immunosuppressive agents on postoperative outcomes in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2014;57(5):663-74.
85. Nguyen DL, Nguyen ET, Bechtold ML. Outcomes of initial medical compared with surgical strategies in the management of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2015;27(3):235-41.
86. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D, et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. Aliment Pharmacol Ther. 2015;42(10):1137-48.
87. Reese GE, Purkayastha S, Tilney HS, von Roon A, Yamamoto T, Tekkis PP. Strictureplasty vs resection in small bowel Crohn's disease: an evaluation of short-term outcomes and recurrence. Colorectal Dis. 2007;9(8):686-94.
88. Dasari BV, McKay D, Gardiner K. Laparoscopic versus Open surgery for small bowel Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011(1):Cd006956.
89. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X, et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. Dig Dis Sci. 2014;59(7):1544-51.
90. Tekkis PP, Purkayastha S, Lanitis S, Athanasiou T, Heriot AG, Orchard TR, et al. A comparison of segmental vs subtotal/total colectomy for colonic Crohn's disease: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2006;8(2):82-90.
91. Doherty G, Bennett G, Patil S, Cheifetz A, Moss AC. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009(4):Cd006873.
92. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2014(8):Cd010233.
93. Gordon M, Naidoo K, Thomas AG, Akobeng AK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011(1):Cd008414.
94. Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold ML. Antitumor necrosis factor alpha is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014;26(10):1152-9.
95. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. Dig Liver Dis. 2015;47(3):191-6.
96. McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. How IBD patients cope with IBD: a systematic review. J Crohns Colitis. 2013;7(2):89-106.
97. Ha FJ, Thong L, Khalil H. Quality of Life after Intestinal Resection in Patients with Crohn Disease: A Systematic Review. Dig Surg. 2017;34(5):355-63.
98. Mahadev S, Young JM, Selby W, Solomon MJ. Quality of life in perianal Crohn's disease: what do patients consider important? Dis Colon Rectum. 2011;54(5):579-85.
99. Byrne CM, Solomon MJ, Young JM, Selby W, Harrison JD. Patient preferences between surgical and medical treatment in Crohn's disease. Dis Colon Rectum. 2007;50(5):586-97.