

Tromboembolia pulmonar masiva en un paciente con enfermedad de Crohn y tuberculosis latente tratada con ustekinumab

Massive pulmonary thromboembolism in a patient with Crohn's disease and latent tuberculosis treated with ustekinumab

Siomara Aransuzú Chávez-Sánchez¹ , Hugo Cedrón-Cheng² 

¹ Residente del Servicio de Gastroenterología, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Gastroenterólogo Titular de la Clínica Anglo Americana. Lima, Perú.

Recibido: 29/05/2023 - Aprobado: 31/07/2023

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un espectro de enfermedades crónicas inmunomediadas que afectan tanto el tracto gastrointestinal, como otros sistemas extraintestinales, comportándose como una enfermedad sistémica. Los fenómenos tromboembólicos son una complicación frecuente en la EII, como consecuencia de los estados de hipercoagulabilidad que se asocian con la actividad de la enfermedad, y su aparición tiene un impacto negativo tanto en el pronóstico como en la sobrevida de los pacientes. Debido a ello, el control de la actividad inflamatoria de la EII es uno de los pilares en el control de los eventos tromboembólicos. Los medicamentos biológicos se asocian al control rápido del cuadro inflamatorio, sin embargo, siempre se discute el tema de seguridad para la reactivación de infecciones latentes, en particular tuberculosis. Presentamos el caso de un paciente de 37 años que debutó con trombosis venosa profunda en el miembro inferior izquierdo y posteriormente con tromboembolismo pulmonar masivo. Luego de investigar la etiología y ampliar la historia clínica se le diagnosticó Enfermedad de Crohn (EC). Al realizar los estudios previos al uso de biológicos, las pruebas de PPD y quantiferon resultaron positivas, luego de la discusión del caso se decidió iniciar tratamiento con ustekinumab.

Palabras clave: Tromboembolia; Enfermedad de Crohn; Tuberculosis Pulmonar; Ustekinumab (fuente: DeCS Bireme).

ABSTRACT

Inflammatory bowel disease (IBD) is a spectrum of chronic immune-mediated diseases that affect the gastrointestinal tract and other extraintestinal systems, behaving as a systemic disease. Thromboembolic phenomena are a frequent complication in IBD, because of hypercoagulability states associated with disease activity, and their presence has a negative impact on prognosis and patient survival. Due to this, the control of the inflammatory activity of IBD is one of the pillars in the control of thromboembolic events. Biological drugs are associated with rapid control of the inflammatory process, however, the security profile for the reactivation of latent infections, particularly tuberculosis, is always discussed. We present the case of a 37-year-old patient who presented with deep vein thrombosis in the left lower limb and later with massive pulmonary thromboembolism. During his evaluation, he was diagnosed with Crohn's disease (CD). When carrying out the studies prior to the use of biologics, PPD and quantiferon tests were positive. After discussing the case, we decided to start treatment with ustekinumab.

Keywords: Thromboembolism; Crohn disease; Tuberculosis, Pulmonary; Ustekinumab (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La EII es más frecuente en los países occidentales, particularmente en el norte de Europa y Norteamérica ⁽¹⁾. Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, presentando una tasa de 1 por cada 200 personas al año ⁽²⁾. Los eventos tromboembólicos

generan una mayor morbilidad y mortalidad y se han asociado con peores resultados en pacientes con EII, ⁽³⁾ y en algunos casos puede ser la manifestación inicial de la enfermedad gastrointestinal, por lo que en ausencia de otra causa de tromboembolismo y en el contexto de un paciente con compromiso gastrointestinal se debe considerar la posibilidad de enfermedad inflamatoria intestinal.

Citar como: Chávez-Sánchez S, Cedrón-Cheng H. Tromboembolia pulmonar masiva en un paciente con enfermedad de crohn y tuberculosis latente tratada con ustekinumab. Rev Gastroenterol Peru. 2023;43(3):259-64 doi: 10.47892/rgp.2023.433.1550

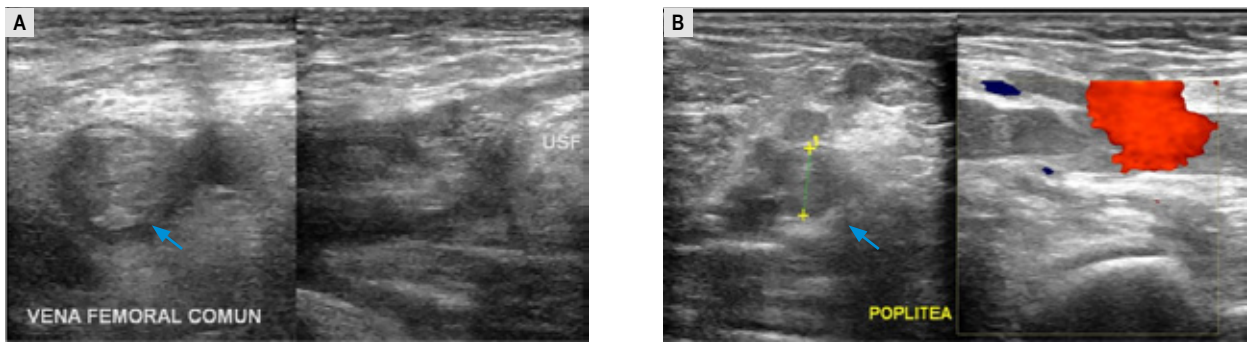


Figura 1. Ecografía doppler del miembro inferior izquierdo. **A:** Trombosis a nivel de la vena femoral común. **B:** Trombosis en vena poplítea.

La actividad de la EII se asocia con mayor severidad y recurrencia de los fenómenos protrombóticos, por lo cual además de la anticoagulación es importante controlar la actividad de la EII. Los corticoides y una amplia gama de biológicos son los medicamentos recomendados para el control de la Enfermedad de Crohn activa severa; sin embargo, la inmunosupresión que generan estos medicamentos se asocia con reactivación de enfermedades latentes o infección por oportunistas, por lo que antes del inicio de toda terapia se debe buscar enfermedad latente tuberculosa.

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad p40 de la interleuquina (IL) 12 y la IL-23, recomendado para inducir y mantener la remisión en pacientes con EII moderada a grave,⁽⁴⁾ con altas tasas de remisión endoscópica. Se han reconocido los beneficios de su uso en situaciones particulares, tales como EII asociada a fenómenos infecciosos concomitantes.

REPORTE DE CASO

Paciente varón de 37 años, quien 12 horas antes del ingreso presentó dolor y aumento de volumen en el miembro inferior izquierdo. En emergencia, se le diagnosticó trombosis de la vena femoral común izquierda, femoral superficial e iliaca externa izquierda, poplítea izquierda y de la unión safeno femoral izquierda y safena mayor. (Figuras 1A y 1B)

Durante su estancia en emergencia, el paciente súbitamente presentó hipotensión, disnea a pequeño esfuerzo y síncope. Se le realizó una angiotomografía pulmonar, en donde se evidenció tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral que comprometía las arterias pulmonares izquierda e interlobar derecha, con extensión a las ramas segmentarias del lóbulo medio y lóbulos inferiores. (Figuras 2A, 2B y 2C) El paciente fue estabilizado y se inició anticoagulación con enoxaparina 80 mg SC cada 12 horas. Además, se solicitaron algunos exámenes auxiliares. (Tabla 1)

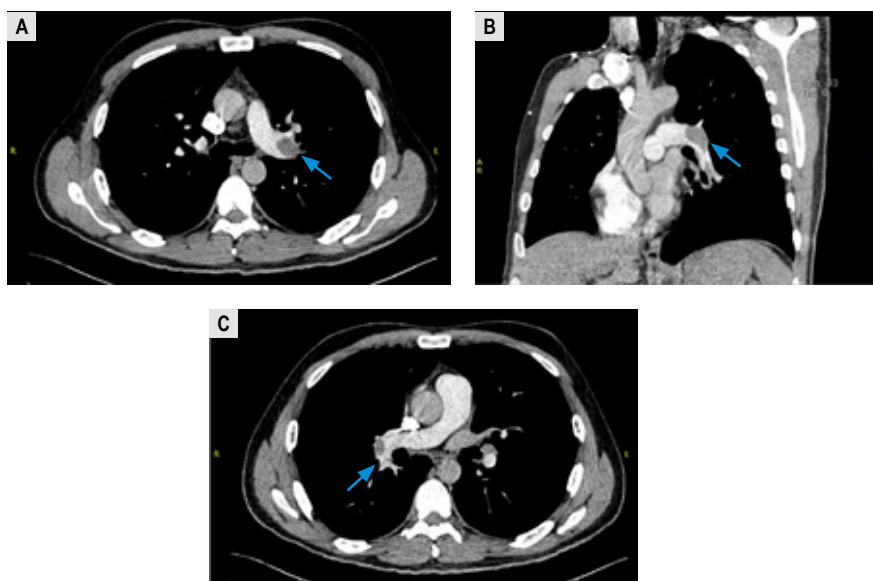


Figura 2. Angiotomografía Helicoidal. **A y B:** Tromboembolismo pulmonar que compromete la arteria pulmonar izquierda. **C:** Compromiso de arteria interlobar derecha.

Tabla 1. Exámenes auxiliares del paciente al ingreso por emergencia.

Examen	Resultado	Examen	Resultado
Hemoglobina	13,8 g/dL	Proteínas Totales	5,86 g/dl
Leucocitos (Cél/mm ³)	8 400	Albumina (VN 3,5-4,5)	3,29 g/dl
Plaquetas (Cél/mm ³)	406 000	TGO/TGP (VN<40)	10/16 U/L
TP (VN< 15 s)	14,6 seg	Fosfatasa Alcalina	69 U/L
TTPA (VN<43s)	28,5 seg	Dímero D (VN<0,5)	36,59 ug/mL
INR	1,2	Fibrinógeno (VN 200-400)	669 mg/dl
Creatinina	1,2 mg/dl	COVID 19 – Molecular	Negativo

Durante los 7 primeros días en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se estabilizó y se estudiaron las posibles causas de una trombosis tan extensa. En ese momento, el paciente no refería molestias respiratorias, ni digestivas, sólo refería dolor y aumento de volumen de la pierna izquierda.

Sin embargo, el paciente señaló que tenía el antecedente de síndrome de intestino irritable, por lo cual fue evaluado por gastroenterología. Al ampliar la anamnesis, el paciente refería crisis de diarrea intermitente con moco, sin sangre, entre 6 y 9 cámaras por día, 3 a 4 nocturnas, cada 1 a 3 semanas desde hace 1 año, asociadas a dolor abdominal, no refería fiebre, ni baja de peso. Tenía una colonoscopia, 8 meses antes que reportaba colitis derecha moderada, con biopsia que concluía como colitis crónica inespecífica.

Tabla 2. Exámenes auxiliares solicitados luego de la evaluación de Gastroenterología.

Examen	Resultado	Examen	Resultado
Proteína S (VN 60-130)	101 %	Calprotectina	Mayor 3000 mg/kg
Proteína C (VN 65-140)	81%	Toxina C. difficile	Negativo
HBsAg	Negativo	Coprocultivo	Negativo
Anti-HBsAg	Negativo	PPD	10
Anti core total VHB	Negativo	Quantiferon TB gold	Positivo
Anti HVC	Negativo	BK esputo x 3	Negativo
HIV I – II	Negativo	Parasitológico x 3	Negativo

En ese mismo periodo, tuvo dos coprocultivos positivos, uno a *Aeromonas* y luego otro a *Escherichia coli*, por lo que su médico le indicó antibióticos, con respuesta parcial; y luego, bromuro de otilonio hasta la fecha. Varias de estas consultas fueron teleconsultas, por motivo de la pandemia.

Durante los 8 días que permaneció en UCI, el paciente no presentó diarrea, ni dolor abdominal, y luego de la interconsulta se le solicitaron varios análisis. (Tabla 2)

Al día 10 de hospitalización, en coordinación con los demás especialistas que lo veían, se suspendió la anticoagulación por 12 horas, y se le realizó una colonoscopia completa que evidenció: un rectosigmoides normal y desde el colon descendente se observaron múltiples ulceraciones inicialmente superficiales en

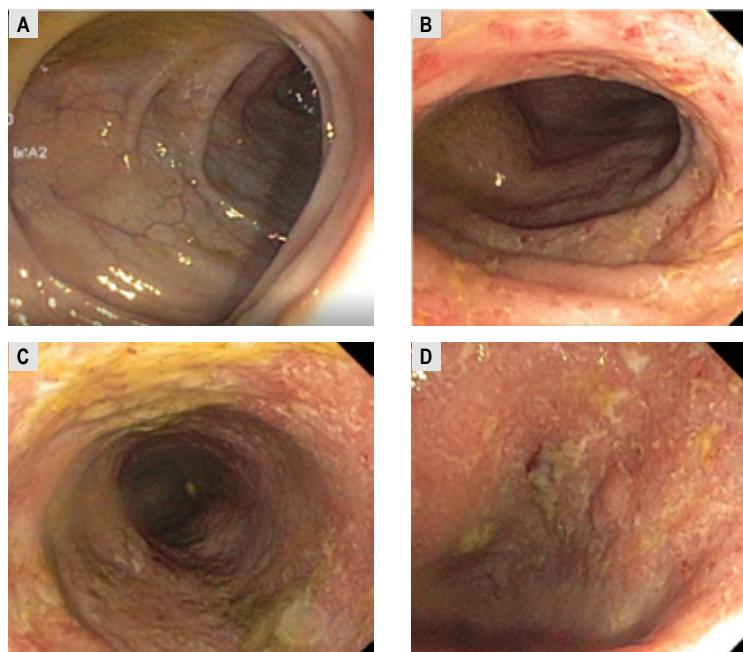


Figura 3. Imágenes de la Colonoscopia completa. A: Sigmoides normal. B, C y D: Úlceras superficiales en parches desde el colon descendente que progresan hasta compromiso circunferencial severo a nivel del colon ascendente.

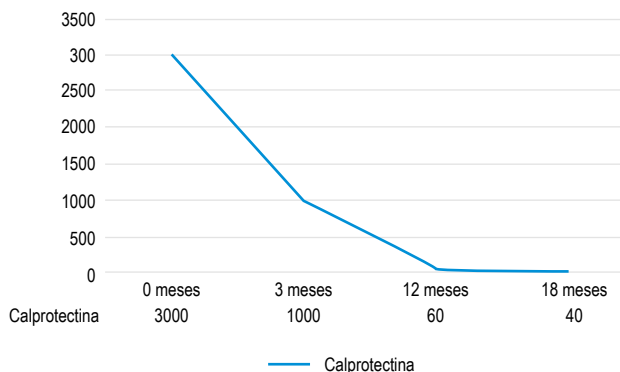


Figura 4. Niveles de calprotectina fecal en el seguimiento a los 3, 12 y 18 meses.

parches que progresaban a medida que uno avanzaba al ascendente profundizándose, llegando cerca al ciego a tener compromiso circunferencial severo, parte del ciego e íleon presentaban mucosa normal (Figura 3). Las biopsias concluyeron alteración en la arquitectura glandular, inflamación aguda y crónica en la lámina propia, y criptitis aguda sugerente de enfermedad inflamatoria (EII).

Con los resultados clínicos, laboratoriales y endoscópicos, se hizo el diagnóstico de enfermedad de Crohn. Dada la severidad del compromiso endoscópico y la severidad de la trombosis, se necesitaba controlar rápidamente la inflamación, idealmente con terapia con biológicos. Sin embargo, en los exámenes auxiliares, se obtuvo un quantiferon y PPD positivos, por lo que se solicitó evaluación por neumología, quienes revisaron las TEM pulmonares y al no haber compromiso que sugiera actividad de tuberculosis (TBC), se decidió iniciar isoniazida 300mg/día durante 6 meses, junto a la terapia biológica. Considerando la necesidad de una respuesta rápida, con seguridad y bajo riesgo de reactivación de TBC, y además el hecho de que el paciente por su trabajo viajaría con frecuencia, se decidió iniciar terapia biológica con ustekinumab. Inicialmente Ustekinumab EV 13mg/kg, luego SC 90mg cada 8 semanas.

Durante el seguimiento de 24 meses, los síntomas remitieron completamente a los 3 meses. Los niveles de calprotectina fecal en el seguimiento a los 3, 12 y 18 meses se muestran en el Figura 4. A los 12 meses, por motivos de viajes y el COVID-19, recién se pudo realizar una colonoscopia de control con evidencia de curación de la mucosa. Actualmente, el paciente está asintomático, continúa recibiendo rivaroxabán 20mg/día y ustekinumab 90 mg/día SC cada 8 semanas. No ha desarrollado reactivación de TBC.

DISCUSIÓN

La incidencia de la EII está en aumento en el mundo, con una prevalencia superior al 1,3% en Estados Unidos y una prevalencia global que supera el 0,3%⁽³⁾. En el Perú,

como en Latinoamérica, la EII aún es una enfermedad poco frecuente, aunque múltiples estudios indican que su incidencia está en aumento⁽⁵⁻⁷⁾. Uno de los mayores problemas de los pacientes con EII en nuestro medio es el retardo diagnóstico, aunque no hay estudios locales al momento al respecto, estimamos que la demora suele mayor a un año, con las consecuencias de morbilidad que dicha demora genera al paciente como en nuestro caso, donde la sintomatología y hallazgos debieron generar un diagnóstico y control de actividad de enfermedad previo al evento tromboembólico.

La EII es un factor de riesgo definido de trombosis venosa y tromboembolia, y se asocia a la actividad de la enfermedad. Un paciente con EII tiene de 2 a 3 veces mayor riesgo de desarrollar fenómenos tromboembólicos en comparación con la población general⁽⁸⁾. La incidencia de tromboembolismo varía de un 1,2%-7,5% en los estudios clínicos de pacientes vivos, a un 6,6%-39% en los estudios necrópsicos. Las guías actuales recomiendan que cualquier paciente hospitalizado con EII debe recibir profilaxis para fenómenos tromboembólicos⁽²⁾. En el estudio realizado por Papay⁽⁹⁾ se encontró que el 77,7% de los fenómenos tromboembólicos asociados a EII se produjeron en pacientes ambulatorios y el 60,9 % en pacientes con enfermedad activa. No lograr controlar la actividad de la enfermedad, se asocia con recurrencia de los fenómenos trombóticos a pesar de la anticoagulación correcta, de ahí la importancia de lograr un control rápido de la actividad inflamatoria de la enfermedad. En el caso de pacientes que desarrollen TVP o TEP, y que requieran anticoagulación, la interrupción de esta se ha asociado a mayor recurrencia de eventos tromboembólicos. En el estudio multicéntrico austriaco de Novacek *et al.* que abarcó 116 pacientes con EII con antecedente de TVP se encontró que la probabilidad de recurrencia a los cinco años de la interrupción de la anticoagulación fue mayor en los pacientes con EII que en los pacientes sin este diagnóstico⁽¹⁰⁾.

El control de la actividad en pacientes con Enfermedad de Crohn severa (EC) implica inmunosupresión y engloba tanto la terapia con corticoides o el uso precoz de agentes biológicos. Si bien, los corticoides han sido por años el primer fármaco utilizado para inducir la remisión clínica, por sus importantes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, se asocian a serias complicaciones a largo plazo incluyendo el aumento del riesgo de infecciones oportunistas⁽¹¹⁻¹²⁾.

Las terapias biológicas han cambiado el curso de la EC, logrando un control rápido y efectivo de la actividad inflamatoria, disminuyendo las complicaciones a largo plazo. Durante muchos años, los agentes anti-TNF fueron los únicos biológicos disponibles y luego la primera línea exclusiva. Sin embargo, en los últimos años se han aprobado nuevos biológicos con mejores perfiles de seguridad (anti-integrina, anti IL12-23, anti IL-23), al grado que las últimas guías indican que el primer biológico no siempre tiene que ser un anti-TNF, sino cualquiera de estos tres mecanismos.

La elección de un biológico debe estar en función de: accesibilidad, modo de administración, dosificación, tipo de aplicación, seguridad, entre otros.

Perú es un país con alta prevalencia de tuberculosis. Cuando un paciente se infecta de TBC, la mayoría podrá eliminar la infección, sin embargo 30 a 50% de personas infectadas con *Mycobacterium tuberculosis* no podrán, de ellos 95% tendrán infección tuberculosa latente y sólo 5% desarrollarán enfermedad activa precoz. 5 a 15% de pacientes con infección tuberculosa latente reactivarán la infección a lo largo de su vida y desarrollarán enfermedad activa⁽¹³⁾.

En el contexto de nuestro paciente, con Enfermedad de Crohn severa, trombosis venosa severa y tromboembolia pulmonar masiva, se requería un control rápido de la actividad detectada. Sin embargo, antes de empezar la inmunosupresión, las guías actuales recomiendan el despistaje de infección latente y primoinfección por TBC. Si bien no hay consenso sobre qué pruebas elegir, nosotros realizamos: PPD, que es una prueba de hipersensibilidad celular retardada frente a un derivado proteínico purificado de TBC, y Quantiferon TB Gold Plus, un tipo de test de liberación de interferón gamma (IGRA), que nos permite la cuantificación, in vitro, de la producción de interferón-gamma (IFN- γ) por los linfocitos T sensibilizados frente a *M. tuberculosis*, destacando que esta prueba no diferencia TBC latente de activa; además, realizamos un estudio de imagen pulmonar (radiografía o tomografía de tórax). Es importante destacar que, si se pide PPD e IGRA, se recomienda hacer la prueba el mismo día de la inyección del PPD o máximo en los tres días posteriores. El PPD puede estimular la producción de IFN- γ y alterar el resultado del IGRA en caso de demora. El resultado del IGRA no se altera por haber recibido la vacuna BCG. Por otro lado, el PPD puede detectar mayor número de infecciones antiguas que el IGRA. El uso de corticoides o biológicos anteriores a la toma de la muestra, aumenta el riesgo de IGRA y PPD falso negativos, por ello se recomienda un despistaje precoz en todo paciente con EII.

El tratamiento con corticoides, inmunosupresores y biológicos, y en especial, anti-TNF, incrementa el riesgo de reactivación de TBC latente⁽¹⁴⁾. El factor de necrosis tumoral es una citoquina proinflamatoria clave en la formación y mantenimiento de los granulomas. Desde su aparición, en 1998, el uso de los anti-TNF si bien tiene un buen efecto en el control de la EII, su uso se ha asociado con 2 a 8 veces mayor riesgo de desarrollar TBC activa. La mayoría de los casos de TBC en paciente con anti-TNF ocurren en los 4 primeros meses de tratamiento, y por ello son considerados reactivación de tuberculosis latente. En España, 94% de los casos de TBC en paciente con EII se producen durante tratamiento anti-TNF⁽¹⁵⁾. En este contexto, poder elegir un fármaco seguro es fundamental. El riesgo de reactivación de TBC latente con el uso de otros biológicos con diferentes mecanismos de acción como bloquear la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedoluzimab) o bloquear el anti p40 de la ruta de presentación de la IL 12/23 (Ustekinumab) es lo recomendado por las guías⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. El

estudio de Lee *et al.* muestra una tasa de incidencia de TBC en pacientes con EII tratados con agentes anti-TNF de 366 por 100 000 personas al año, y la prevalencia fue de 1,46%⁽¹⁸⁾. Los reportes actuales confirman 2 a 6 veces más riesgo de tasa de reactivación de TBC en pacientes que reciben anti-TNF⁽¹⁹⁾ (infliximab o adalimumab); comparado con un riesgo bajo o nulo para ustekinumab^(20,21).

En nuestro paciente con un despistaje de quantiferon y PPD positivos, se estableció el diagnóstico de TBC latente, y se inició quimioprofilaxis con isoniazida antes del biológico. Sobre el biológico a elegir por el criterio de seguridad, riesgo a desarrollar infecciones oportunistas (TBC), las opciones que contemplamos fueron iniciar vedoluzimab o ustekinumab. El paciente estuvo hospitalizado con nosotros durante la primera ola de la Pandemia de COVID-19, y en ese momento, la recomendación era intentar evitar que el paciente visite con frecuencia un centro de infusión, por ende, el último factor para elegir la terapia fue la vía de administración, se eligió una aplicación subcutánea sobre endovenosa, iniciando ustekinumab.

Nuestro paciente se fue de alta a las 4 semanas, con anticoagulación plena, quimioprofilaxis con isoniazida y tratamiento con ustekinumab, la evolución a 12 meses mostró remisión total de síntomas gastrointestinales, marcadores de laboratorio incluyendo calprotectina (Figura 1) y signos de actividad durante la colonoscopia. El seguimiento hasta 2 años no muestra recidivas. No hubo desarrollo de tuberculosis durante toda la evolución.

En conclusión, muchos casos de enfermedad inflamatoria intestinal en el Perú se diagnostican de manera tardía y cuando presentan complicaciones severas. La enfermedad inflamatoria intestinal tiene un alto riesgo de fenómenos tromboembólicos. El control de la actividad inflamatoria a corto plazo es importante para disminuir el riesgo de recidiva del evento trombótico. La elección de la terapia biológica inicial en un paciente con Enfermedad de Crohn depende de múltiples factores que incluyen, una respuesta rápida y efectiva para el control de la inflamación, accesibilidad al medicamento, el precio, la vía de administración, y un rubro muy importante es la seguridad del medicamento. Las guías actuales recomiendan que pacientes con edad mayor de 60 años, pacientes con historia de infecciones severas previas, historia personal de cáncer, portadores de trasplante, o portadores de múltiples comorbilidades, deben recibir un biológico con mecanismo de acción diferente a anti-TNF como primera línea: anti-IL12,23, anti-IL23 o anti-integrina.

Conflictos de interés: el Dr. Hugo Cedrón-Cheng ha sido speaker para los laboratorios Janssen, Takeda, Tecnofarma y Biopass.

Financiación: El presente trabajo no ha recibido financiación externa.

Contribuciones de autoría: Los autores han participado en la concepción y diseño del artículo, en la redacción y aprobación de la versión final a publicar.

REFERENCIAS

1. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surgical Clinics of North America*. 2019;99(6):1051-62. doi: 10.1016/j.suc.2019.08.001.
2. Bernstein CN, Benchimol EI, Bitton A, Murthy SK, Nguyen GC, Lee K, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S73-80. doi: 10.1093/jcag/gwy053.
3. Cheng K, Faye AS. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(12):1231-41. doi: 10.3748/wjg.v26.i12.1231.
4. Fehily SR, Al-Ani AH, Abdelmalak J, Rentch C, Zhang E, Denholm JT, et al. Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression—risks, screening, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;56(1):6-27. doi: 10.1111/apt.16952.
5. Cedrón H, Piscocya A, de los Ríos R., Huerta-Mercado J, Pinto J, Bussalleu A. Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in a National Hospital in Lima – Peru. Abstract: Inflammatory bowel disease 1127. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:S441.
6. Paredes-Méndez J, Otoyá-Moreno G, Mestanza-Rivas-Plata AL, Lazo-Molina L, Acuña-Ordoñez K, Arenas-Gamio JL, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal en un hospital de referencia de Lima-Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2016;36(3):209-18.
7. Cedrón H. Changing patterns of frequency of ulcerative colitis in Lima, Peru. En: *Tailored Therapies for IBD: a Look into the Future*. Milán, Italia; 2018.
8. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet*. 2010;375(9715):657-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61963-2.
9. Papay P, Miehsler W, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, Mayer A, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):723-9. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.008.
10. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, Tilg H, Petritsch W, Reinisch W, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology*. 2010;139(3):779-87. doi: 10.1053/j.gastro.2010.05.026.
11. Quintana JL, Carreras X, Salcedo AS, Ruíz LT, Gonzales MM, Del Castillo Mory A, et al. Mycotic aneurysms due to *Trichosporon asahii* in a patient with ulcerative colitis under immunosuppression. *ID Cases*. 2023; 32: e01794. doi: 10.1016/j.idcr.2023.e01794.
12. Bruscoli S, Febo M, Riccardi C, Migliorati G. Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical Practice. *Front Immunol*. 2021;12:691480.
13. Riestra S, Taxonera C, Zabana Y, Carpio D, Beltrán B, Mañosa M, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETEC-CU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;44(1):51-66. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.04.006.
14. Jin BC, Moon HJ, Kim SW. [Latent and Active Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Disease]. *Korean J Gastroenterol*. 2022 Aug 25;80(2):72-76. Korean. doi: 10.4166/kjg.2022.086.
15. Zabana Y, Rodríguez L, Lobatón T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, et al. Relevant Infections in Inflammatory Bowel Disease, and Their Relationship With Immunosuppressive Therapy and Their Effects on Disease Mortality. *J Crohns Colitis*. 2019 Jul 25;13(7):828-837. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjz013.
16. Loftus EV, Sloan S, Ramachandran P, Yang Z, Guo CY, Gasink C. Comparison of rates of active tuberculosis infection in the phase 2 and 3 clinical trial programs for Anti-IL12/23 and Anti-TNFs. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S596. doi: 10.1016/S0016-5085(17)32134-0.
17. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and postmarketing setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Oct 12;24(11):2431-2441. doi: 10.1093/ibd/izy153.
18. Lee JY, Oh K, Hong HS, Kim K, Hong SW, Park JH, et al. Risk and characteristics of tuberculosis after anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease: a hospital-based cohort study from Korea. *BMC Gastroenterol*. 2021;21:390. doi: 10.1186/s12876-021-01973-5.
19. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Iannone F, Delogu G, Garlaschi G, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):503-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.011.
20. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Tuberculosis risk in patients treated with non-anti-tumor necrosis factor- α (TNF- α) targeted biologics and recently licensed TNF- α inhibitors: data from clinical trials and national registries. *J Rheumatol Suppl*. 2014;91:56-64. doi: 10.3899/jrheum.140103.
21. Singh S. Positioning therapies for the management of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(7):411-412. doi: 10.1038/s41575-023-00744-9.

Correspondencia:

Siomara Aransuzú Chávez Sánchez
 Dirección: Jr. Marco Nicolini 128 - Dpto. 402. Lima, Perú.
 Teléfono: (+51) 975243000
 Correo: siomara.chavez@upch.pe