

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Recomendaciones basadas en el manejo de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn en el contexto peruano. Documento de posición de la Asociación Peruana para el Estudio del Intestino (ASPEIN)

## Recommendations based on the management of patients with Crohn disease in the Peruvian context. Position paper of the Association for the Study of the Intestine (ASPEIN)

Juan Eloy Paredes-Méndez<sup>1,2</sup> , Hugo Guillermo Cedrón-Cheng<sup>3</sup> , Luis Alberto Cervera-Caballero<sup>4</sup> ,  
Rossana Andrea Franco-Vásquez<sup>5</sup> , Jorge Vásquez-Quiroga<sup>2</sup> , Pedro Alberto Larrea-Lúcar<sup>6</sup> ,  
Ana Lucía Mestanza-Rivasplata<sup>1</sup> , César García-Delgado<sup>7</sup> , Julissa Mirella Guevara-Miranda<sup>8</sup> , Raúl Alonso Timaná Ruiz<sup>9,a</sup>

<sup>1</sup> Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú.

<sup>2</sup> Clínica Internacional, Lima, Perú.

<sup>3</sup> Clínica Anglo Americana, Lima, Perú.

<sup>4</sup> Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins EsSalud, Lima, Perú.

<sup>5</sup> Hospital Nacional María Auxiliadora, Lima, Perú.

<sup>6</sup> Clínica Monterrico, Lima, Perú.

<sup>7</sup> Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud, Lima, Perú.

<sup>8</sup> Clínica San Felipe, Lima, Perú.

<sup>9</sup> Gobierno Salud, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Metodólogo, gestor en salud y economista de la salud.

**Recibido:** 05/07/2023

**Aprobado:** 11/12/2023

**En línea:** 26/06/2024

### Contribución de los autores

Todos participaron en la realización de la guía. RTR realizó la búsqueda y evaluación de la calidad de las GPC, organización de las preguntas clínicas y recomendaciones. Revisión de la evidencia y acompañamiento en la discusión de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones. Redacción de la Propuesta final del documento de posición. Todos los autores participaron en la discusión de los estudios encontrados y la formulación de las recomendaciones y las buenas prácticas clínicas. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del artículo.

### Conflicto de intereses

JPM declaró haber sido speaker de laboratorios Janssen, Abbvie, Takeda, Pfizer, Biotech y Celltrion. HCC declaró haber sido speaker de laboratorios Janssen, Tecnofarma, Takeda y Biopass. JVQ de-clará haber sido speaker de laboratorios Janssen y Pfizer. CGD declaró haber sido speaker de laboratorios Janssen. PLL declaró haber trabajado como speaker de laboratorios Abbvie, Takeda y Celltrion. LCC, AMR, RFV, JGM, RTR declaró no tener conflictos de interés.

### Financiación

Ha sido financiado por la Asociación para el Estudio de las Enfermedades del Intestino ASPEIN.

### Citar como

Paredes-Méndez JE, Cedrón-Cheng HG, Cervera-Caballero LA, Franco-Vásquez RA, Vásquez-Quiroga J, Larrea-Lúcar PA, et al. Recomendaciones basadas en el manejo de pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn en el contexto peruano. Documento de posición de la Asociación Peruana para el Estudio del Intestino (ASPEIN). Rev Gastroenterol Peru. 2024;44(2):167-78. doi: 10.47892/rgp.2024.442.1383

### Correspondencia:

Juan Paredes Méndez  
Asociación para el Estudio de las  
Enfermedades del Intestino  
E-mail: drjuanp@hotmail.com

### RESUMEN

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal cuya etiología es desconocida, que puede afectar de manera transmural cualquier segmento del intestino y/o la región perineal. A nivel mundial, la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal se ha incrementado en las últimas décadas, y la misma tendencia ascendente se aprecia en Sudamérica. A nivel nacional, no existen datos oficiales, sin embargo, el incremento en el número de publicaciones en los últimos 20 años, confirma esta tendencia ascendente. La enfermedad de Crohn es una enfermedad olvidada y no cuenta con directrices clínicas implementadas basadas en evidencia que contribuyan con los clínicos en la toma de decisiones, en este sentido, la Asociación Peruana para el Estudio del Intestino considera relevante y oportuno la elaboración de este documento clínico contextualizado para el Perú.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn; Guía; Perú (fuente: DeCS Bireme).

### ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the gastrointestinal tract whose etiology is unknown, which can transmurally affect any segment of the intestine and/or the perineal region. Worldwide, the incidence of inflammatory bowel disease has increased in recent decades, and the same upward trend can be seen in South America. At national level, there are no official data, however, the increase in the number of publications in the last 20 years confirms this upward trend. Crohn's disease is a forgotten disease and does not have implemented clinical guidelines based on evidence that contribute to clinicians in decision making. In this sense, the Peruvian Association for the Study of the Intestine considers the preparation of this document relevant and timely. clinical contextualized for Peru.

**Keywords:** Crohn disease; Guidelines; Peru (source: MeSH NLM).

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica del tracto gastrointestinal cuya etiología es desconocida, el compromiso es transmural y clásicamente en parches afectando cualquier segmento del intestino y/o la región perineal<sup>(1,2)</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes se presentan con complicaciones quirúrgicas: estenosis, fistula o abscesos, al momento del diagnóstico.

La EC puede afectar individuos a cualquier edad, con un pico de mayor prevalencia entre la segunda y cuarta década de la vida y un segundo pico menos pronunciado entre los 50 y 60 años. No se ha descrito diferencias entre

sexos. El consumo de tabaco está asociado con un riesgo dos veces mayor de desarrollar EC (OR 1,76; IC 95%: 1,40-2,22) <sup>(3)</sup>. La zona más frecuentemente afectada es la región ileocolónica y la tasa de mortalidad varía de 0,23 a 0,40 <sup>(4,5)</sup>.

La EC tiene una incidencia reportada entre 0,74-3,5 / 100 000 personas-año y una prevalencia entre 2,4-14,1 / 100 000 habitantes a nivel mundial. A nivel mundial, la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se ha incrementado en las últimas décadas, el norte de Europa, Reino Unido y América del Norte son las regiones con mayor incidencia <sup>(6,7)</sup>. En Sudamérica, si bien los datos son escasos, se ha reportado la misma tendencia ascendente en la incidencia de la EII <sup>(8)</sup>.

En el Perú, no existen datos oficiales sobre la epidemiología de la EC, sin embargo, el número de publicaciones nacionales se ha incrementado en los últimos 20 años <sup>(9)</sup>.

En el 2010, Bendaño *et al.* reportó 17 pacientes con EC en 20 años. La edad promedio fue 39,9 años (14 a 70 años), 11/17 (64,7%) fueron mujeres. Los síntomas más frecuentes de EC fueron dolor abdominal (88,2%), diarrea (76,5%), pérdida de peso (76,5%) y sangrado rectal (58,8%) <sup>(10)</sup>. En el año 2020, Paredes *et al.* reportó en otro hospital de tercer nivel, 55 pacientes con EC en 15 años. La edad promedio fue 56 +/- 8 años, y 34/55 (62%) fueron varones. La localización de la EC fue similar: ileal (36,4%) y colónica (32,7%) <sup>(11)</sup>. La sintomatología fue similar al estudio de Bendaño. La diferencia más importante entre ambos estudios es el enfoque de tratamiento. Bendaño *et al.* enfoca el tratamiento de EC a base de corticoides, azatioprina y mesalazina, mientras que una década después, Paredes *et al.* enfoca la inducción de la remisión con la combinación de corticosteroides más biológicos en 45,5% de los pacientes y el mantenimiento de la remisión con la combinación biológicos y azatioprina 40,0%.

Desde su aparición, con los años, los biológicos han cambiado radicalmente el manejo de la EC, el enfoque del paciente de alto riesgo, uso precoz de terapia biológica para prevenir el desarrollo de complicaciones son estrategias que han mejorado la calidad de vida y previenen complicaciones y la necesidad de cirugías en estos pacientes. Sin embargo, hoy en día tenemos nuevos biológicos con otros mecanismos de acción, como las anti-integrinas (vedoluzimab), anti-IL 12/23 (ustekinumab) y en un futuro próximo las IL-23. Asimismo se cuenta con medicamentos sintéticos como los anti-JAK y otros más.

En el Perú, la EC es una enfermedad olvidada, y no cuenta con directrices clínicas implementadas basadas en evidencia que contribuyan con los clínicos en la toma de decisiones, en este sentido, la Asociación Peruana para el Estudio del Intestino (ASPEIN) considera relevante y oportuno la elaboración de este documento clínico contextualizado para el Perú.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El documento de posición sobre el manejo de pacientes con diagnóstico de EC en el contexto peruano, elaborado por la ASPEIN se desarrolló con los siguientes objetivos:

- Generar recomendaciones basadas en la evidencia para el tratamiento de paciente con EC, y así brindar una atención médica homogénea con calidad, equidad y eficiencia.
- Apoyar el diagnóstico y tratamiento oportuno y seguro de los pacientes con EC y minimizar el desarrollo de complicaciones.
- Elaborar un documento de posición que contenga recomendaciones basadas en evidencias que contribuyan a la toma de decisiones de IPRESS y IAFAS públicas o privadas para el manejo adecuado de la EC.

Se conformó un grupo elaborador (GE) que contó con la participación de especialistas clínicos de diferentes centros médicos con amplia y reconocida experiencia en el diagnóstico y tratamiento de EC, junto a un metodólogo con experiencia en la formulación de documentos basados en evidencia para el diseño y ejecución de la metodología.

El GE procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar todas las GPC nacional e internacional en el manejo de pacientes con EC. Se buscaron revisiones sistemáticas, que puedan adoptarse para este documento publicadas de las siguientes bases de datos: EMBASE (via embase.com), Medline (via Ovid), Cochrane Central, Tripbase y Google Scholar. El diseño y ejecución de las estrategias de búsqueda fue desarrollado por el metodólogo, con los siguientes términos MESH y/o términos libres: "inflammatory", "bowel", "Crohn's disease", "Crohn", "ulcera practice guideline".

Se procedió a evaluar las once GPC escogidas en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Solo aquellas GPC con puntaje aprobatorio (puntaje promedio mayor de 60% según el AGREE II) fueron incluidas en el documento posicionamiento. Luego de la discusión final, se calcularon los promedios de los dominios de cada guía según lo descrito en la normativa del MINSA y se obtuvo como resultado final que las siguientes guías alcanzaron más del 60% en el promedio de los dominios antes mencionados.

- AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease <sup>(12)</sup>.
- AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease <sup>(13)</sup>.
- Guías de la ECCO sobre terapias en la enfermedad de Crohn: tratamiento médico <sup>(14)</sup>.
- Guía NICE [NG129]. Enfermedad de Crohn: manejo <sup>(15)</sup>.

Se realizó una sistematización de las preguntas y recomendaciones abordadas por las GPC seleccionadas

identificando los diferentes tópicos abordados y sus respectivas recomendaciones. El GE consideró que utilizar la GPC de ECCO para EC por considerar que son guías de calidad y de aplicación frecuente en su actividad clínica diaria. El grupo de expertos evaluó la aplicabilidad de las recomendaciones de las GPC. La aplicabilidad para el desarrollo de este documento fue entendida como la posibilidad de usar las tecnologías sanitarias recomendadas que tengan registro sanitario por parte de la Autoridad Nacional de Medicamentos. Respecto a las recomendaciones sobre procesos y procedimientos asistenciales el grupo de expertos consideró aplicables aquellas en las cuales se contaba con experticia suficiente para su uso en el país.

El GE realizó reuniones periódicas para la formular las recomendaciones. Se revisaron las recomendaciones una por una revisando la evidencia argumentativa de las GPC seleccionada y contextualizando las mismas. El grupo de expertos consideró tres escenarios de contextualización: Se retira la recomendación, se mantiene la recomendación y se modifica la recomendación. Para los escenarios de retiro y modificación el grupo de expertos dio las razones argumentativas en cada caso.

## Recomendaciones

### Criterios diagnósticos

El diagnóstico de EC no puede establecerse por un único estudio de referencia.

- El diagnóstico de EC se basa en la combinación de del cuadro clínico, pruebas de laboratorio junto con los hallazgos endoscópicos, radiológicos e histopatológicos.
- El cuadro clínico es insidioso, puede abarcar semanas, meses o años.
- Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, pérdida de peso, anemia por deficiencia de hierro y sangrado digestivo. Un grupo de pacientes debuta con complicaciones asociadas a fistulas o abscesos, o como un hallazgo incidental durante una cirugía de emergencia o en el estudio de enfermedades estenosantes o ulceradas.
- Aproximadamente, 50% de los pacientes con EC van a requerir cirugía dentro de los 10 años desde el diagnóstico.
- No se recomiendan pruebas genéticas o serológicas para establecer el diagnóstico de EC.

### Sobre los métodos diagnósticos

- El método de elección inicial es la colonoscopia con ileoscopia más toma de biopsias.
- Al momento de la evaluación inicial siempre deben descartarse etiologías infecciosas altamente prevalentes en nuestro medio como: la infección por *Micobacterium tuberculosis*, *Clostridium difficile*, Amebas y Citomegalovirus.
- No existe un patrón endoscópico específico para diagnosticar EC. Las características endoscópicas más

comunes en la EC son: las lesiones ulceradas profundas discontinuas (en parches), la presencia de estenosis, las fistulas y en algunos pacientes asociados a afectación perianal.

- Los pacientes con sospecha clínica de EC con ileocolonoscopia normal deben tener una evaluación del intestino delgado. Un tercio de los pacientes con EC tienen compromiso aislado del intestino delgado.
- La cápsula endoscópica (CE), la enteroscopia asistida por dispositivos y la enterografía por resonancia magnética (RM) o tomografía (TEM) pueden utilizarse para evaluar el intestino delgado de todo paciente con sospecha de EC según el contexto clínico.
- Un estudio de CE con presencia de al menos tres úlceras a nivel del intestino delgado sugiere el diagnóstico de EC. Sin embargo, siempre debe considerarse que el paciente no debería haber usado antiinflamatorios no esteroideos [AINES] al menos un mes antes de la CE.
- Los pacientes con sospecha de EC estenosante o historia de cuadros obstructivos deben ser evaluados con estudios de imágenes (enterografía por TEM o RM) y/o cápsula de patencia previo al estudio de CE por el riesgo de retención.
- En pacientes con sospecha de EC con ileocolonoscopia negativa y cuyo estudio de enterografía por RM o TEM muestra lesiones estenosantes extensas con dilataciones pre estenóticas a nivel del ID, se recomienda evitar la CE y realizar una enteroscopia asistida por dispositivos para poder tomar biopsias, descartar otros diagnósticos diferenciales y tratar las lesiones estenosantes.
- La endoscopia alta sólo se recomienda en pacientes con EC que tengan síntomas gastrointestinales altos, pero no se recomienda para pacientes adultos con EC asintomáticos al momento del diagnóstico por su baja capacidad diagnóstica.

### Detección de fistulas y abscesos intraabdominales

- Los pacientes con abscesos perianales inexplicables o fistulas complejas deben ser evaluados a fin de descartar EC perianal o fistulizante.
- Las imágenes transversales [ecografía, RM y TEM] son útiles para detectar enfermedad penetrante interna y abscesos intraabdominales.
- La RM es la modalidad más precisa para el diagnóstico y la clasificación de la EC perianal, detectando fistulas, abscesos profundos o fistulas pélvicas.
- La ecografía transrectal es una alternativa a la RM en la detección de patología perianal.
- La combinación de cualquier modalidad de RM, exploración bajo anestesia o ecografía transrectal mejora la precisión diagnóstica de EC perianal.
- La evaluación endoscópica del recto es esencial para determinar la estrategia de manejo más adecuada para la EC perianal.
- Se recomienda la exploración bajo anestesia con drenaje si se sospecha un absceso perianal, y no debe

posponerse si las imágenes pélvicas no están disponibles de inmediato.

Sobre la detección de complicaciones urgentes

Se debe realizar una TEM abdominal contrastada en:

- Todo paciente con sospecha o diagnóstico de EC que presente dolor abdominal severo con o sin síntomas peritoneales y sospecha de perforación de víscera hueca.
- Todo paciente con EC que ha sido sometido a cirugías recientes, con sospecha de complicaciones postoperatorias agudas como fugas anastomóticas o abscesos intraabdominales.
- La ecografía puede ser una investigación alternativa de primera línea, pero debe ir seguida de una TEM inmediata, si es negativa o dudosa.

Sobre la clasificación de la severidad en la enfermedad de Crohn

- Los índices clínicos son útiles para estandarizar la actividad en la EC. Sin embargo, a pesar de su uso generalizado, hay una variedad de índices disponibles y no se ha validado ninguna puntuación en la práctica clínica. El que recomendamos utilizar es el Índice de actividad de Crohn (CDAI) <sup>(16)</sup>. (Tabla 1).
- El índice endoscópico de gravedad de la enfermedad de Crohn [CDEI] y la puntuación endoscópica simple para la enfermedad de Crohn [SES-CD] son sistemas de puntuación validados y reproducibles que miden la actividad endoscópica luminal <sup>(16)</sup>. (Tablas 2 y 3).
- No existe una definición o puntuación validada para la curación de la mucosa en los pacientes con EC.
- La gravedad de la recurrencia posterior a una cirugía de un paciente con EC se debe realizar mediante la escala de Rutgeerts.
- Los índices basados en enterografía por RM tienen una alta precisión para evaluar la actividad de la EC

luminal y pueden usarse en ensayos clínicos para medir la actividad y la respuesta a intervenciones farmacológicas, sin embargo, son difíciles de aplicar en nuestra realidad.

- No hay puntuaciones validadas para clasificar la actividad luminal en función de la ecografía y la enterografía computarizada.
- La puntuación de la actividad de los pacientes con EC y fístula perianal mediante imágenes de RM, nos permite evaluar la gravedad de la enfermedad y los cambios después del tratamiento.

Otras recomendaciones que considerar en pacientes con EC

- Durante el diagnóstico de la EC, las investigaciones complementarias se deben centrar en determinar los marcadores de actividad de la enfermedad, valorar el nivel de nutrición y de malabsorción.
- Para determinar la actividad de la EC de manera no invasiva se recomienda la medición de los niveles de velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y calprotectina fecal.
- Los niveles de calprotectina fecal se correlacionan bien con curación de la mucosa o la remisión endoscópica, recomendamos su uso como monitoreo clínico no invasivo y predictor de recidiva en pacientes con EC.
- Se debe evaluar el estado de vacunación de todo paciente con EC desde el momento en que se hace el diagnóstico.
- En todo paciente con EC candidato a recibir drogas inmunosupresoras debe valorarse la posibilidad de tuberculosis latente. En nuestro medio, la tuberculosis es un problema de salud pública, el riesgo de reactivación de enfermedad es alto cuando se usan corticoides o medicamentos biológicos, en especial si son del grupo de anti factor de necrosis tumoral.

Tabla 1. Índice de actividad de Crohn (CDAI).

Variable clínica o de laboratorio	Factor de ponderación
Número de deposiciones líquidas o blandas (cada 7 días).	x 2
Dolor abdominal: Promedio de actividad de los últimos 7 días: 0: ausente, 1 = leve, 2 = moderado, 3 = severo	x 5
Bienestar general: Promedio de los últimos 7 días: 0=generalmente bien, 1=bien, 2=pobre, 3=muy pobre, 4=pésimo	x 7
<ul style="list-style-type: none"><li>• Presencia de complicaciones o manifestaciones extraintestinales:</li><li>• Artralgia o artritis. No=0, Sí=1</li><li>• Iritis o uveítis. No=0, Sí=1</li><li>• Eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa. No=0, Sí=1</li><li>• Fístula anal, fístula o absceso. No=0, Sí=1</li><li>• Otras fístulas. No=0, Sí=1</li><li>• Fiebre (T&gt;37.8°C). No=0, Sí=1</li></ul>	x 20
Uso de antidiarreicos: loperamida u opiáceos. No=0, Sí=1	x 30
Masa abdominal: 0=No, 2=dudosa, 5=definida	x 10
Hematocrito < 47 en hombres y < 42 en mujeres	x 6
Porcentaje de desvío del peso estándar	x 1

Enfermedad activa ≥ 150, actividad moderada a severa: 220 a 450, enfermedad severa > 450.  
Respuesta: reducción del CDAI ≥ 100 puntos, en algunos estudios se predeterminó considerar descenso ≥ 70 puntos o presentan ambos resultados.

Tabla 2. Índice de severidad endoscópica de enfermedad de Crohn (CDEIS).

	Recto	Colon izq	Transver	Colon der	Ileón		
Úlceras profundas Sí=12 puntos, No=0 puntos						Suma	Total 1
Ulceraciones superficiales Sí=6 puntos, No=0 puntos						Suma	Total 2
Extensión de superficie ulcerada por segmento. Escala visual análoga VAS						Suma	Total 3
Extensión de superficie afectada por segmento. Escala visual análoga VAS						Suma	Total 4

Para segmentos parcialmente explorados y para el ileon, la escala visual análoga VAS (10 cm lineal\*) representa la superficie efectiva explorada.  
Escala visual análoga (VAS): 10 cm. a ser convertida a valor numérico.  
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = Total A  
Número de segmentos total o parcialmente explorados = N  
Total A dividido N Total B  
3 puntos si estenosis ulcerada, 0 si no Total C  
3 puntos si estenosis no ulcerada, 0 si no Total D  
CDEIS = Total B + C + D = 0 - 44 puntos

- En todo paciente con EI debe valorarse el nivel de deficiencia de hierro. Los criterios diagnósticos de la deficiencia de hierro dependen del nivel de inflamación. En pacientes sin evidencia clínica, endoscópica o bioquímica de EC activa, la ferritina sérica menor de 30 µg/l es un criterio apropiado, sin embargo, en presencia de inflamación, la ferritina sérica de hasta 100 µg/l aún puede ser compatible con deficiencia de hierro.
- En presencia de evidencia bioquímica o clínica de inflamación, los criterios diagnósticos para anemia de

enfermedad crónica son ferritina mayor de 100 µg/l y saturación de transferrina menor de 20%. Si el nivel de ferritina sérica está entre 30 y 100 µg/l es probable que exista una combinación de deficiencia de hierro verdadera y anemia de enfermedad crónica.

Sobre el tratamiento

En el manejo de la enfermedad Crohn podemos manejar dos escenarios – el manejo del cuadro agudo denominado crisis o flare, y segundo escenario que es el tratamiento de mantenimiento de la remisión.

Tabla 3. Score endoscópico simple para enfermedad de Crohn (SES-CD).

4 descriptores por segmento Score 0 a 3, siguiendo el orden listado en cada uno	Recto	Colon izq	Tranverso	Colon der	Ileón	Total
Presencia y tamaño de úlceras (0 a 3) Ninguna Aftoide < 0.5cm Grandes 0.5 a 2cm > 2 cm						
Ulceraciones superficiales (0 a 3) 0 10% 10-30% > 30%						
Longitud afectada por segmento (0 a 3) 0 <50% 50-75% >75%						
Presencia y tipo de estenosis por segmento (0 a 3) Ninguna Única, puede ser franqueada Múltiple, puede ser franqueada No puede ser franqueada.						

Rango (0-56)  
Enfermedad inactiva: scores usualmente considerados entre 0 y ≤ 2  
Respuesta: descenso del 50%

## Inducción de la remisión

### Enfermedad leve a moderada

- *No se sugiere el uso de 5-ASA para la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn* [recomendación débil, evidencia de calidad moderada].

La GPC de la ECCO identifica 7 ECA que compararon el uso 5-ASA oral (5 ensayos) o la sulfasalazina (2 ensayos) con placebo en pacientes con EC activa leve a moderada<sup>(15)</sup>. La dosis de 5-ASA varía entre 1 a 3,2 g/día. El metaanálisis (MA) de estos ECA no reportó diferencias significativas para la inducción de la remisión clínica (RR 1,28; IC 95%: 0,97-1,69). Los 5-ASA y la sulfasalazina fueron bien tolerados y no hubo un incremento de abandonos por eventos adversos (RR 1,13; IC 95%: 0,73-1,84). La GPC menciona que una RS de Cochrane corrobora estos hallazgos<sup>(14)</sup>.

El GE considera que si bien muchos gastroenterólogos en el mundo siguen utilizando 5-ASA en su práctica diaria para inducir remisión en pacientes con EC, no se puede recomendar el uso sistemático de 5-ASA en base a la evidencia.

- *Recomendamos el uso de budesonida para la inducción de la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn activa leve a moderada limitada al íleon y/o colon ascendente* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

En la guía de ECCO se menciona una revisión Cochrane y metanálisis que incluye tres estudios randomizados contralados con budesonida 9 mg/día versus placebo, donde los resultados muestran una adecuada remisión clínica (CDAI menor 150) a 8 semanas se reportó en los tres estudios. Budesonida fue superior a placebo para inducir la respuesta clínica (RR 1,46; IC 95%: 1,03-2,07) y la remisión clínica (RR 1,93; IC 95%: 1,37-2,73), en EC de intestino delgado y colon limitado a colon ascendente. La budesonida es una molécula con baja absorción sistémica y buen perfil de seguridad comparado a esteroides convencionales para el desarrollo de efectos adversos en especial infecciones (RR de efectos adversos: 0,98; IC 95%: 0,77-1,25)<sup>(17)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar el uso de budesonida para la inducción de la remisión clínica en pacientes con EC activa leve a moderada limitada al íleon y/o colon ascendente. Sin embargo, en el Perú, actualmente no se comercializa esta molécula, lo que limita su recomendación general.

### Enfermedad moderada a severa

- *En pacientes con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa, sugerimos el uso de corticosteroides sistémicos para la inducción de la respuesta clínica y la remisión* [recomendación débil, evidencia de calidad moderada].

Dos ECA se presentan en la guía de ECCO para demostrar la eficiencia de los corticosteroides sistémicos versus placebo para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa. La dosis de metilprednisolona inicial fue 48 mg/día, y se redujo semanalmente a 32 mg, 24 mg, 20 mg, 16 mg y 12 mg. La dosis de prednisolona oral varió entre 0,5 mg a 0,75 mg/kg con dosis máxima de 60 mg. La prednisolona debe reducirse 5 mg/semana en 8 a 12 semanas<sup>(18,19)</sup>.

La respuesta clínica fue mejor en el grupo con metilprednisolona (93,6% vs 53,4%, RR 1,75; IC 95% 1,36-2,25). El corticoide fue dos veces más efectivo en inducir la remisión clínica. La frecuencia de efectos adversos fue 5 veces mayor en pacientes con corticoides sobre placebo (31,8% vs 6,5%; RR 4,89; IC 95% 1,98-12,07).

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar el uso de corticoides en EC moderada severa. Sin embargo, el uso de corticoides se asocia a un alto riesgo de desarrollar complicaciones, tanto complicaciones infecciosas (tuberculosis, bacterias, hongos, herpes zoster), como no infecciosas (hipertensión, diabetes, osteoporosis, glaucoma, entre otras). El riesgo de complicaciones es mayor si la dosis es alta y el tiempo prolongado. No se debe exceder la dosis recomendada de corticoides porque esto impactará en la remisión clínica, pero si en la frecuencia de complicaciones.

- *No sugerimos el uso de tiopurinas como monoterapia para la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn de moderada a severa* [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].

Los 5 ECA mencionados en la guía de ECCO donde se compara el uso de tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) versus placebo para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa. El MA no reportó diferencias significativas para remisión clínica (RR 1,23; IC 95%: 0,97-1,55)<sup>(19-23)</sup>.

El GE considera que la evidencia soporta no recomendar el uso de tiopurinas como monoterapia para inducir la remisión de la EC moderada – severa.

- *Recomendamos el uso de anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severa de alto riesgo o aquellos pacientes que no han respondido a la terapia convencional u otra terapia biológica (vedoluzimab o ustekinumab)* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

Tres RS con MA que menciona la guía ECCO comparan anti-TNF (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol) versus placebo para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa en pacientes que han respondido o no toleran la terapia convencional. Los estudios reportaron que

por cada 1000 pacientes tratados con medicamentos biológicos, anti-TNF, 112 más tuvieron remisión clínica en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento (RR 1,6; IC 95%: 1,17-2,36) y por cada 1000 pacientes tratados con anti-TNF, 120 más tuvieron respuesta clínica (RR 1,43; IC 95%: 1,17-1,73) <sup>(24-26)</sup>.

El GE considera que la evidencia es sólida para recomendar a los anti-TNF para inducir la remisión en pacientes EC de alto riesgo o pacientes con mala respuesta o intolerancia al tratamiento convencional. Actualmente, se conoce que el tratamiento de la EC moderada severa, se debe orientar a la prevención de complicaciones: estenosis, fistulas, abscesos y necesidad de cirugía, por ello se recomienda el inicio de tratamiento biológico precoz en pacientes de alto riesgo que incluyen: pacientes jóvenes, con enfermedad fistulizante, enfermedad extensa con úlceras profundas, o compromiso del intestino delgado. La decisión de cual anti-TNF iniciar, dependerá de la disponibilidad local, la vía de administración, la preferencia del paciente, el costo y seguridad.

El GE considera que cada día hay más evidencia para apoyar el uso de biosimilares de los anti-TNF (infliximab y adalimumab) para inducir la remisión de los pacientes con EC moderada severa. Siete estudios observacionales con el biosimilar CT-P13 evidenciaron que 79% tuvieron remisión a corto plazo en enfermedad fistulizante (IC 95%: 65%-88%) y 67% para enfermedad no fistulizante (IC 95%: 27%-92%). En el caso de remisión a largo plazo, el estudio reportó que 75% continuaron en remisión (IC 95%: 44%-92%). La disminución de costos asociada al uso de biosimilares anti-TNF facilita el acceso a biológicos para pacientes con EC moderado severo <sup>(27-29)</sup>.

- *Recomendamos la terapia combinada con una tiopurina cuando se inicia infliximab para inducir la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severa, que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

Un ECA de infliximab combinado con azatioprina versus infliximab como monoterapia para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa que no han respondido a la terapia convencional (SONIC). La terapia combinada resultó en remisión clínica a las 26 semanas superior a la monoterapia (RR 1,64, 95%IC: 1,07-2,53). La terapia combinada llevó a la cura mucosa (RR 1,82, 95%IC: 1,01-3,26) sin diferencia en los efectos adversos de los grupos <sup>(30)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar el uso de azatioprina junto con infliximab para la EC moderada – severa. Sin embargo, debemos resaltar que el tiempo de mantener la tiopurina es debatible, se desconoce su beneficio en eficacia adicional, versus su beneficio en disminuir la inmunogenicidad.

- *No sugerimos el uso de la combinación de adalimumab y tiopurinas; para lograr la remisión y la respuesta clínica* [recomendación débil, evidencia de calidad moderada].

El ensayo que compara adalimumab combinado con tiopurina versus monoterapia para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa que no han respondido a la terapia convencional, no demostró diferencias significativas para remisión clínica (RR 1,23; IC 95%: 0,97-1,55) y para la discontinuación del medicamento por eventos adversos (RR 1,03; IC 95%: 0,60-1,78) <sup>(31)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para no recomendar el uso de azatioprina con adalimumab para inducir la remisión y respuesta clínica.

- *Recomendamos iniciar anti interleukina 12,23 (Ustekinumab) para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severa en pacientes de alto riesgo o pacientes con intolerancia o falta de respuesta a la terapia convencional u otra terapia biológica (anti-TNF, vedoluzimab)* [recomendación fuerte, evidencia de alta calidad].

Una RS y un MA analizaron el uso de ustekinumab versus placebo para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa <sup>(32)</sup>. Este MA reportó que por cada 1000 pacientes tratados con ustekinumab (UTK), 94 más tuvieron remisión clínica en comparación con los que recibieron placebo (RR 1,76; IC 95%: 1,40-2,22), por cada 1000 pacientes tratados con UTK, 183 más tuvieron respuesta clínica en comparación con los que recibieron placebo (RR 1,56; IC 95%: 1,38-1,77), finalmente, hubo diferencias significativas para la mejoría endoscópica en estos pacientes a las 8 semanas, 47,7% vs 29,9% del grupo placebo (RR 1,60; IC 95%: 1,13-2,26) <sup>(32-35)</sup>. La tasa de formación de anticuerpos fue menor al 5%. El estudio Seavue demostró que ambos, ustekinumab y adalimumab como monoterapias fueron altamente efectivos como primer biológico en pacientes con EC moderada severa, sin diferencias en seguridad. (Sands, Lancet 2022) <sup>(36)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar ustekinumab como terapia inicial o como rescate en caso de falla de tratamiento biológico en EC moderada – severa. El uso de anti-IL23 aún no disponible en nuestro medio, presenta estudios que favorecen su uso a futuro.

- *Recomendamos anti-integrinas (vedoluzimab) para la inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn de moderada a severa con inadecuada respuesta a la terapia convencional o a la terapia anti-TNF o ustekinumab* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

El estudio de vedolizumab versus placebo para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa que no han respondido a la terapia convencional demostró que por cada 1000 pacientes tratados con vedolizumab, 141 más tuvieron respuesta clínica en comparación con los que recibieron placebo, VDZ 40,8% versus 25,7% (RR 1,55; IC 95%: 1,14-2,11), por cada 1000 pacientes tratados con VDZ, 120 más tuvieron remisión clínica (RR 2,01; IC 95%: 1,50-2,71). La tasa de efectos adversos serios de VDZ fue similar al placebo (RR 0,94, IC 95%: 0,61-1,45) <sup>(37-39)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar el uso de vedolizumab como terapia inicial o como rescate en caso de falla de tratamiento biológico previo en EC moderada – severa.

### Mantenimiento de la remisión

- *No recomendamos el uso de 5-ASA para el mantenimiento de la remisión inducida médicamente en pacientes con enfermedad de Crohn* [recomendación fuerte, evidencia de baja calidad].

La RS de ECA que presenta ECCO compara los 5-ASA o sulfasalazina versus placebo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa no reportó diferencias significativas para la remisión clínica (RR 1,28; IC 95%: 0,92-1,16) ni para eventos adversos serios (RR 1,93; IC 95%: 0,18-21,1) <sup>(40)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para no recomendar el uso de 5-ASA para el mantenimiento de la remisión en EC.

- *Las tiopurinas se recomiendan para el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn dependiente de esteroides* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

El metanálisis que compara tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) versus placebo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa demostró que por cada 1000 pacientes tratados con AZA, 117 más tuvieron remisión clínica en comparación con placebo (RR 1,19; IC 95%: 1,05-1,34). El riesgo de efectos adversos serios fue superior en el grupo de tiopurinas vs. placebo, 9% (22/245) vs 2,9% (9/311) (RR 2,45; IC 95%: 1,22-4,90). Los efectos adversos serios fueron pancreatitis, leucopenia, náusea, reacción alérgica e infecciones <sup>(18,20,41,42)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar a las tiopurinas para mantener la remisión inducida por medicamentos en EC. Sin embargo, debemos seleccionar el grupo de pacientes con poca probabilidad de eventos adversos.

- *No recomendamos la introducción temprana de la terapia con tiopurina en pacientes con enfermedad*

*de Crohn recién diagnosticada para mantener la remisión* [recomendación débil, evidencia de baja calidad].

El ECA que compara el uso de tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) versus placebo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa no reportó diferencias significativas para remisión clínica (RR 1,27; IC 95%: 0,94-1,72) ni para remisión clínica libre de corticosteroides (RR 1,21; IC 95%: 0,79-1,84) <sup>(43,44)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para mantener la recomendación.

- *Recomendamos el metotrexato administrado por vía parenteral para el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn dependiente de esteroides* [recomendación débil, evidencia de calidad moderada].

El estudio de metotrexate versus placebo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa demostró que por cada 1000 pacientes tratados con metotrexate 261 más tuvieron remisión clínica en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos (65% vs. 39%, RR 1,67; IC 95%: 1,05-2,67) <sup>(45)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para mantener la recomendación.

- *Los pacientes con enfermedad de Crohn que lograron la remisión con anticuerpo contra el factor de necrosis tumoral, se recomienda el mantenimiento con el mismo tratamiento* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

Dos RS compararon el uso de antagonistas TNF versus placebo en pacientes con EC moderada a severa que lograron remisión con anti-TNF demostró que por cada 1000 pacientes tratados con antagonistas TNF 142 más tuvieron remisión clínica en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos (RR 1,78; IC 95%: 1,51-2,09). Además, reportó que por cada 1000 pacientes tratados con anti-TNF 249 más tuvieron remisión endoscópica en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento (RR 19,7; IC 95%: 3,5-110,8) <sup>(24,25)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar mantener el mismo tratamiento de mantenimiento con anti-TNF una vez obtenida la remisión.

- *Los pacientes con enfermedad de Crohn que lograron la remisión con vedolizumab, se recomienda el mantenimiento con el mismo tratamiento* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

La GPC de la ECCO identificó un ECA en el que se comparó el uso de vedolizumab versus placebo o no



tratamiento para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa que lograron remisión con vedolizumab. Este estudio reportó que por cada 1000 pacientes tratados con vedolizumab 174 más tuvieron remisión clínica en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos (RR 1,81; IC 95%: 1,26-2,59). Además, reportó que por cada 1000 pacientes tratados con vedolizumab 249 más tuvieron remisión clínica libre de corticosteroides en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos (RR 2,00; IC 95%: 1,11-3,61). El perfil de seguridad comparativo no mostró diferencias significativas entre los brazos de estudio <sup>(37)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar mantener el tratamiento con vedolizumab una vez obtenida la remisión.

- *Los pacientes con enfermedad de Crohn que lograron la remisión con ustekinumab (anti interleukina 12/23) se recomienda el mantenimiento con el mismo tratamiento* [recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada].

El ECA que compara ustekinumab versus placebo para el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC moderada a severa demuestra que por cada 1000 pacientes tratados con ustekinumab 151 más tuvieron remisión clínica en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos (RR 1,42; IC 95%: 1,10-1,84). Además, reportó que por cada 1000 pacientes tratados con ustekinumab 149 más tuvieron remisión clínica libre de corticosteroides en comparación con los que recibieron placebo o no tratamiento, estos resultados fueron estadísticamente significativos (RR 1,50; IC 95%: 1,12-2,02). El estudio también mostró que no hubo diferencias significativas respecto a la remisión endoscópica (RR 2,61; IC 95%: 0,32-21,08). El perfil de seguridad comparativo no mostró diferencias significativas entre los brazos de estudio <sup>(34)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar mantener el tratamiento con ustekinumab una vez obtenida la remisión.

- Al momento de elaborar el presente documento han sido aprobados por la FDA y la EMA otros medicamentos para el tratamiento de la EC: los Anti-interleukina 23 (Risankizumab, Guselkumab), Upadacitinib (anti-JAK selectivo y disponible en Perú desde octubre 2023) así como el lanzamiento de la formulación subcutánea de Infliximab (disponible en Perú desde julio 2023).

Cabe esperar que en futuras actualizaciones de las guías internacionales se logre el adecuado posicionamiento de cada una de estas moléculas.

## Estrategias de mantenimiento

- *En pacientes con enfermedad de Crohn en remisión clínica bajo terapia anti-TNF, actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra del uso de la monitorización terapéutica proactiva de fármacos para mejorar los resultados clínicos en comparación con el monitoreo convencional* [recomendación débil, evidencia de calidad moderada].

El GE considera que la evidencia es limitada para recomendar el uso de dosajes de niveles y anticuerpos de manera proactiva.

- *En los pacientes con enfermedad de Crohn que han perdido la respuesta a un agente anti-TNF, actualmente no hay evidencia suficiente para recomendar a favor o en contra del uso de la monitorización terapéutica reactiva de fármacos para mejorar los resultados clínicos* [recomendación débil, evidencia de baja calidad].

El GE considera que la evidencia cada día es más favorable para estar a favor de las mediciones de niveles y anticuerpos de manera reactiva antes la pérdida de respuesta al tratamiento de mantenimiento. En el Perú, además de la limitante del costo, los dosajes de niveles y de anticuerpo anti-TNF están disponibles en pocos laboratorios. Escenario similar podemos plantear en el Perú para usuarios de vedolizumab.

- *Sugerimos mantener las tiopurinas a largo plazo en pacientes con enfermedad de Crohn en remisión como terapia de mantenimiento, el riesgo de recaída es mayor cuando se interrumpe el tratamiento* [recomendación débil, evidencia de baja calidad].

La RS con MA que comparó el cese del tratamiento con tiopurinas versus continuarlas para prevenir recaídas en pacientes con EC moderada a severa en remisión demostró que por cada 1000 pacientes en los que se cesa el tratamiento con tiopurinas 188 más tuvieron recaída clínica en comparación con los que continuaron con el tratamiento con tiopurinas, estos resultados fueron estadísticamente significativos (RR 2,39; IC 95%: 1,38-4,13). El perfil de seguridad comparativo no mostró diferencias significativas entre los brazos de estudio <sup>(41,42)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para recomendar mantener el tratamiento con tiopurinas en los pacientes, con la intención de reducir lo más posible las potenciales complicaciones.

- *En pacientes con enfermedad de Crohn que han logrado una remisión a largo plazo con la combinación de infliximab e inmunosupresores, sugerimos la monoterapia con infliximab* [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].

La RS Cochrane comparó el cese de tiopurinas, en pacientes que reciben infliximab para evaluar el

riesgo de recaídas en pacientes con EC moderada a severa en remisión a largo plazo con tratamiento combinado de tiopurinas e infliximab. Este estudio no reportó diferencias significativas en el riesgo de recaídas clínicas (RR 1,02; IC 95%: 0,68-1,52). El perfil de seguridad comparativo no mostró diferencias significativas entre los brazos de estudio <sup>(46)</sup>.

El GE consideró que la evidencia es consistente para recomendar el uso de infliximab como monoterapia en pacientes que obtuvieron la remisión con infliximab e inmunosupresores.

- *En pacientes con enfermedad de Crohn que han logrado una remisión a largo plazo con la combinación de adalimumab e inmunosupresores, sugerimos la monoterapia con adalimumab* [recomendación débil, evidencia de baja calidad].

La RS Cochrane en la que se comparó el cese del tratamiento con tiopurinas en tratamiento combinado de tiopurinas e adalimumab versus continuación del tratamiento combinado de tiopurinas e adalimumab para evaluar la remisión clínica en pacientes con EC moderada a severa en remisión a largo plazo con tratamiento combinado de tiopurinas e adalimumab. Este estudio no reportó diferencias significativas en la remisión clínica (RR 1,01; IC 95%: 0,91-1,13). El perfil de seguridad comparativo no mostró diferencias significativas entre los brazos de estudio <sup>(46-48)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para utilizar el adalimumab como monoterapia.

- *No hay pruebas suficientes para recomendar la continuación o el retiro de la terapia anti-TNF, vedolizumab o ustekinumab en pacientes con enfermedad de Crohn después de lograr una remisión a largo plazo. Por lo tanto, la decisión de continuar la terapia anti-TNF debe individualizarse y las posibles consecuencias [riesgos y beneficios] siempre deben discutirse con el paciente.*

La ECCO menciona que no existen ECA disponibles para evaluar estas intervenciones. Una RS con MA de 23 estudios observacionales de cohortes que reportaron una tasa general de recaída de 44%, una tasa de recaída de 38% a los 6 meses, 40% a los 12 meses y 49% a los 25 meses a más <sup>(49)</sup>.

El GE considera que la evidencia es escasa y de baja calidad, sin embargo, existen múltiples estudios que enfatizan la recaída posterior a la suspensión de anti-TNF, vedolizumab y ustekinumab, se necesitan estudios a largo plazo en vida real para llegar a mejores conclusiones. La decisión de suspender el biológico de mantenimiento debe ser compartida con el paciente considerando los efectos adversos y costos de continuar el medicamento versus los riesgos potenciales de suspender la terapia y una posible reactivación de la enfermedad de fondo.

## Enfermedad fistulizante perianal

- *Recomendamos infliximab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en fistulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn* [recomendación fuerte; baja calidad de la evidencia].

Una RS con MA que comparó el uso de infliximab versus placebo en EC fistulizante periana demostró que infliximab fue efectivo en inducir la curación de la fistula (RR 3,57; IC 95%: 1,38-9,25) y lograr el mantenimiento de la curación (RR 1,79; IC 95%: 1,10-2,92), sin evidenciar efectos adversos serios en comparación a placebo (RR 1,31; IC 95%: 0,11-15,25) <sup>(50)</sup>.

El GE considera que la evidencia es consistente para considerar a infliximab como primera línea en el manejo de la EC fistulizante perianal compleja.

- *Sugerimos que adalimumab se puede utilizar para la inducción y el mantenimiento de la remisión en las fistulas perianales complejas en la enfermedad de Crohn* [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].

El estudio doble ciego, placebo controlado, randomizado CHARM tuvo un subgrupo de pacientes con fistula enterocutánea y perianal al momento de la selección (n=117). El análisis secundario demostró la eficacia de adalimumab sobre placebo para la curación de fistula a la semana 56 (RR 2,57; IC 95%: 1,13-5,84) <sup>(51)</sup>. El perfil de seguridad comparativo no mostró diferencias significativas entre los brazos de estudio.

El GE considera que la evidencia no es tan robusta para recomendar adalimumab como primera línea en el manejo de la EC fistulizante, sin embargo, puede ser una alternativa aceptable en caso de que no se pueda usar infliximab o ante su fracaso inicial.

- *En pacientes con enfermedad de Crohn y fistula perianal compleja, no hay evidencia suficiente con respecto al efecto de agregar inmunomoduladores al anti-TNF sobre la cicatrización de la fistula* [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].
- *En pacientes con enfermedad de Crohn y fistula perianal compleja, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de ustekinumab para la cicatrización de la fistula* [recomendación débil, evidencia de calidad moderada].
- *En pacientes con enfermedad de Crohn y fistula perianal compleja, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de vedolizumab para la cicatrización de la fistula.* [recomendación débil, evidencia de baja calidad].
- *No sugerimos usar únicamente antibióticos para el cierre de la fistula en pacientes con enfermedad de Crohn y fistulas perianales complejas* [recomendación débil, evidencia de baja calidad].

Los antibióticos son ampliamente usados en el manejo de la EC perianal. Un ECA que utilizó antibióticos demostró la remisión de la fístula en sólo uno de 8 pacientes a las 10 semanas, versus 3 de 17 con placebo (RR= 1,41; IC 95%: 0,17-11,54). La cura completa se observó en 3 de 10 con ciprofloxacino y 0 de 8 con metronidazol <sup>(52)</sup>.

El GE considera que los antibióticos no tienen un rol para inducir el cierre y lograr el mantenimiento de las fístulas en EC perianal, sin embargo, los antibióticos tienen un rol en el control de la sepsis, previo al inicio de otras intervenciones endoscópicas, quirúrgicas o el tratamiento biológico.

- *No recomendamos usar tiopurinas como monoterapia [azatioprina, mercaptopurina] para el cierre de fístulas complejas en pacientes con enfermedad de Crohn perianal [recomendación débil, evidencia de muy baja calidad].*

Un metaanálisis en un grupo limitado de pacientes con EC fistulizante demostró que la azatioprina no fue superior a placebo en inducir la curación de la fístula (RR 2,00; IC 95%: 0,67-5,93) <sup>(53)</sup>.

El GE considera que no hay evidencia para recomendar usar tiopurinas como monoterapia en EC perianal fistulizante, más aun considerando los resultados sólidos que tiene infliximab en el manejo de esta patología.

**Documento de posición:** Un documento de posición es un manuscrito que refleja la postura de una organización científica sobre un tema en particular. Expresa la posición y experiencia de sus integrantes con la finalidad de iniciar la discusión académica y científica basada en la mejor evidencia disponible.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-1640. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60750-8
- Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652-2664. doi: 10.1056/NEJMra2002697
- Torres J, Mehndru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389(10080):1741-1755. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1
- Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2019;25(47):6866-6875. doi: 10.3748/wjg.v25.i47.6866
- Freeman K, Ryan R, Parsons N, Taylor-Phillips S, Willis BH, Clarke A. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a retrospective cohort study of the IQVIA Medical Research Database. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):139. doi:10.1186/s12876-021-01716-6
- Calderón M, Minckas N, Nuñez S, Ciapponi A. Inflammatory Bowel Disease in Latin America: A Systematic Review. *Value Health Reg Issues*. 2018;17:126-134. doi: 10.1016/j.vhri.2018.03.010
- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies [published correction appears in *Lancet*. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
- Farrukh A, Mayberry JF. Inflammatory bowel disease in Hispanic communities: a concerted South American approach could identify the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(4):271-275. doi: 10.1590/S0004-28032014000400002
- Cedron H, Piscoya A, de los Rios R, Huerta-Mercado J. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in a National Hospital in Lima - Peru [Abstract: Inflammatory bowel disease 1127]. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:pS441.
- Bendaño T, Frisancho O. Perfil clínico y evolutivo de la enfermedad de Crohn en el Hospital Rebagliati (Lima-Perú). *Rev Gastroenterol Perú*. 2010;30(1):17-24.
- Paredes Méndez JE, Alosilla Sandoval PA, Vargas Marcaruzco HT, Junes Pérez SI, Fernández Luque JL, Mestanza Rivas Plata AL, et al. Epidemiología y fenotipo de la enfermedad de Crohn en un hospital de referencia en Lima Perú. *Rev Gastroenterol Perú*. 2020;40(3):230-7.
- Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. GA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2496-2508. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.022
- Singh S, Proctor D, Scott FI, Falck-Ytter Y, Feuerstein JD. AGA Technical Review on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2021;160(7):2512-2556.e9. doi: 10.1053/j.gastro.2021.04.023
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz180
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Crohn's disease: management [Internet]. Manchester: NICE; 2019 [citado el 3 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng129>
- Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Goncalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterol Latinamer*. 2019;49(Supl 2):s9.
- 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;2015(6):CD000296. doi: 10.1002/14651858.CD000296.pub4
- Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, Jesdinsky H. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984 Feb;86(2):249-66.
- Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr, Beckett JM, Best WR, Kern F Jr, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1979;77(4 Pt 2):847-69.
- Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37(5):674-8. doi: 10.1136/gut.37.5.674
- Ewe K, Press AG, Singe CC, Stuffer M, Ueberschaer B, Hommel G, et al. Azathioprine combined with prednisolone or monotherapy with prednisolone in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1993;105(2):367-72. doi: 10.1016/0016-5085(93)90709-I
- Klein M, Binder HJ, Mitchell M, Aaronson R, Spiro H. Treatment of Crohn's disease with azathioprine: a controlled evaluation. *Gastroenterology*. 1974;66(5):916-22.
- Reinisch W, Panés J, Lémann M, Schreiber S, Feagan B, Schmidt S, et al. A multicenter, randomized, double-blind trial of everolimus versus azathioprine and placebo to maintain steroid-induced remission in patients with moderate-to-severe active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2284-92. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02024.x
- Stidham RW, Lee TC, Higgins PD, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis:

- the efficacy of anti-TNF agents for the treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(12):1349-62. doi: 10.1111/apt.12749.
25. Cholakpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(10):1291-1302. doi: 10.1111/apt.14030.
  26. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):644-59, quiz 660. doi: 10.1038/ajg.2011.73.
  27. 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):1043-1057. doi: 10.1111/apt.13990.
  28. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. *Front Pharmacol.* 2021;12:655865. doi: 10.3389/fphar.2021.655865.
  29. Juliao-Baños F, Grillo-A. CF, Pineda LF, Otero-Regino W, Galiano MT, García-Duperly R, *et al.* Guía de práctica clínica para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en población adulta. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35:63-200.
  30. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, *et al.* Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2010;362(15):1383-95. doi: 10.1056/NEJMoa0904492.
  31. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, *et al.* Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis.* 2016;10(11):1259-1266. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw152.
  32. MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3.
  33. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, *et al.* A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1130-41. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.014.
  34. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375:1946-60. doi: 10.1056/NEJMoa1602773.
  35. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, *et al.* Efficacy of Ustekinumab for inducing endoscopic healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;155(4):1045-1058. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.035.
  36. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, *et al.* Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet.* 2022;399(10342):2200-2211. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00688-2.
  37. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2013;369(8):711-21. doi: 10.1056/NEJMoa1215739.
  38. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, MacDonald JW, *et al.* Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6(12):1370-7. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.007.
  39. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, *et al.* Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology.* 2014;147(3):618-627.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.
  40. 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(9):CD003715. doi: 10.1002/14651858.CD003715.pub3.
  41. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, *et al.* A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1812-8. doi: 10.1053/j.gastro.2005.03.031.
  42. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck J, Bown RL, Leonard-Jones JE. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet.* 1978;2(8097):955-7. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92524-2.
  43. Panés J, López-Sanromán A, Bermejo F, García-Sánchez V, Esteve M, Torres Y, *et al.* Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;145(4):766-74.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.009.
  44. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, *et al.* Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2013;145(4):758-65.e2; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.048.
  45. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, *et al.* Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(5):292-7. doi: 10.1056/NEJM199502023320503.
  46. 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):461-472. doi: 10.1097/MIB.0000000000001023. Erratum in: *Inflamm Bowel Dis.* 2017 May 1;23(5):E25. Corrected and republished in: *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(5):E26-E37.
  47. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI. Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(8):1316-1327. doi: 10.1097/MIB.0000000000001203.
  48. Kamm MA, Hanauer SB, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Lomax KG, *et al.* Results from an open label extension of CHARM: Steroid-free remission in patients with Crohn's disease who received Adalimumab therapy for at least 3 years. *Gastroenterology.* 2009;136:A653. doi: https://doi.org/10.1016/S0016-5085(09)63010-9.
  49. Moja L, Danese S, Fiorino G, Del Giovane C, Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and safety of budesonide and mesalazine (mesalamine) for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1055-65. doi: 10.1111/apt.13190.
  50. Bermejo F, Guerra I, Algaba A, López-Sanromán A. Pharmacological Approach to the Management of Crohn's Disease Patients with Perianal Disease. *Drugs.* 2018;78(1):1-18. doi: 10.1007/s40265-017-0842-x.
  51. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, *et al.* Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2009;58(7):940-8. doi: 10.1136/gut.2008.159251.
  52. Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockram A, Bitton A, *et al.* Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(1):17-24. doi: 10.1002/ibd.20608.
  53. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(10):CD000067. doi: 10.1002/14651858.CD000067.pub3.