

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“IMPLEMENTACIÓN DE MEDIDAS DE CALIDAD EN EL SEGUIMIENTO DE
PACIENTES AMBULATORIOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL EN LA CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL”**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
para optar al grado y título de Especialista en Gastroenterología

DR. LUIS DIEGO ARGUEDAS VÍQUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2016

DEDICATORIA

*A Dios que siempre me acompaña;
A mi bella esposa, compañera incondicional, porque su amor ha brindado
estabilidad y felicidad a mi vida;
A mis hijos, ojalá que recuerden que el futuro se forja a base de esfuerzo, pero
que no olviden amar y disfrutar la vida;
A mi madre, gracias por brindarme su amor;
A toda mi familia, porque siempre están en mi corazón;
A mis compañeros de residencia, gracias por su amistad y apoyo de siempre;
A todos mis profesores de posgrado, que con mucha dedicación me han
compartido parte de sus grandes conocimientos, en especial a mis maestros y
compañeros del HCG, que han confiado en mi persona y que me permitieron
ser parte de la gran familia que han forjado, durante gran parte de mi
residencia.*

*En general, a todas aquellas personas tan especiales que Dios puso en mi
camino con la única intención de ayudarme a seguir adelante.*

AGRADECIMIENTOS

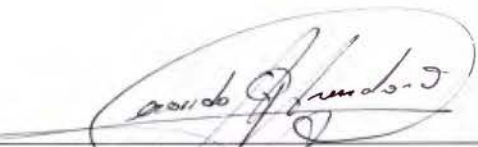
Al Dr. Carlos Campos Goussen, por su gran apoyo y motivación para la elaboración y culminación de esta tesis, a la cual dedicó gran parte de su tiempo.

Al Dr. Gerardo Avendaño por sus apreciaciones y recomendaciones.

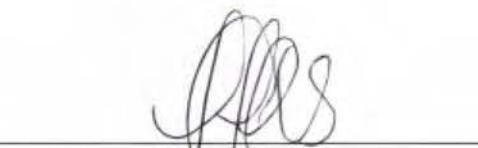
Este trabajo final de revisión fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Gastroenterología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Gastroenterología.



Dr. William Piedra Carvajal
Especialista en Gastroenterología
Hospital México
Coordinador Nacional del Posgrado de Gastroenterología



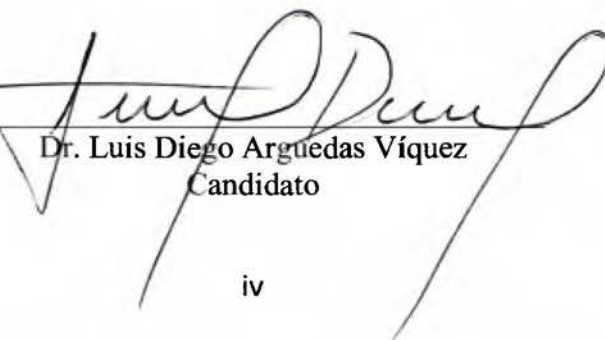
Dr. Gerardo Ayendaño Alvarado.
Especialista en Gastroenterología
Jefe del Servicio de Gastroenterología
Hospital Rafael Angel Calderón Guardia
Lector de Tesis



Dra. Elizabeth Umaña Solís.
Especialista en Gastroenterología
Hospital de San Carlos
Lector de Tesis



Dr. Carlos Campos Goussen
Especialista en Gastroenterología
Hospital Rafael Angel Calderón Guardia
Tutor de Tesis



Dr. Luis Diego Arguedas Víquez
Candidato

TABLA DE CONTENIDOS

Título	i
Dedicatoria	ii
Agradecimiento	iii
Hoja de Aprobación	iv
Tabla de Contenidos	v
Lista de Tablas	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Abreviaturas	ix
Objetivos	1
Introducción	2
Capítulo 1: Variabilidad y deficiencias en el manejo y seguimiento de pacientes con EII	5
Capítulo 2: Iniciativas actuales para el desarrollo de medidas de calidad en EII	9
Capítulo 3: Clasificación de la EII según el tipo, localización anatómica y grado de actividad de la Enfermedad	13
3.1 Clasificación según el tipo de afectación	13
3.2 Clasificación según la localización anatómica de afectación	14
3.2.1 Clasificación de Montreal	14
3.2.1.1 Clasificación de Montreal para Enfermedad de Crohn	15
3.2.1.2 Clasificación de Montreal para CUCI	16
3.3 Clasificación según el grado de actividad	17
3.3.1 Clasificación de actividad en EC	19
3.3.2 Clasificación de actividad en CUCI	21
Capítulo 4: Utilización de tratamientos ahorradores de esteroides (inmunomoduladores y biológicos) en EII	25
Capítulo 5: Evaluación de la pérdida mineral ósea en EII	28
5.1 Fisiopatología de la osteoporosis en EII	29
5.2 Riesgo de fractura en EII	30
5.3 Principales factores de riesgo para desarrollo de osteoporosis en EII	31
5.3.1 Corticoesteroides	31

5.3.2 Inflamación crónica	32
5.3.3 Factores nutricionales	32
5.3.4 Fumado	33
5.3.5 Índice de masa corporal	34
5.4 Tamizaje y estrategia de seguimiento	35
Capítulo 6: Programa de vacunación en EII	36
6.1 Valoración y estudios previos al inicio de la inmunización	38
6.2 Programa de vacunación	38
6.2.1 Vacuna contra la Influenza	40
6.2.2 Vacuna contra el Neumococo	41
6.2.3 Vacuna contra el Virus de Hepatitis B	42
6.2.4 Vacuna contra el Virus de Hepatitis A	44
6.2.5 Vacuna contra el Virus de Papiloma Humano	44
6.2.6 Vacuna contra el Tétano, Difteria y Tosferina	45
6.2.7 Vacuna contra la Varicela	45
6.2.8 Vacuna contra el Sarampión, Paperas y Rubeola	47
6.2.9 Vacuna contra el Virus Herpes Zoster	48
6.3 Factores que afectan la eficacia de la vacunación	48
6.4 Consideraciones generales de la vacunación	49
Capítulo 7: Riesgo de infecciones oportunistas en EII	50
7.1 Abordaje diagnóstico y tamizaje	53
7.2 Riesgo de Infección con el uso de los principales medicamentos inmunosupresores utilizados en EII	55
7.2.1 Corticoesteroides	56
7.2.2 Azatioprina / 6-mercaptopurina	57
7.2.3 Metotrexate	58
7.2.4 Infliximab	58
7.2.4.1 Riesgo de infección o reactivación de hepatitis B en pacientes con EII en tratamiento con Infliximab	59
7.2.4.2 Riesgo de infección o reactivación de tuberculosis en pacientes con EII en tratamiento con Infliximab	61
Capítulo 8: Cancer en EII	66

8.1 Cáncer colorrectal	66
8.1.1 Factores de riesgo	67
8.1.1.1 Duración de la enfermedad	67
8.1.1.2 Extensión de la enfermedad	68
8.1.1.3 Género y edad de diagnóstico	68
8.1.1.4 Colangitis Esclerosante Primaria	69
8.1.1.5 Antecedentes heredofamiliares	70
8.1.1.6 Grado de Actividad endoscópica e histológica	70
8.1.2 Factores que pueden modificar el riesgo de CCR	71
8.1.3 Programas de vigilancia actuales	72
8.1.4 Manejo de los hallazgos anormales	75
8.2 Cáncer relacionado a fístulas en EC	76
8.3 Neoplasias Extra-intestinales asociadas a EII	77
8.3.1 Neoplasias hematológicas	77
8.3.2 Neoplasias Dermatológicas	78
8.3.3 Displasia y Cáncer de cervix	79
8.4 Riesgo de neoplasia asociado al medicamento inmunosupresor utilizado	80
Capítulo 9: Fumado y EII	82
Conclusiones	87
Anexo I	89
Instrumento propuesto para el Seguimiento de pacientes ambulatorios con EII en la Caja Costarricense del Seguro Social.	90
Bibliografía	92

- Tabla 1.** Equipo Multidisciplinario Sugerido para el Manejo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (pág. 7)
- Tabla 2.** Indicadores de Calidad de Procesos de Atención para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la CCFA. (pág. 11)
- Tabla 3.** Indicadores de Calidad de Resultados de Atención en Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la CCFA. (pág. 11)
- Tabla 4.** Medidas de Rendimiento Clínico en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Desarrolladas por la Asociación Americana de Gastroenterología. (pág. 12)
- Tabla 5.** Clasificación de Viena y de Montreal de la Enfermedad de Crohn. (pág. 16)
- Tabla 6.** Clasificación de Montreal de Extensión de la Colitis Ulcerativa. (pág. 17)
- Tabla 7.** Criterios Propuestos para Clasificar la Severidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. (pág. 19)
- Tabla 8.** Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn. (pág. 20)
- Tabla 9.** Índice de Actividad de la Colitis Ulcerativa, adaptado de Truelove-Witts. (pág. 22)
- Tabla 10.** Índice o Score de Mayo. (pág. 23)
- Tabla 11.** Índice Endoscópico de Mayo. (pág. 23)
- Tabla 12.** Índice de Severidad Colonoscópica en CUCI. (pág. 24)
- Tabla 13.** Factores de Riesgo para Osteoporosis en EII. (pág. 29)
- Tabla 14.** Vacunación Recomendada en Pacientes con EII. (pág. 40)
- Tabla 15.** Evidencia de Inmunidad contra Varicela en Adultos. (pág. 46)
- Tabla 16.** Consideraciones Generales de Vacunación en EII. (pág. 49)
- Tabla 17.** Algunas Infecciones Asociadas a EII y al Tratamiento Inmunosupresor Utilizado. (pág. 51)
- Tabla 18.** Recomendaciones de Vigilancia para Cáncer Colorrectal en Pacientes con EII. (pág. 73)
- Tabla 19.** Riesgo de Cáncer de Piel y Uso Inmunosupresores en EII (pág. 79)
- Tabla 20.** Posibles Mecanismos Patogénicos de la Interacción entre el Fumado y EII. (pág. 82)
- Tabla 21.** Efectos Nocivos del Fumado en Enfermedad de Crohn. (pág. 83)

LISTA DE FIGURAS

Fig. 1. Marco Conceptual del Enfoque General para el Mejoramiento de la Calidad de Atención en EII. (pág. 10)

Fig. 2. Algoritmo para la Selección de Candidatos que Requieran Tratamiento por TB Latente. (pág. 62)

Fig. 3. Diagnóstico de la Infección Latente en Adultos Inmunocomprometidos. (pág. 63)

LISTA DE ABREVIATURAS

6-MP: 6-mercaptopurina	IC: Intervalo de confianza
ACG: Colegio Americano de Gastroenterología	IL-1: Interleucina – 1
AGA: Asociación Americana de Gastroenterología	IL-6: Interleucina – 6
Anti-TNF: Anticuerpo contra factor de necrosis tumoral	IOM: Instituto de Medicina
AZA: azatioprina	MES: índice endoscópico de Mayo
BCG: Bacillus Calmette-Guerin	MMR: Sarampión, paperas y rubeola
BSG: Sociedad Británica de Gastroenterología	MTX: metotrexate
CBC: Carcinoma Basocelular	NCCDS: Grupo Nacional Cooperativo de Estudio de la Enfermedad de Crohn
CCE: Carcinoma de células escamosas	OMS: Organización Mundial de la Salud
CCFA: Fundación Americana de Crohn y Colitis	OPG: Osteoprotegerina
CCR: Cáncer Colorrectal	OR: Odds Ratio
CDAI: Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn	PAP: Papanicolaou
CDC: Centro Control Enfermedades	PCR: Proteína C reactiva
CEP: Colangitis Esclerosante Primaria	PDAI: índice de actividad de enfermedad perianal
CMV: citomegalovirus	PPD: Derivado proteico purificado
CPNM: Cáncer de piel no melanoma	QTF: quantiferon
CUCI: Colitis Ulcerativa Crónica Inespecífica	RANKL: Receptor Activador de Ligando NF-Kappa B
DAG: Displasia de alto grado	RR: Riesgo Relativo
DBG: Displasia de bajo grado	SIR: Razón de incidencia estandarizada
DMO: Densidad Mineral Ósea	TB: Tuberculosis
DXA: Absorciometría dual de rayos X	Td / Tdap: Tétano, Difteria y Pertussis acelular
EBV: virus de Epstein–Barr	UCDA: Ácido ursodesoxicólico
EC: Enfermedad de Crohn	VES: Velocidad de eritrosedimentación
ECCO: Organización Europea de Crohn y Colitis	VHB: Virus Hepatitis B
EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal	VHZ: Virus Herpes Zoster
ELIG: Ensayo liberación interferón gamma	VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana
HR: Hazard ratio	VPH: Virus Papiloma Humano
	VVZ: Virus Varicela Zoster

Objetivos

Objetivo Principal

- Elaborar un instrumento para el seguimiento de los pacientes ambulatorios con Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la Caja Costarricense del Seguro Social con base en los parámetros internacionales de calidad y la disponibilidad de los mismos.

Objetivos Secundarios

- Determinar los principales parámetros o medidas de calidad utilizadas en el seguimiento de los pacientes ambulatorios con Enfermedad Inflamatoria Intestinal dentro de la literatura internacional.
- Revisar la evidencia que respalde la implementación de las principales medidas de calidad utilizadas en el seguimiento de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Establecer cuales parámetros de calidad pueden ser aplicados en el seguimiento de pacientes ambulatorios de la Caja Costarricense del Seguro Social de acuerdo a los recursos ofrecidos por la misma.

Introducción

Las enfermedades crónicas, como la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), representan una oportunidad única para definir e implementar parámetros que mejoren la calidad de atención en dichos pacientes.¹ Este proceso puede ser complejo y su resultado puede variar dependiendo del ámbito en donde se lleve a cabo la prestación de la asistencia sanitaria.¹

En términos generales, la calidad en la asistencia sanitaria ha sido definida por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos (IOM por sus siglas en inglés) como “el grado en que los servicios de salud para individuos y poblaciones, aumenta la probabilidad de obtener resultados médicos deseados y coherentes con los conocimientos profesionales actuales”.²

En este sentido, la estandarización y consistencia en la atención médica, promueve adecuadas prácticas clínicas, mejorando los resultados obtenidos y disminuyendo el gasto sanitario.³

La evolución continua en la comprensión de los riesgos y beneficios del tratamiento en la EII, complica de manera importante la estandarización absoluta del manejo y seguimiento de estos pacientes.¹

Esta variabilidad es evidente con respecto al uso de corticoides, inmunomoduladores, terapia biológica con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF), el momento de valoración e intervención por cirugía y el apego a diferentes pautas de tratamiento.³

Reddy et al, determinaron en un estudio retrospectivo que alrededor de un 11% de los pacientes con EII recibieron cuidados médicos no recomendados en ninguna guía práctica de manejo publicada y que incluso eran potencialmente perjudiciales para los mismos.⁴ Así mismo, encontraron deficiencias significativas en la calidad de la atención, incluyendo dosis subóptimas de aminosalicilatos e inmunomoduladores, deficiencias en el tamizaje de cáncer colorectal en pacientes elegibles, uso prolongado de esteroides y falta de atención en la

presencia de riesgo de pérdida de la densidad mineral ósea.⁴

Spiegel et al, reafirman la variabilidad en el manejo de pacientes con EII, cuando mediante el uso de encuestas, determinó que el abordaje entre gastroenterólogos comunitarios con respecto a gastroenterólogos expertos en Colitis Ulcerativa (CUCI), varía dramáticamente en diferentes áreas.⁵ La única área de consenso entre los grupos es el uso de infliximab sobre ciclosporina en CUCI refractaria a esteroides.⁵ Estos datos ponen en evidencia una importante disparidad en la práctica clínica actual, siendo necesario implementar futuras investigaciones en áreas específicas del seguimiento de esta enfermedad.⁵⁻⁶

La EII afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes que la padecen en relación a la población sana, conduce a disminución en la productividad laboral e incluso a la pérdida de trabajos, y da como resultado un aumento en hospitalizaciones y cirugías.¹ Se ha estimado que de 15-20% de pacientes con Enfermedad de Crohn (EC), una variable de la EII, tendrán algún grado de discapacidad en los 5 años posteriores al diagnóstico y cerca del 50% experimentarán al menos una recaída anual, de las cuales 20% serán de severidad suficiente para requerir hospitalización.⁷ La colitis aguda severa continúa siendo una condición médica seria que, a pesar del mejoramiento en su atención, aún acarrea una mortalidad del 1-2% y un riesgo de hasta un 29% de requerir cirugía de emergencia.⁷

Desde el punto de vista económico, estimaciones recientes en los Estados Unidos muestran que los costos directos en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Crohn pueden exceder los \$8,000 anuales por paciente.⁸ A pesar de que el costo del tratamiento de CUCI es menor que el de la EC, todavía representa una carga económica significativa, con costos directos de más de \$ 5,000 al año por paciente.⁸ Lo anterior sin tomar en cuenta el uso creciente de las terapias biológicas que incrementan considerablemente dichos costos.⁸

La mitad de los costos sanitarios directos anuales de la EII se relacionan con el tratamiento hospitalario de una minoría de los pacientes que necesitan una intervención médica o quirúrgica intensiva.⁹ Hay argumentos fuertes, tanto clínicos como económicos, para enfocar los servicios hacia una pronta detección y un óptimo tratamiento ambulatorio que permita un mantenimiento de remisión eficaz.⁹

La EII tiene un impacto negativo muy importante en la potencial contribución económica de la población joven afectada por la misma, que sufren la pérdida de un trabajo productivo, con un impacto adicional en la vida de sus familias.⁹ Sin embargo, con una gestión eficaz, muchos de estos pacientes son capaces de llevar vidas gratificantes y productivas dentro de las limitaciones impuestas por su condición.⁹

Teniendo en cuenta todo lo anterior, diferentes grupos especializados han desarrollado mediciones de calidad para el manejo y seguimiento de los pacientes con EII, que permitan un cuidado más homogéneo de estos pacientes, y por ende, mejoría en su calidad de vida.³

Las medidas de calidad pueden ser evaluadas en base a tres componentes diferentes: *la estructura de atención, el proceso de atención, o el resultado de la atención.*¹ Un ejemplo de una *medición de la estructura de atención* es el número de camas de hospital disponibles para una población determinada. Sin embargo, existe poca evidencia que permita enlazar los parámetros de estructura con los de resultados, que son en última instancia, lo más importante para los pacientes y proveedores.¹⁰

Las *mediciones de resultado de la atención* (por ejemplo, las tasas de hospitalización y mortalidad) pueden representar, de manera óptima, las medidas del éxito o fracaso de una intervención médica o política, pero estas generalmente toman mayor tiempo para evaluar y son por tanto menos prácticas.¹⁰

La *medición de los procesos de atención*, desarrollados en gran medida a partir de estudios basados en la evidencia, indican las medidas tomadas por los proveedores de salud en el cuidado de un paciente (por ejemplo, prescripción oportuna de medicamentos, implementar exámenes de detección apropiados, entre otros).¹⁰ Para enfermedades crónicas como la EII, estas mediciones pueden ser adaptadas de manera óptima para que permitan oportunidades más inmediatas de evaluación, y por lo tanto se consideran una medición más sensible de la calidad.¹⁻¹¹

Capítulo 1: Variabilidad y Deficiencias en el Seguimiento de Pacientes con EII

La variabilidad en el cuidado de los pacientes en general, se ha utilizado como un marcador sustituto para representar la mala calidad en su atención.¹ Un alto grado de variación puede representar el uso excesivo, insuficiente o inadecuado de los recursos sanitarios. En EII, existe evidencia de un alto grado de variación de la atención, tanto para CUCI como para EC.¹

Esta variación en la atención puede explicar claramente las diferencias de los resultados obtenidos en diferentes estudios realizados sobre EII. Un ejemplo de esto está ilustrado por Kaplan et al,¹² en un estudio de tasas de colectomías anuales en hospitales de Estados Unidos, en el que se observó que las tasas de mortalidad en los hospitales de alto volumen (más de 10 colectomías por año) fueron menos de la mitad que la de los hospitales de menor volumen.¹²

Otra área con gran variabilidad y que requiere especial atención en EII, es la prevención de complicaciones, específicamente la prevención de infecciones mediante la aplicación de vacunas de manera profiláctica, el reconocimiento del riesgo de eventos tromboembólicos y el reconocimiento del riesgo de cáncer de piel tipo no-melanoma en aquellos pacientes en tratamiento con tiopurinas, así como otros tipos de neoplasias.¹

El estudio IMPACT, llevado a cabo en 27 países europeos mediante encuestas a casi 5000 pacientes con EII (63% EC, 33% CUCI), pone de manifiesto una serie de deficiencias en el cuidado actual de los mismos.¹³ En términos generales, el 18% de los pacientes indicaron que esperaron más de 5 años antes de recibir un diagnóstico y el 67% necesitó atención de emergencia antes de recibir un diagnóstico. Por otra parte, el 53% informó que se sentían incapaces de informar a su médico algún dato que les parecía de importancia durante la consulta.¹³

Melmed et al, mediante encuestas a 200 pacientes con EII, determinaron que menos del 50% de los pacientes elegibles para la aplicación de la vacuna contra influenza la habían recibido durante el año anterior y menos del 10% de los pacientes elegibles habían recibido alguna vez la vacuna contra el pneumococo.¹⁴ Así mismo, también se demostró deficiencias en las tasas de vacunación para hepatitis B, varicela y tétanos.¹⁴

Mawdsley et al, realizaron un estudio para evaluar la calidad de la atención brindada a pacientes con EII, valorando el cumplimiento de algunos criterios tales como la frecuencia apropiada de análisis sanguíneos durante el inicio y mantenimiento del tratamiento inmunosupresor, la protección ósea durante el uso de esteroides, la colonoscopia de cribado a los 8-10 años del diagnóstico de CUCI, pruebas de función renal de pacientes en tratamiento con aminosalicilatos y el control de pruebas de función hepática anual, entre otros.¹⁵ Determinaron que las clínicas especializadas en EII tenían mejores resultados que las clínicas de gastroenterología general no especializadas. Además, demostraron que incluso en clínicas especializadas, el cuidado de una minoría de pacientes no cumple con algunos de los criterios utilizados, haciendo hincapié de la necesidad de auditar el manejo ambulatorio de estos pacientes.¹⁵

Otra evidencia que sugiere que hay posibilidades de mejora en la atención actual de pacientes con EII proviene de una encuesta realizada en Francia.¹⁶ Este estudio basado en un cuestionario, encontró que contrariamente a lo recomendado en las guías actuales, sólo alrededor del 30% de los pacientes con colitis extensa de larga data se les había realizado una colonoscopia de tamizaje control.¹⁶

Los estudios anteriormente mencionados, confirman que el acceso a las guías de manejo actuales no es suficiente y se necesitan equipos especializados que trabajen conjuntamente en centros interesados en EII, en un enfoque multidisciplinario.¹⁷ Este enfoque permitirá un acceso más fácil a la utilización de técnicas avanzadas de diagnóstico y disponibilidad de médicos con conocimiento superior en opciones terapéuticas (tabla 1).¹⁷

Además, la creación de este tipo de centros permite una adecuada vigilancia de efectos adversos de los tratamientos, complicaciones de la enfermedad y mejor detección de cáncer de colon, con acceso a médicos patólogos expertos en el campo de la EII.¹⁷

Tabla 1. Equipo Multidisciplinario Sugerido para el Manejo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.	
Equipo Principal	Gastroenterólogos
	Enfermeras Especializadas
	Cirujanos
	Radiólogos
	Patólogos
	Farmacéuticos Especialistas
Equipo Complementario	Nutricionistas
	Psicólogos
	Trabajadores Sociales
	Pediatras
	Reumatólogos
	Dermatólogos
	Oftalmólogos
Infectólogos	
Adaptado de: Panés J et al. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: What changes can be made today?. Journal of Crohn's and Colitis. 2014; 8, 919–926.	

Otro de los problemas que complica la calidad de atención de pacientes con CUCI y EC, es la gran cantidad de guías de diagnóstico y tratamiento actualmente publicadas por las diferentes sociedades profesionales, que cubren una amplia gama de escenarios específicos. Algunas de estas pueden volverse rápidamente obsoletas y otras puede ser de difícil acceso o localización para su seguimiento, sobre todo por personal no especializado en EII.¹⁸

Feuerstein et al, realizaron un estudio multicéntrico para evaluar el cumplimiento en el registro de las medidas de calidad en EII.¹⁹ Se demostró que la presentación actual de informes documentados de estas medidas es inadecuado para probar una adecuada adherencia de los parámetros propuestos por la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA por sus siglas en inglés). Esto se evidenció independientemente del tipo de centro médico evaluado (hospital académico, hospital comunitario, práctica privada). Dentro de los predictores de cumplimiento se incluyeron en el estudio: el año de graduación del especialista y el número total de comorbilidades documentadas en la última consulta gastroenterológica.¹⁹ Debido a que las medidas de calidad en EII se han desarrollado recientemente (2011), los especialistas graduados más recientes podrían estar más actualizados con las últimas recomendaciones.¹⁹

La documentación subóptima observada en general en el estudio anterior, parece estar más en relación a una difusión insuficiente de las medidas por parte de los entes responsables de las mismas y/o a una mala aceptación por parte de los especialistas con respecto a su importancia en la práctica clínica.¹⁹

Las medidas de calidad están destinadas a mejorar la atención brindada, pero sobre todo, mejorar los resultados (por ejemplo, mortalidad, readmisión, la satisfacción del paciente).²⁰ Sin embargo, esta conexión entre las medidas de calidad y la mejoraría en los resultados obtenidos es inconsistente y ocasionalmente carente. Aunque la guía de calidad publicada por la AGA presenta importante cantidad de evidencia basada en la literatura actual para cada medida sugerida, aún se deben desarrollar estudios adicionales que prueben que el apego a las mismas realmente se traduce en mejores resultados.²⁰

Dados los numerosos retos planteados anteriormente, medir y mejorar la calidad de la atención de los pacientes con EII es una tarea de enormes proporciones. Sin embargo, los indicadores de calidad deben ser un componente primordial de investigación y deben ser vistos como un paso necesario para el mejoramiento de los resultados para los pacientes con esta condición.¹¹

Las iniciativas de calidad están ahora fuertemente apoyados por grupos de trabajo internacionales y el futuro es muy prometedor para mejorar los resultados y la calidad de vida en los pacientes con EII.¹¹

Capítulo 2: Iniciativas Actuales para el Desarrollo de Medidas de Calidad en EII

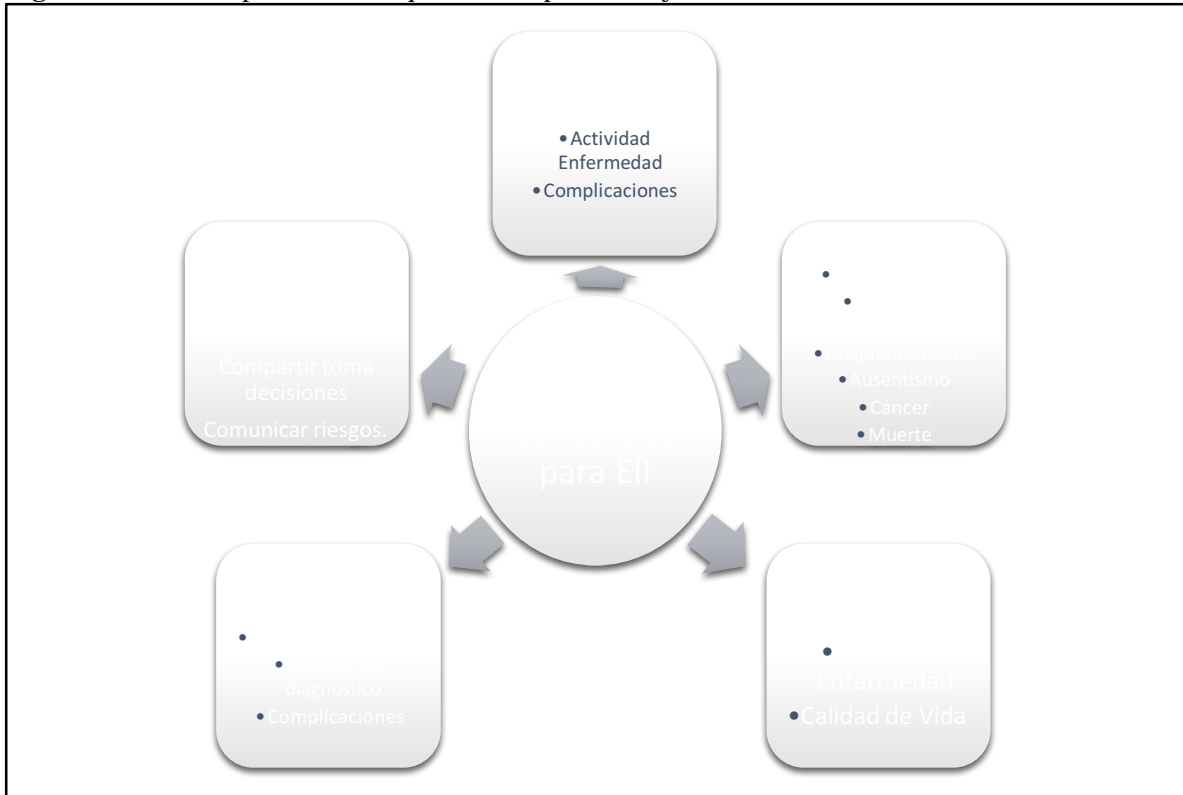
Durante la última década, ha habido un creciente interés en el mejoramiento de la calidad de la asistencia sanitaria. Gran parte de este interés se ha inspirado a través de la publicación de “Errar es Humano” por el IOM en el año 2000, que pintó un retrato de un sistema de salud lleno de morbilidad y mortalidad prevenibles, con una urgente necesidad de cambio.¹

Uno de los mayores retos para la implementación de programas de calidad de la atención en EII, es la dificultad de medición de la misma, lo cual es un requisito previo para cualquier iniciativa de este tipo. Las medidas de calidad, o indicadores, son elementos medibles y explícitamente definidos, que permiten evaluar y cuantificar la calidad.¹

Uno de los factores influyentes más importante en el desarrollo de medidas de calidad es la perspectiva de los diferentes actores implicados en su formulación.¹ Las partes interesadas incluyen profesionales de salud, pacientes, aseguradoras y gobiernos, entre otros. Cada uno de ellos valora diferentes aspectos de la atención como medidas de asistencia sanitaria de calidad. Por ejemplo, los médicos pueden hacer hincapié en los resultados de salud, los pacientes pueden valorar las habilidades de comunicación, y las aseguradoras pueden tener un interés en el costo-efectividad. A pesar de que todos estos elementos pueden ser considerados pertinentes, las prioridades en relación a estos indicadores pueden ser diferentes dependiendo de quién está involucrado en el proceso de desarrollo.¹

En este sentido, la Fundación Americana de Crohn y Colitis (CCFA por sus siglas en inglés) desarrolló un marco conceptual que demuestra el impacto potencial de la calidad de la atención a través de diversos aspectos de la gestión de la EII (Fig. 1).¹

Fig. 1. Marco Conceptual del Enfoque General para el Mejoramiento de la Calidad de Atención en EII.



Adaptado de: Melmed G, Siegel C. Quality Improvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 9 (5): 286-292.

Basados en este enfoque general, la CCFA plantea 10 indicadores de calidad en procesos de atención que incluyen esfuerzos destinados al diagnóstico, tratamiento (que incluye adecuado tamizaje previo al inicio de inmunosupresores y uso de medicamentos ahorradores de esteroides) y prevención, incluyendo la vacuna contra la influenza y neumococo (tabla 2).³ Además, recomiendan el tamizaje por cáncer colorrectal y la displasia cervical con intervalos adecuados tanto para CUCI como para EC.¹

Con respecto a las mediciones de resultados, esta misma entidad plantea 10 indicadores relacionados a evitar el uso de esteroides y narcóticos, la evaluación de hospitalizaciones y cirugía, aspectos de deterioro de la calidad de vida y la productividad del trabajo, y los signos de anemia y desnutrición (tabla 3).¹

Tabla 2. Indicadores de Calidad de <i>Procesos</i> de Atención para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la CCFA.	
TRATAMIENTO	VIGILANCIA
1. Si un paciente con EII está iniciando terapia anti-TNF, se debe evaluar y documentar el riesgo de tuberculosis y realizar el test en piel de tuberculina (PPD) o test liberación interferón gamma (quantiferon).	7. Si en un paciente con CUCI se encuentra displasia de bajo grado en la mucosa, se debe ofrecer proctocolectomía o repetir la vigilancia en los 6 meses siguientes.
2. Si un paciente con EII está iniciando terapia anti-TNF, se debe documentar el riesgo para Hepatitis B.	8. En pacientes con diagnóstico de CUCI extensa o EC que involucre el colon por 8-10 años, se debe realizar vigilancia con colonoscopia cada 1-3 años.
3. Si un paciente con EII requiere al menos 10 mg de prednisona (o equivalente) por 16 sem o más, se debe utilizar medicamentos ahorradores de esteroides a dosis apropiadas o recomendar la cirugía.	CUIDADOS DE SALUD DE MANTENIMIENTO
4. Si un paciente hospitalizado con colitis severa no mejora con tres días de tratamiento con esteroides intravenosos, se debe realizar Rectosigmoidoscopia con toma de biopsia para descartar CMV y obtener criterio de cirugía.	9. Si un paciente con EII está recibiendo terapia inmunosupresora, entonces se debe educar sobre una adecuada vacunación: - Influenza inactiva Anual. - Vacuna neumococo con refuerzo a los 5 años. - Evitar vacunas de virus vivos atenuados.
5. En caso de empeoramiento o aparición de diarrea en pacientes con EII, debe someterse a pruebas para descartar infección por <i>Clostridium difficile</i> al menos una vez.	10. Si un paciente con EC es tabaquista activo, se debe recomendar y referir a terapia de cesación del fumado.
6. Si un paciente iniciará tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina, se debe realizar el test de tiopurina S-metiltransferasa previo a su inicio	

Adaptado de: Melmed G, Siegel C. Quality Improvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 9 (5): 286-292.

Por otro lado, la AGA desarrolló medidas de calidad siguiendo la metodología del Consorcio Médico para el Mejoramiento del Desempeño (PCPI por sus siglas en inglés), los cuales se han incorporado al Sistema de Informes de Calidad Médica, en donde se brindan incentivos financieros así como penalidades a los proveedores.²¹

Tabla 3. Indicadores de Calidad de <i>Resultados</i> de Atención en Enfermedad Inflamatoria Intestinal de la CCFA.	
1. Uso Esteroides: - Proporción de pacientes con remisión clínica libre de esteroides por un periodo de 12 meses. - Proporción de pacientes actualmente tomando prednisona (excluyendo aquellos con diagnóstico en los pasados 112 días)	2. Número de días perdidos por mes y año de escuela o trabajo debido a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).
3. Número de días de hospitalización por año debido a EII.	4. Número de visitas a servicios de emergencias debido a EII.
5. Proporción de pacientes con malnutrición.	6. Proporción de pacientes con anemia
7. Proporción de pacientes con adecuada calidad de vida (relacionada a la EII)	8. Proporción de pacientes actualmente recibiendo tratamiento analgésico con narcóticos.
9. Proporción de pacientes con deposiciones nocturnas o fugas.	10. Proporción de pacientes con incontinencia en el mes pasado.

Adaptado de: Melmed G, Siegel C. Quality Improvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 9 (5): 286-292.

Las diez medidas desarrolladas por la AGA tienen el potencial de aumentar la seguridad del paciente, optimizar el tratamiento, incrementar el uso de medicamentos ahorradores de esteroides y disminuir las complicaciones tanto de la enfermedad como de los diversos tratamientos utilizados. De estas diez medidas, dos corresponden a pacientes hospitalizados (tabla 4).²⁰

La AGA y el CCFA colaboraron en conjunto para desarrollar estos indicadores de calidad para la atención de pacientes con EII. Sin embargo, la diferencia en estos conjuntos de mediciones corresponde a que la CCFA se orienta hacia la mejoría de la calidad, mientras que las presentadas por la AGA están diseñadas para ser utilizadas para la rendición de cuentas y la medición del desempeño.²⁰

Tabla 4. Medidas de Rendimiento Clínico en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Desarrolladas por la Asociación Americana de Gastroenterología. ²⁰	
Medida 1	Enfermedad inflamatoria Intestinal: Tipo, localización anatómica y evaluación actividad.
Medida 2	Uso Terapia ahorradora de esteroides
Medida 3	Daño iatrogénico relacionado con esteroides. Evaluación pérdida ósea
Medida 4	Inmunización contra Influenza
Medida 5	Inmunización contra neumococo
Medida 6	Test para Tuberculosis latente previo inicio tratamiento Anti - TNF
Medida 7	Test para Hepatitis B previo inicio tratamiento Anti - TNF
Medida 8	Test para <i>Clostridium difficile</i> - paciente hospitalizado
Medida 9	Profilaxis para trombosis venosa profunda - paciente hospitalizado
Medida 10	Fumadores: tamizaje e intervenciones para cesación
Adaptado de: American Gastroenterology Association. Adult Inflammatory Bowel Disease Physician Performance Measures Set. Agosto 2011;1-52.	

A continuación se revisará la evidencia bibliográfica existente que respalda la aplicación de los principales parámetros de calidad anotados previamente y que aplican para pacientes manejados de forma ambulatoria.

Capítulo 3: Clasificación de la EII según el Tipo, Localización Anatómica y Grado de Actividad de la Enfermedad.

3.1 Clasificación según el tipo de afectación

La EII se clasifica principalmente en EC y CUCI, dependiendo de diferentes características clínicas, endoscópicas e histológicas.²² La colitis crónica que no alberga ninguna característica específica de alguno de estos dos subtipos, es llamada colitis indeterminada o colitis inclasificable. Lo anterior en función del hecho de que la valoración histológica para el diagnóstico se haya realizado en biopsias de colon o en una muestra proveniente de una colectomía, respectivamente.²²

La definición de colitis indeterminada fue introducida por Ashley Price en 1978.²³ Price sugirió que el diagnóstico se hace sólo después de que en el estudio de muestras provenientes de una colectomía, las características no eran suficientes para permitir un diagnóstico de EC o CUCI, pero eran suficientes para permitir un diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal con afectación colónica.²³

El Grupo de Trabajo de Montreal ha recomendado que el término "colitis indeterminada" debe reservarse sólo para aquellos casos en los que se ha realizado la colectomía y los patólogos son incapaces de hacer un diagnóstico definitivo después de un examen completo.²⁴

La exactitud en la clasificación tiene beneficios potenciales con respecto a la orientación de los pacientes, el pronóstico de la enfermedad, y en particular, la elección del tratamiento más apropiado para cada uno de los subtipos.²⁴

3.2 Clasificación según la localización anatómica de afectación

Posterior a que el diagnóstico de CUCI o EC ha sido confirmado, la extensión anatómica de la enfermedad debe ser definida, debido a que esto determina la mejor ruta para el tratamiento.²⁰⁻²⁵ En el caso de CUCI, la extensión se define como el margen proximal de inflamación macroscópica evidente por endoscopia, porque esto está claramente relacionado con el riesgo de complicaciones, incluyendo presencia de megacolon y el cáncer.²⁵ Las implicaciones de la presencia de enfermedad macroscópicamente limitada pero con extensa inflamación microscópica siguen sin definirse. En el caso de EC, tanto el intestino delgado como el colon deben ser evaluados.²⁵

La cuestión clave a tratar en este punto, corresponde a si la inflamación es "distal" (es decir, limitada a colon descendente y/o rectosigmoides) y por tanto, al alcance de la terapia tópica; o se extiende proximal al colon descendente, requiriendo medicación sistémica.²⁰ Por lo anterior, si no se logra la evaluación inicial del margen proximal de afectación, la misma se debe documentar una vez que la condición del paciente lo permita.²⁰

La determinación de la localización y extensión de la enfermedad en CUCI, influenciará no solamente la elección de tratamiento, como se anotó anteriormente, sino que también permitirá definir el inicio y la frecuencia del seguimiento.²⁶

Además, una exacerbación de una enfermedad distal en donde la inflamación se extiende proximalmente, corresponde frecuentemente a un episodio severo con la probable necesidad de un tratamiento agresivo de manera temprana.²⁰

3.2.1 Clasificación de Montreal

En 2003, se formó un grupo de trabajo de investigadores con el objetivo de resumir los últimos acontecimientos en la subclasificación de la EII y examinar la viabilidad de incluir parámetros clínicos, moleculares y serológicos. Los resultados de este trabajo se reportaron en el Congreso Mundial de Gastroenterología en Montreal en el 2005.²⁴

3.1.1.1 Clasificación de Montreal para Enfermedad de Crohn

El Congreso Mundial de Gastroenterología en Viena en 1998, proporcionó una oportunidad para reconsiderar y analizar la clasificación de la EC.²⁷ La misma incluyó la edad de inicio (A), la localización de la enfermedad (L), y el comportamiento de la enfermedad (B) como los elementos fenotípicos predominantes.²⁷ La revisión realizada en Montreal de esta clasificación no ha cambiado estos tres parámetros, pero se realizaron algunas modificaciones dentro de cada una de estas categorías.²⁴

Con respecto a la edad de inicio, la clasificación de Montreal permite la categorización por separado de la aparición temprana de la enfermedad al incluir una nueva categoría A1 para las personas con edad de diagnóstico de 16 años o menor, mientras que A2 y A3 para la edad de diagnóstico de 17 a 40 años y mayores de 40 años, respectivamente (tabla 5).²⁴ Este cambio refleja el resultado de algunos estudios que demostraron que existen genotipos específicos que se encuentran con mayor frecuencia en la EC de aparición temprana.²⁴

Con respecto a la localización, la principal dificultad que surgió con la clasificación de Viena fue la incapacidad de permitir que la enfermedad gastrointestinal superior coexistiera con una enfermedad más distal. En la clasificación de Montreal estos parámetros ya no son mutuamente excluyentes.²⁴

En el caso del comportamiento de la enfermedad [no estenosis no penetrante (B1), estenosante (B2) y penetrante (B3)], las fístulas y abscesos perianales ya no se incluyen en el fenotipo penetrante, que ahora se define como "la aparición de fístulas intrabdominales, masas inflamatorias y/o abscesos en cualquier momento en el curso de la enfermedad ". La aparición de fístulas y abscesos perianales ahora es indicado con una 'p' (para perianal) anexa a B1, B2 o B3.²⁸

Tabla 5. Clasificación de Viena y de Montreal de la Enfermedad de Crohn.		
	Viena	Montreal
Edad de diagnóstico	A1 menor 40 años A2 mayor de 40 años	A1 menor de 16 años A2 entre 17 y 40 años A3 mayor de 40 años
Localización	L1 ileal L2 colónica L3 ileocolónica L4 alta	L1 ileal L2 colónico L3 ileocolónica L4 Gastrointestinal alta*
Comportamiento	B1 no estenosante - no penetrante B2 estenosante B3 penetrante	B1 no estenosante - no penetrante B2 estenosante B3 penetrante p enfermedad perianal **
<p>* L4 puede ser añadido a L1,L2,L3 si existe afectación del tubo digestivo proximal al íleon terminal. ** "p" puede añadirse a B1-B3 si existe enfermedad perianal. Adaptado de Satsangi J et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-753</p>		

Se establece que en pacientes adultos, la localización de la enfermedad sigue un curso estable a través del tiempo después del diagnóstico, mientras que el comportamiento (fenotipo) de la misma cambia continuamente con el tiempo, con un número creciente de pacientes que evolucionan a partir de la enfermedad no penetrante, no estenosante, a enfermedad estenosante o penetrante.²⁹

3.1.1.2 Clasificación de Montreal para CUCI

Según su extensión, la CUCI se ha clasificado en tres subgrupos (tabla 6). Esta subclasificación de la extensión de la enfermedad tiene una clara relevancia biológica en términos de la respuesta de los pacientes a diferentes pautas de tratamiento (respuesta a la terapia tópica o sistémica), hospitalización y colectomía.²⁴

Adicionalmente, el riesgo de Cáncer colorrectal (CCR) refuerza y valida esta subclasificación. Numerosos estudios muestran una asociación de marcadores serológicos y genéticos específicos predominantemente con CUCI extensa, por lo que este subconjunto es de particular importancia en el estudio de su fisiopatología.²⁴

Tabla 6. Clasificación de Montreal de Extensión de la Colitis Ulcerativa (CUCI).		
Extensión	Anatomía	
E1	Proctitis Ulcerativa	Afectación limitada al recto (la extensión proximal de la inflamación es distal a la unión rectosigmoidea)
E2	CUCI izquierda (distal)	Afectación limitada a un segmento de colon distal al ángulo esplénico.
E3	CUCI extenso o pancolitis	Afectación se extiende proximal al ángulo esplénico

Adaptado de Satsangi J et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. Gut 2006;55:749-753

El principal inconveniente de este sistema de clasificación, ampliamente identificado, se basa en la inestabilidad de la extensión de la enfermedad a través del tiempo, reforzando la naturaleza dinámica de la EII.³⁰

Tanto la progresión como la regresión de la extensión de la enfermedad con el tiempo, han sido bien identificadas y aceptadas. En el caso de la proctitis, el riesgo de extensión proximal se estima que es de aproximadamente 41-54% a los 10 años.³⁰ La progresión de la colitis izquierda puede ser aún mayor.³⁰

Así mismo, se debe tomar en cuenta la posibilidad contraria en donde se puede observar una regresión de la extensión de la enfermedad, con una tasa que puede alcanzar hasta el 71% después de 10 años.³⁰ A la luz de lo anterior, la Clasificación de Montreal propone tomar la extensión máxima de inflamación como parámetro.²⁴

3.3 Clasificación según el grado de actividad

La forma de evaluar la actividad inflamatoria ha sido uno de los principales retos en pacientes con EII. Esta evaluación se ha basado tradicionalmente en los síntomas clínicos. Sin embargo, con el creciente número de herramientas objetivas disponibles para dicha evaluación, tales como marcadores inflamatorios séricos y la calprotectina fecal, la

utilización de los síntomas por sí solos pueden no ser la mejor conducta a seguir para establecer el grado de actividad en estos pacientes, en donde se puede pasar por alto inflamación que no es clínicamente evidente.³¹

Una inadecuada evaluación del grado de actividad puede conducir a tratamientos con inmunosupresores de manera inapropiada, con una baja probabilidad de mejoría de los síntomas y a exposición de riesgos innecesarios.³¹ Por lo tanto, existe una clara necesidad de realizar evaluaciones objetivas de rutina de los pacientes con EII, tanto en el diagnóstico como durante el seguimiento.³¹

La evaluación endoscópica ha sido el estándar de oro para establecer el grado de actividad de la enfermedad. Sin embargo, su costo e invasividad, ha hecho necesaria la implementación de otros parámetros de medición como la velocidad de eritrosedimentación (VES), la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal, los cuales facilitan y proporcionan de manera precisa, una forma de establecer el grado de actividad que ayude a establecer un adecuado tratamiento y seguimiento de estos pacientes.³¹

Hay tres puntos principales que son relevantes en la evaluación de la severidad de la enfermedad (tabla 7):³²

1. Impacto de la enfermedad en el paciente: síntomas clínicos, resultados reportados por los pacientes, calidad de vida y discapacidad.
2. Características de la inflamación: extensión, localización y severidad en un momento determinado.
3. Curso de la enfermedad, incluyendo daño estructural.

Estas medidas no son mutuamente excluyentes y las correlaciones e interacciones entre ellas no son necesariamente proporcionales.³²

Tabla 7. Criterios Propuestos para Clasificar la Severidad en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.	
Impacto de la enfermedad en el paciente	
Síntomas clínicos Calidad de vida Fatiga Discapacidad	
Características de la inflamación	
Proteína C reactiva Lesiones de la mucosa Afectación Gastrointestinal Superior Extensión de la enfermedad	
Curso de la Enfermedad	
Daño Estructural Resección Intestinal Enfermedad Perianal Número de exacerbaciones Manifestaciones extraintestinales	
Adaptado de Peyrin-Biroulet L et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> 2016;14:348–354	

3.3.1 Clasificación de actividad en Enfermedad de Crohn:

Antes de 1979, se realizaron algunos ensayos clínicos controlados que evaluaron diferentes tratamientos para la EC. Estos estudios fueron relativamente pequeños y ninguno utilizó instrumentos rigurosamente desarrollados ni validados para medir la actividad de la enfermedad.³³⁻³⁴

Posterior a este periodo y durante los últimos 25 años, la experiencia en estudios clínicos diseñados para EC y la mejor comprensión de la historia natural de la enfermedad han permitido la creación de instrumentos que permiten valorar el grado de actividad.³⁴

En 1975, el Grupo Nacional Cooperativo de Estudio de la Enfermedad de Crohn (NCCDS, por sus siglas en inglés), elaboró un índice de medición del grado de actividad de la EC, a partir de 18 variables predictoras, y mediante una ecuación de regresión múltiple, numéricamente simplificada en 8 variables, el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI, por sus siglas en inglés), el cual continúa siendo el instrumento más comúnmente utilizado en este subtipo de la EII.³³

Las 8 variables del CAI incluyen: el número de deposiciones líquidas, dolor abdominal, bienestar general, manifestaciones extraintestinales, la necesidad de drogas antidiarreicas, la presencia de masas abdominales, hematocrito y peso corporal. (Tabla 8).³³

Tabla 8. Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CAI).			
Variable	Descripción de la variable	Multiplicador	Total
1	Número de deposiciones líquidas o blandas al día	x2	
2	Dolor Abdominal, sum de 7 días (0=ausente, 1=leve, 2=moderado, 3=severo)	x5	
3	Bienestar general sum de 7 días: 0=bien, 1=regular, 2=mal, 3=muy mal, 4=terrible	x7	
4	Número de complicaciones (artritis o artralgias, iritis o uveítis, eritema nodoso o pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa, fisura o fistula o absceso anal, otra fistula, fiebre >37,8 °C)	x20	
5	Uso de difenoxilato o loperamida: 0=no, 1=si	x30	
6	Masa Abdominal: 0=no, 2=cuestionable, 5=definitiva	x10	
7	Hematocrito: hombre=47-Hto, Mujer=42-Hto	x6	
8	Peso Corporal (1-peso/peso ideal) x 100	x1	

Adaptado de Best WR , Becketl JM et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3):439-444

Las puntuaciones van de 0 a aproximadamente 600. Los valores de 150 y menores están asociados con la enfermedad en remisión; valores superiores a este valor indican enfermedad activa y los valores por encima de 450 se ven en enfermedad severa.³³

Recientemente, se ha reevaluado la ecuación y variables utilizadas por la NCCDS y se ha determinado que existe poca diferencia con respecto a la ecuación original, por lo que se recomienda la utilización de la misma.³⁵

Entre las desventajas de este índice de medición, se recalca la variabilidad sustancial existente entre diferentes observadores al valorar los mismos casos y calcular la fórmula.³⁶ Sin embargo, estas diferencias se reducen significativamente después de analizar y fortalecer los conocimientos sobre la terminología.³⁶ Además, una parte sustancial de la puntuación total se deriva de las variables "bienestar general" e "intensidad del dolor abdominal", elementos que son relativamente subjetivos y reflejan la percepción de los pacientes de su enfermedad.³⁶

El índice de Harvey–Bradshaw, una modificación del CAI, solo requiere los datos de un día (a diferencia de los 7 días que requiere el CAI) y omite el peso corporal, el nivel

del hematocrito y el uso de medicación antidiarreica. La correlación entre ambos índices permitió el desarrollo de niveles de actividad de la enfermedad (no validado).³⁷

Los pacientes cuya manifestación principal es la presencia de fístulas enterocutáneas, a menudo tienen puntuaciones relativamente bajas de CDAI, presumiblemente debido a que la presencia de una fístula sólo contribuye activamente a 20 puntos en el índice.²⁰ Por lo tanto, el CDAI no es un instrumento adecuado para la evaluación de la actividad de fístulas enterocutáneas perianales o abdominales.³⁴

En 1995, Irvine describe un instrumento para medir la gravedad de la EC perianal llamado el Índice de Actividad de la Enfermedad perianal (PDAI por sus siglas en inglés) y su validación en pacientes sometidos a tratamiento con metronidazol.³⁸ El PDAI incorpora 5 elementos: secreción, dolor, restricción de la actividad sexual, tipo de enfermedad perianal y el grado de induración. Cada categoría se clasifica en una escala de 5 puntos, que van desde la ausencia de síntomas (puntuación de 0) a síntomas graves (puntuación de 4). A mayor puntaje, mayor severidad de la enfermedad.³⁸

3.3.2 Clasificación de actividad en CUCI:

La gran dificultad para evaluar la gravedad y actividad inflamatoria en CUCI, deriva principalmente a su gran heterogeneidad y al hecho de ser una patología que cursa con periodos de actividad y de remisión. Lo anterior ha llevado al desarrollo de diferentes índices de actividad que, basándose en variables concretas y objetivas, permiten establecer la gravedad de la exacerbación y evaluar la eficacia de los tratamientos. Los más utilizados, tanto en la práctica clínica como en los estudios controlados, incluyen el índice de Truelove-Witts y el índice de actividad de la Clínica Mayo.³⁹

La AGA y la Organización Europea de Crohn y CUCI (ECCO por sus siglas en inglés), entre otros, han clasificado el grado de actividad de la enfermedad en leve, moderado y severo. Esta clasificación recae principalmente en síntomas y signos como lo son: frecuencia de las deposiciones, presencia de sangre en las heces, taquicardia, anemia, fiebre y aumento de la VES, sin considerar otros aspectos de severidad.³²

A pesar de que la mayoría de los índices desarrollados posteriormente no han logrado desplazar al de Truelove-Witts, éste presenta una serie de problemas o deficiencias. En primer lugar, no es capaz de reflejar con exactitud la gravedad y, de modo inexacto, pacientes con gran repercusión clínica son clasificados como moderados. En segundo lugar, presenta una tendencia a sobrevalorar algunos brotes distales que, sin tener una grave repercusión general, suelen presentar un elevado número de deposiciones, la mayoría sanguinolentas (tabla 9).⁴⁰

Tabla 9. Índice de Actividad de la Colitis Ulcerativa, adaptado de Truelove-Witts.			
Variable	Leve	Moderado	Severo
Deposiciones Sanguinolentas / día	< 4	4 o más si	≥ 6 y
Pulso	< 90 lpm	≤ 90 lpm	> 90 lpm o
Temperatura	< 37,5 °C	≤ 37,8 °C	> 37,8 °C
Hemoglobina	> 11,5 g/dl	≥ 10,5 g/dl	< 10,5 g/dl
VES o PCR	< 20 mm/h normal	≤ 30 mm/h ≤ 30 mg/L	> 30 mm/h o >30 mg/L
Adaptado de Dignass A, Eliakim R et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis (2012) 6, 965–990			

El Índice de Mayo es el mejor instrumento conocido para determinar el grado de actividad en CUCI (tabla 10). Este instrumento compuesto se califica en una escala de 0 a 12 e incluye: frecuencia de deposiciones, sangrado rectal, la evaluación global del médico y una evaluación endoscópica.⁴¹⁻⁴²

Las evaluaciones endoscópicas han demostrado ser una estrategia factible y más beneficiosa que la evaluación clínica para guiar la optimización del tratamiento en pacientes con CUCI. La evidencia de curación de la mucosa ha demostrado ser un predictor de reducción del riesgo de recaída, hospitalizaciones, aparición de cáncer colorrectal y de colectomía.⁴³

Tabla 10. Índice o Score de Mayo.				
Variable	0	1	2	3
Frecuencia Depositiones	normal	1-2/día > normal	3-4 /día > normal	5/día > normal
Sangrado Rectal	ausente	estrías	evidente	abundante
Mucosa	normal	Leve friabilidad	Friabilidad moderada	Sangrado Espontáneo
Evaluación Médica Global	normal	leve	Moderado	Severo

Adaptado de Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660–1666.

Los primeros índices endoscópicos fueron desarrollados para evaluar la severidad pero no la extensión de la actividad endoscópica en CUCI. Entre estos se encuentra el índice de Baron, el índice de Powell-Tuck, el índice endoscópico de Mayo (MES por sus siglas en inglés), el índice de Sutherland y el índice de Rachmilewitz, la mayoría de los cuales comparten variables endoscópicas similares y por lo general no han sido validados.⁴¹

El MES (escala de 4 puntos) fue desarrollado en 1987 por Schroeder et al. En parte debido a su simplicidad, este índice de actividad endoscópica se usa más comúnmente en ensayos clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento con respecto a la mejoría endoscópica. (tabla 11).⁴¹

Tabla 11. Índice Endoscópico de Mayo.	
Grado	Descripción
0	normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve: eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve
2	Enfermedad Moderada: eritema marcado, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones
3	Enfermedad severa: sangrado espontáneo y ulceraciones.

Adaptado de Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625–162

Recientemente, el Índice de Severidad Endoscópico de Colitis Ulcerativa (escala de 9 puntos) ha sido desarrollado a partir de 10 parámetros endoscópicos. Este índice valora el patrón vascular, sangrado y erosiones/ulceraciones en diferentes grados de severidad con definiciones precisas, pero al igual que las escalas previamente mencionadas, se basa en la evaluación macroscópica del segmento colónico más severamente afectado y no de la totalidad de la extensión de colon inflamado.⁴⁴

El único índice endoscópico que toma en cuenta todos los segmentos del colon afectados es el Índice de Severidad Colonoscópico de la Colitis Ulcerativa, el cual fue desarrollado en 2013 por Samuel et al.⁴⁵ El mismo se calcula a partir de una fórmula que incluye cuatro variables diferentes (granularidad, patrón vascular, ulceración y friabilidad), cada una de ellas evaluadas en los cinco segmentos (recto, sigmoides, descendente, trasverso y ascendente) y se ha validado a través de una metodología rigurosa, con adecuada concordancia interobservador. Sin embargo, su viabilidad y simplicidad debe ser demostrado en la práctica clínica. Además, no se correlacionó con la actividad histológica (tabla 12).⁴⁵

Tabla 12. Índice de Severidad Colonoscópica en CUCI.		
Lesión	Puntaje	Descripción
Patrón Vascular	0	Normal
	1	Pérdida parcial
	2	Pérdida completa
Granularidad	0	Liso, brillante
	1	Fina
	2	Gruesa
Ulceración	0	Normal
	1	Erosiones / Ulceraciones puntiformes
	2	Úlceras superficiales con mucopus
	3	Úlceras profundas
Sangrado / Friabilidad	4	Úlceras difusas con afección >30%
	0	Ausente
	1	friable con contacto leve
	2	espontáneo
Evaluación Segmentaria de la Actividad Endoscópica	0	Normal / remisión: patrón vascular visible sin sangrado, erosiones, úlceras o friabilidad .
	1	Leve: eritema, disminución o pérdida del patrón vascular, granularidad fina, sin friabilidad o sangrado espontáneo.
	2	Moderado: friabilidad con sangrado al contacto suave, granularidad gruesa, erosiones, ulceraciones puntiforme.
	3	Severo: sangrado espontáneo o úlceras profundas

Adaptado de: Samuel S, Bruining DH et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11(1):49-54.

Capítulo 4: Utilización de Tratamientos Ahorradores de Esteroides (inmunomoduladores y biológicos) en EII

Los corticoesteroides han sido, durante mucho tiempo, uno de los pilares de la terapia médica para los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal,⁴⁶ siendo efectivos en la inducción de remisión tanto en CUCI como en EC. Sin embargo, los mismos no han mostrado utilidad como tratamiento crónico de mantenimiento.⁴⁷

Por otra parte, su pobre perfil de seguridad y tolerabilidad hace que las estrategias para evitar su uso prolongado sea una verdadera prioridad. A pesar de lo anterior, una proporción significativa de pacientes tratados con corticoesteroides persisten con cursos extendidos de los mismos.³¹

Las personas con EII que utilizan corticoesteroides, particularmente a dosis altas o durante largos períodos de tiempo, tienen un riesgo elevado de presentar numerosos efectos secundarios y complicaciones, que van desde el aumento de peso y desarrollo de acné, hasta consecuencias más graves, incluida la intolerancia a la glucosa, aumento de la pérdida mineral ósea y fracturas, desarrollo de cataratas, y la aceleración de la aterosclerosis.⁴⁶ Es por esta razón, que uno de los objetivos primordiales debe ser utilizar siempre la menor dosis necesaria para conseguir remisión e implementar el uso de otros tipos de medicamentos, como los aminosalicilatos, tiopurinas y agentes biológicos para el mantenimiento de la misma.⁴⁶

El uso de inmunomoduladores se ve afectado por un retraso en su inicio de acción y por los efectos secundarios que incluyen mielosupresión, hepatotoxicidad y pancreatitis, entre otros. Debido a que tanto los corticoesteroides como los inmunomoduladores tienen amplios efectos sobre el sistema inmune, los pacientes tratados con una combinación de estos fármacos pueden tener mayor riesgo de infecciones graves o fatales.⁴⁸

Targownik et al, determinaron que el uso de esteroides ha sido notablemente consistente durante los últimos 20 años, a una tasa aproximada de 3-5% por año, en un estudio poblacional en Manitoba.⁴⁶ Este estudio ha proporcionado la evaluación más reciente

del uso de corticoesteroides dentro de la era de la terapia biológica.⁴⁶

A los 10 años del diagnóstico de la enfermedad, casi dos terceras partes de los individuos con EII han estado expuestos a los corticoesteroides.⁴⁶ El uso de dosis elevadas de esteroides, definida como el consumo de al menos 3000 mg/ año de prednisona o su equivalente, fue de 21% de los pacientes dentro de los primeros 5 años después del diagnóstico. En este grupo de pacientes, el inicio de tratamiento inmunomodulador dentro del primer año, disminuyó el uso de corticoesteroides en los 2 años siguientes. Sin embargo, no hubo diferencia en la dosis acumulada de esteroides en el grupo de pacientes con inmunomoduladores o sin los mismos, al cabo de los 5 años después del diagnóstico inicial.⁴⁶

En pacientes con EII activa dependiente de esteroides (CUCI o EC), con requerimientos de al menos 10 mg de prednisona (o equivalente) por al menos 16 sem o más, se debe iniciar 6-mercaptopurina (1 a 1.5 mg/kg/día), azatioprina (2 a 2.5 mg/kg/día si existe un adecuado metabolismo por parte de la TPMT), metotrexate 25 mg subcutáneos semanalmente o terapia biológica a dosis apropiada,¹ en un esfuerzo de suspender o al menos disminuir el uso de esteroides.⁴⁹

Aquellos pacientes con EC o CUCI que experimentan una exacerbación grave de su enfermedad, requiriendo tratamiento o retratamiento esteroideal en el transcurso de un año, deben ser considerados para el inicio del tratamiento inmunomodulador.⁴⁹

Una revisión retrospectiva de los pacientes con EII remitidos a un centro terciario en los Estados Unidos, encontró que más del 75% de los pacientes habían estado en tratamiento con esteroides durante más de 3 meses, incluyendo aquéllos con enfermedad "leve", sin haberse considerado el inicio de tratamientos inmunomoduladores en al menos el 60% de los mismos.⁴

En un estudio de tendencias en el tratamiento a través del tiempo, en 16 centros médicos entre los años 1998 y 2005, hubo un aumento del 27% en el uso prolongado de corticoesteroides (definido como >120 d) en los pacientes con CUCI.⁵⁰ Diferencias significativas en el uso de agentes ahorradores de esteroides se observó entre los centros estudiados.⁵⁰

Lo anterior también fue demostrado en un estudio realizado en 10 centros pediátricos norteamericanos, en donde el uso de inmunomoduladores como agentes ahorradores de esteroides varió significativamente, con rangos desde 30% hasta 95% de los pacientes incluidos en el mismo.⁵¹

La herramienta TREAT (Therapy, Resource, Evaluation, and Assessment Tool) es un registro prospectivo, observacional, multicéntrico y a largo plazo, de pacientes norteamericanos con EC.⁴⁸ El mismo fue iniciado en 1999 para evaluar los resultados de seguridad clínica de varios regímenes de tratamiento. Después del ajuste de algunos factores de confusión, incluidos la severidad de la enfermedad y el uso de otros medicamentos, el riesgo de infecciones severas o de muerte con el uso de infliximab fue similar al observado con el uso de otros inmunomoduladores convencionales, y no fue superior a la incidencia general de infecciones severas en todos los pacientes con EC.⁴⁸

Por el contrario, el uso de prednisona fue un factor de riesgo independiente tanto para infección grave como de mortalidad.⁴⁸ Del mismo modo, el uso de analgésicos narcóticos también se asoció con un aumento significativo del riesgo de infección grave.⁴⁸

Contrario a lo esperado y a pesar del uso más frecuente de inmunomoduladores y terapia biológica, no se ha visto una disminución en la necesidad de corticoides, con apenas una pequeña disminución en su uso intensivo en pacientes recientemente diagnosticados y con ningún cambio en la dosis acumulada en los primeros 5 años de enfermedad.⁴⁶⁻⁵⁰ Es por esto que se requiere mayor investigación y el desarrollo de estrategias para optimizar el uso de agentes ahorradores de corticoesteroides en la práctica clínica general.⁴⁶

Capítulo 5: Evaluación de la Pérdida Mineral Ósea en EII

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es una complicación claramente establecida en pacientes con EII.⁵²

La desmineralización ósea y la osteoporosis en pacientes con EII, se reportó por primera vez hace aproximadamente 35 años.⁵³ Durante los últimos 20 años, la amplia disponibilidad de sistemas de medición de densidad ósea ha traído consigo un aumento importante en el número de publicaciones relacionadas con este tema, los cuales generalmente reportan una alta prevalencia de osteopenia.⁵³

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la osteoporosis como “una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad y susceptibilidad a fracturas”.⁵⁴

El gold standard para la medición de la DMO es la absorciometría dual de rayos X (DXA por sus siglas en inglés). Los valores de DMO son expresados en relación a la media en adultos jóvenes (T-score) o a controles emparejados por edad (Z-score). Las mediciones se obtienen generalmente en el cuello femoral y la columna vertebral lumbar.⁵³

Según la OMS, osteopenia es definida como un valor de T-score < -1 pero $> -2,5$ (desviaciones estándar) y la osteoporosis como un T-score $< -2,5$.⁵⁴ Estos rangos se derivan de mujeres caucásicas posmenopáusicas. Por lo tanto, se debe tener cuidado al extrapolar estos datos a otros grupos de estudio.⁵⁵

La utilización del Z-score para definir osteoporosis en EII (Z-score of < -2) pareciera más lógica en la práctica clínica, porque la mayoría de los pacientes son diagnosticados con EII antes de alcanzar el pico de masa ósea con el cual se calcula el T-score.⁵³

La osteoporosis es tan frecuente en pacientes con EC como con CUCI.⁵³ En estudios transversales de pacientes con EII, la prevalencia de la osteoporosis oscila entre 18 a 42 %, pero en pacientes de reciente diagnóstico la prevalencia es mucho menor (de 0 a 5%).⁵³

La prevalencia de osteopenia oscila entre 22 a 77 %.⁵⁶ En algunos estudios, una disminución de la DMO es más común en pacientes con EC que en aquellos con CUCI. Sin embargo, esto no ha sido corroborado en otros ensayos.⁵⁶

5.1 Fisiopatología de la osteoporosis en EII

El hueso es un tejido vivo que sufre remodelación constante por parte de las células formadoras de hueso (osteoblastos) y las células de resorción ósea (osteoclastos). Los desbalances en la formación y resorción ósea da como resultado la presencia de osteoporosis. Además de la EII, otros trastornos gastrointestinales se han asociado con esta patología, incluyendo la enfermedad celiaca y la hepatopatía crónica.⁵⁶

En el caso de la EII, la etiología de la osteoporosis es multifactorial e incluye elementos de riesgo tales como: edad, uso de esteroides, malnutrición, malabsorción de calcio y vitamina D, inmovilización y el estado inflamatorio subyacente propio de la patología intestinal (tabla 13).⁵⁶

Tabla 13. Factores de Riesgo para Osteoporosis en EII.	
Mayor Edad (> 50 años)	Malabsorción de Vitamina D, Calcio y Vitamina K
Uso Esteroides	Inmovilización
Malnutrición	Antecedentes de fracturas por fragilidad
Fumado	Estados de inflamación crónicos
Bajo índice de masa corporal	Hipogonadismo
Adaptado de Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. Am J Med 2009; 122:599.	

5.2 Riesgo de Fractura en EII

Las fracturas son la complicación más importante de la pérdida de masa ósea.⁵² Sin embargo, la estimación del riesgo de fractura en la EII es difícil, debido a que se deben considerar numerosos factores de riesgo.⁵²

En el estudio más grande realizado (6027 pacientes con EII), la tasa de fracturas en general fue más alta que la de los controles (RR 1.4, IC 95% 1,3-1,6).⁵⁷ El aumento del riesgo se produjo principalmente en pacientes mayores (> 60 años). No hubo diferencias entre CUCI y EC.⁵⁷

Un estudio poblacional canadiense, mostró una incidencia de fracturas entre los pacientes con EII que fue mayor que en la población general en alrededor de 40% (RR: 1.41, IC 95%: 1,27-1,56).⁵⁸ En EC, el riesgo relativo de fracturas de cadera y columna fue de 1.47 (IC 95%: 1.3 - 2.10) y 1.54 (IC 95%: 01.04 -02.03), respectivamente y en CUCI fue de 1.69 (IC 95%: 1.26- 2.28) y 1.9 (IC 95% : 1,36 - 2,65), respectivamente.⁵⁸

En otro estudio estadounidense, realizado en el condado de Olmsted, el RR para una fractura osteoporótica fue tan alta como 1,4 (IC 95%: 0,7 a 2,7) en los pacientes con EC en comparación con los controles. El riesgo de fractura de columna demostró ser incluso más alta, con un RR de 2.2 (IC 95%: 0,9 a 5,5).⁵⁹

Estos estudios anteriormente mencionados, muestran que los pacientes con EII están expuestos a un mayor riesgo de fractura con respecto a poblaciones control y que este riesgo se incrementa principalmente en pacientes de edad avanzada.⁵²

En el caso de las fracturas vertebrales, es frecuente que cursen de manera asintomática. Las mismas ocurren espontáneamente o posterior a traumas leves como toser, agacharse o levantarse.⁵² Es por esta razón que su incidencia podría estar subestimada en la población en general, en donde se estima que solamente un tercio de las mismas están diagnosticadas.⁵² Además, se estima que no hay diferencia en la incidencia de fracturas en relación con la DMO de los pacientes, pero en el caso de las mujeres si correlaciona con la edad (no así en hombres).⁵²

Una variable frecuentemente citada como importante en la EC, es la relación entre la osteomalacia y la reducción de la ingesta o absorción de vitamina D. Lo anterior proviene principalmente de literatura de la década de los ochenta, que abordan de manera específica la DMO en un grupo seleccionado de pacientes con EC con vitamina D sérica disminuida. Sin embargo, un estudio más reciente mostró que la absorción de la vitamina D en pacientes con EC es normal, contrario a lo documentado previamente.⁶⁰

Por otro lado, la relativa desnutrición y el bajo peso corporal pueden no haber recibido suficiente atención como factores de riesgo.⁵³

5.3 Principales factores de riesgo para desarrollo de osteoporosis en EII

5.3.1 Corticoesteroides

De particular importancia en trastornos gastrointestinales inflamatorios y en trasplante de hígado, los corticoesteroides tienen múltiples efectos adversos sobre el metabolismo óseo.⁵³ Estos han mostrado alterar la función osteoblástica, reducen la absorción de calcio intestinal, aumentan la excreción de calcio renal, inducen a hiperparatiroidismo secundario, estimula la función de los osteoclastos vía la producción de interleucina -1 (IL-1) y posiblemente precipitan el hipogonadismo.⁵³

En conjunto, estos mecanismos resultan en una disminución del patrón de rotación ósea con una reducción de su tasa de formación y del grosor trabecular que se correlaciona con la dosis y duración del tratamiento esteroideal.⁵³

Algunos datos sugieren que dosis bajas de esteroides (por ejemplo, prednisona 10 mg/día) tiene sólo un pequeño efecto sobre la densidad ósea y la tasa de fracturas vertebrales, posiblemente debido a la supresión concomitante del estado inflamatorio adyacente propio de la EII.⁶¹ Además, de manera interesante, algunos estudios muestran una disminución en el riesgo de fractura hasta el basal, después de interrumpir el tratamiento con glucocorticoides.⁵⁶

5.3.2 Inflamación crónica

Hay una gran cantidad de información sobre el rol de la inflamación presente en la EC y CUCI, en el desarrollo de la osteoporosis. El estado inflamatorio crónico conduce a una mayor producción intestinal de citoquinas (por ejemplo, IL-1 y 6 y factor de necrosis tumoral) que estimulan la resorción ósea.⁵³ Soportando esta hipótesis, se ha evidenciado que pacientes con EC en tratamiento con infliximab mejoran la DMO, lo que implica a este mediador inflamatorio en la fisiopatología de la pérdida ósea.⁵⁶⁻⁶²

Así mismo, cambios en la relación RANKL (Receptor Activador de Ligando NF-Kappa B) /OPG (osteoprotegerina), también puede contribuir a la pérdida de densidad ósea en pacientes con EII.⁶³ RANKL es expresado por células de la línea de los osteoblastos. Este interactúa con un receptor en los precursores de los osteoclastos llamado RANK. La interacción RANKL/RANK, resulta en una activación de las células en la línea de los osteoclastos, para así poder comenzar el proceso de osteoclastogénesis y de resorción ósea. Sin embargo, RANKL también puede unirse a un receptor señuelo soluble llamado osteoprotegerina (OPG), la cual bloquea la interacción de RANKL y RANK, previniendo la activación de osteoclastos y por ende la resorción ósea.⁶³

Moschen et al, determinaron que en pacientes con EII el nivel plasmático de OPG y RANKL estaba elevado y correlacionó con la DMO. Sin embargo, nuevos estudios son necesarios para evaluar el rol del sistema RANKL/RANK/OPG en esta patología.⁶³

5.3.3 Factores nutricionales

Deficiencias nutricionales relacionadas a la EII han sido implicadas como parte de los mecanismos patogénicos que resultan en una baja DMO. La deficiencia de calcio (como resultado de una ingesta baja o malabsorción intestinal) ha sido reportada en EC.⁵⁶

En el caso de la vitamina D, está disponible en dos formas: vitamina D3 (colecalciferol), la cual es producida en la piel por exposición a la luz solar u obtenida de fuente animal y la vitamina D2 (ergocalciferol) la cual es obtenida de las plantas. La vitamina D es metabolizada en el hígado a 25-hidroxivitamina D [25-(OH) D], la cual circula en el

plasma y es almacenada en el tejido graso y muscular. Los metabolitos de vitamina D se transportan unidos a la albúmina y ejercen su efecto incrementando los niveles de fosfato y calcio séricos y a la vez promoviendo la mineralización ósea.⁵⁵

La deficiencia de vitamina D se ha reportado con mayor frecuencia en pacientes con CUCI y EC en comparación con sujetos control.⁵⁶ Varias razones se han sugerido para explicar este déficit, incluyendo una reducción de la absorción intestinal de vitamina D como consecuencia de la ileopatía, una circulación enterohepática interrumpida de esta vitamina, insuficiencia renal, la reducción en la ingesta alimentaria y reducción de la exposición a la luz solar.⁶⁴

La deficiencia de vitamina K también podría estar involucrado en la osteopenia en pacientes con EII. Los pacientes con EC de larga data, en remisión y que no recibieron esteroides o solamente a dosis muy bajas, tienen concentraciones séricas de vitamina K disminuidas y aumento de las concentraciones de osteocalcina, un índice bioquímico del estado de esta vitamina que también predice el riesgo de fractura de cadera.⁵⁶

Las razones para el déficit de vitamina K en este grupo de pacientes no están claros. Algunos pacientes pueden cursar con malabsorción de esta vitamina liposoluble.⁵⁶ Sin embargo, también existe la posibilidad de que las diferencias en la vitamina K en pacientes con CUCI (así como pacientes con EC predominantemente colónica) pueden surgir de la alteración de la flora bacteriana con disminución de la producción de esta vitamina.⁵⁶

5.3.4 Fumado

El fumado ha sido reconocido como un factor de riesgo para la pérdida mineral ósea y fracturas.⁵⁵ Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar las diferencias en la DMO entre fumadores y no fumadores. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la osteoporosis en los fumadores de cigarrillos no han sido completamente elucidados.⁵⁵

El fumar parece estar relacionado con una deficiencia de vitamina D, y una posible explicación es que el tabaquismo altera el metabolismo hepático de la misma, induciendo la

25-hidroxilasa hepática, lo que disminuye los niveles de 25-hidroxivitamina D.⁶⁵ También hay evidencia de alteración de la absorción gastrointestinal de calcio. Los fumadores llevan un estilo de vida poco saludable que incluye niveles bajos de calcio y vitamina D, falta de ejercicio y mayor ingesta de alcohol, lo que afecta la salud ósea.⁶⁵

Silvennoinen et al, evaluaron el efecto del fumado en la DMO de 152 pacientes con EII (67 CUCI, 78 EC, 7 colitis indeterminada) y 73 controles, encontrando que mujeres fumadoras con EII o con historia previa de consumo, mostraron Z-scores vertebrales y femorales más bajos en comparación con las no fumadoras.⁶⁶

El tabaquismo también se asocia con recaídas y actividad de la enfermedad (especialmente en EC) y la necesidad de esteroides, que también interfieren negativamente con el metabolismo óseo, tal y como se discutió previamente.⁵⁵⁻⁶⁶ La suspensión del hábito de fumar se puede asociar con exacerbaciones en pacientes con CUCI. Sin embargo, dejar de fumar debe fomentarse en todos los pacientes con EII, ya que reduce otras complicaciones, tales como las enfermedades cardiovasculares, cáncer de pulmón y mejoría en la salud ósea.⁵⁵

5.3.5 Índice de Masa Corporal (IMC)

Un IMC bajo es un factor de riesgo bien documentado para una disminución de la DMO y mayor probabilidad de fractura.⁵⁵ Leslie et al estudiaron 388 pacientes con EII y encontraron que mayor peso, altura e IMC correlacionaron positivamente con la densidad ósea en todos los sitios de medición.⁶⁷ La grasa y los tejidos musculares mostraron una relación positiva con la DMO en este estudio, pero el tejido muscular mostró una correlación mucho más fuerte que el tejido graso, especialmente en la cadera.⁶⁷

La carga mecánica de los músculos que actúan sobre el hueso producen un efecto anabólico, lo que resulta en la osteogénesis.⁵⁵ Muchos pacientes con EII han reducido su masa muscular debido a factores nutricionales, sedentarismo o medicamentos, y estos factores pueden conducir a una masa ósea disminuida, secundaria a la disminución de la estimulación mecánica del esqueleto.⁵⁵

Lee et al, demostró un efecto similar en un estudio cohorte de 61 pacientes con EC. Este estudio encontró que la masa y la fuerza muscular, pero no el tejido graso, correlacionó

significativamente con la DMO, pero la masa muscular fue el único predictor independiente de DMO de cadera después de un análisis de regresión múltiple. Estos autores concluyeron que mantener o aumentar la masa muscular puede afectar positivamente la DMO y prevenir el desarrollo de osteopenia y osteoporosis.⁶⁸

5.4 Tamizaje y estrategia de seguimiento

La determinación de la DMO al momento del diagnóstico no se recomienda en todos los pacientes con EII. Sin embargo, la alteración del metabolismo óseo se puede observar en una proporción considerable de pacientes con EII desde su aparición.⁵²

Las guías actuales de la AGA⁵³ y la Sociedad Británica de Gastroenterología (BSG por sus siglas en inglés)⁶⁹, sugieren determinar el riesgo de disminución de masa ósea y fractura solamente en aquellos pacientes con factores de riesgo.⁵³⁻⁶⁹

Como ya se describió, la edad avanzada es uno de los factores de riesgo más importantes para la presencia de osteoporosis asociada a la EII. Sin embargo, algunos estudios mostraron la presencia de una menor DMO, a una edad más temprana en este grupo de pacientes.⁵²

La duración de la EII tiene un impacto importante sobre el metabolismo óseo por varias razones, incluyendo la gravedad de la enfermedad y el tratamiento farmacológico asociado.⁵² Se ha demostrado que la dosis acumulativa de esteroides se asocia con una disminución de la DMO.⁵²

Las guías británicas han recomendado realizar una DXA en todos los pacientes que tomaron 7,5 mg o más de prednisolona al día durante 6 meses o más y sugiere tratamiento médico con bifosfonatos si el T-score es $<-1,5$.⁶⁹ La necesidad de esteroides es a menudo impredecible y la pérdida ósea asociada con esteroides puede ocurrir tempranamente, por lo que se recomienda tamizar los pacientes <65 años, cuando se utilice este tratamiento.⁶⁹

Así mismo, las guías de la AGA recomiendan realizar una DXA en pacientes con EII con uno más de los siguientes factores de riesgo: historia de fracturas vertebrales, postmenopáusicas, hombres > 50 años, terapia crónica con esteroides (>3 meses) o hipogonadismo.⁵³

Capítulo 6: Programa de Vacunación en EII

La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad mediada inmunológicamente que a menudo requiere el uso de terapias inmunosupresoras como parte de su tratamiento.⁷⁰

La instauración de terapias inmunosupresoras y biológicas también repercute en el esquema de vacunación permitido para estos pacientes y tienen un importante impacto en la respuesta inmunológica de estos individuos a las inmunizaciones, con algunos estudios que demuestran una menor tasa de respuesta una vez iniciados estos agentes.⁷¹

Muchos estudios muestran una baja tasa de seroprotección y adherencia a los programas de vacunación en pacientes con EII.⁷² Tomando en consideración que en algún momento de la progresión de la enfermedad, 80% de los pacientes requerirán tratamiento con corticoesteroides, 40% con tiopurinas y alrededor de 20% con fármacos biológicos, es importante tener en cuenta el número de pacientes que van a estar en riesgo de sufrir infecciones debidas exclusivamente a la medicación que reciben.⁷³

Ha existido un debate desde hace mucho tiempo sobre la capacidad de los pacientes inmunosupresos para desarrollar una adecuada respuesta inmunológica (anticuerpos) a las vacunas. Actualmente el conocimiento disponible ha llevado al consenso general de que los pacientes con EII incluidos aquellos con terapia inmunosupresora es probable que respondan adecuadamente a la aplicación de las mismas.⁷⁰

Basados en informes de expertos en pacientes con EII, se define como inmunosupresión aquellos pacientes que cumplan alguno de los siguientes criterios:⁷⁴

- Tratamiento con glucocorticoides (prednisona > 20 mg/día o equivalente, 2 mg/kg/día si < 10 kg, por una duración de 2 sem o más y hasta 3 meses posterior a discontinuarlos).
- Tratamiento actual con 6-MP/azatioprina o metotrexate y hasta 3 meses posterior a

su suspensión.

- Tratamiento con infliximab o dentro de los 3 meses posteriores a su discontinuación.
- Desnutrición proteico-calórica significativa.

Además, pacientes con cualquier condición de inmunosupresión asociada como hiposplenía, asplenia, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), etc., deben considerarse en este grupo.⁷²

Varios estudios han informado sobre las deficiencias de conocimiento aparente entre los gastroenterólogos sobre este tema y muestran que un número significativo de pacientes siguen estando inadecuadamente inmunizados.⁷⁵

Yeung et al, evaluaron las actitudes, conocimiento y la práctica de inmunización, en 167 pacientes y 43 gastroenterólogos. Sólo el 14% de los gastroenterólogos encuestados reportaron haber revisado el historial de vacunación de la mayoría de sus pacientes, quienes a su vez sentían que no tenían suficiente información sobre vacunación.⁷⁶

Melmed et al, evaluaron el riesgo de exposición y el esquema de vacunación de pacientes atendidos en una clínica especializada en EII. Mientras que alrededor del 44% de los pacientes tenían al menos un factor de riesgo para la hepatitis B, sólo el 28% había sido vacunado contra la infección.¹⁴ Sólo el 45% de los pacientes de este estudio recordó que recibieron la vacuna contra el tétanos durante los últimos 10 años, solo el 28% reportó vacunación regular contra la influenza y alrededor del 9% informó haber recibido la vacuna contra el neumococo en alguna ocasión.¹⁴

Alrededor del 20% de los gastroenterólogos encuestados en diferentes estudios ha informado que no sabían lo importante que era para sus pacientes con EII que estén al día con esquema de vacunación antes de comenzar tratamiento inmunomodulador o biológico. En resumen, la falta de conciencia de las recomendaciones de vacunación pone a los pacientes con EII en riesgo de infecciones que podrían evitarse fácilmente a través de un programa de inmunización más intensivo.⁷⁵

6.1 Valoración y estudios previo al inicio de la Inmunización

La evaluación de la inmunocompetencia de pacientes con EII es esencial antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor o poner al paciente en un programa de vacunación.⁷² Esta evaluación se debe individualizar en base a la edad, factores de riesgo particulares y esquema de vacunación previamente administrado.⁷²

La historia clínica debe estar dirigida hacia la presencia de antecedentes de infecciones bacterianas (especialmente infecciones del tracto urinario), virales (hepatitis A o B, herpes zoster, herpes simple, VIH y varicela, entre otros), fúngicas y por micobacterias como la tuberculosis (TB). En cuanto a la TB, el estudio debe incluir contactos actuales o previos con esta enfermedad o viajes a zonas endémicas en el pasado, como en un futuro previsible.⁷³ Una cuidadosa evaluación de la presencia de TB latente debe realizarse previo al inicio de tratamiento biológico.⁷²

Los estudios de laboratorio deben incluir: hemograma, PCR, análisis de orina (si hay una historia de infecciones del tracto urinario), serologías virales mencionadas anteriormente y un cultivo de heces. Además, se debe incluir la historia de vacunación del paciente y valorar el núcleo familiar y los riesgos laborales (tales como maestros o trabajadores de la salud).⁷²

6.2 Programa de vacunación

Idealmente, la vacunación debe revisarse y llevarse a cabo al momento del diagnóstico de la enfermedad y/o antes de comenzar cualquier tipo de terapia inmunosupresora. En términos generales, se deben incluir vacunas contra los siguientes patógenos: tétanos, difteria, varicela, virus del papiloma humano (VPH), influenza, neumococo, virus hepatitis A (VHA) y B (VHB), sarampión, paperas y rubéola (tabla 14).⁷² Se recomienda la confirmación de inmunización contra infecciones prevenibles por vacunas de virus vivos atenuados, ya que estas están contraindicadas una vez iniciada la inmunosupresión.⁷²

Tabla 14. Vacunación recomendada en pacientes con EII.

Vacuna	Tipo Vacuna	Frecuencia	Con Terapia Inmunosupresora
Influenza	Virus inactivo trivalente	1 dosis anualmente	recomendada (presentación subcutánea)
Varicela*	Vivo atenuado	2 dosis separadas 4-8 sem	Contraindicada
Sarampión, paperas y rubeola (MMR)*	Vivo atenuado	2 dosis separadas 4 sem	Contraindicada
Herpes Zoster	Vivo atenuado	1 dosis empezando en ≥ 60 años	Contraindicada
Fiebre Amarilla	Vivo atenuado	una dosis (posible refuerzo cada 10 años)	Contraindicada
Tétano, Difteria y Pertussis acelular (Td / Tdap)	Toxoide	Si no previa: 3 dosis (0,6,12) luego 1 dosis cada 10 años	Recomendada según régimen
Virus Papiloma Humano (VPH)	Cuadrivalente	Mujeres hasta los 26 años: 3 dosis (0,2,6 meses)	Recomendada según régimen
Neumococo	23- Valente antígeno capsular purificado	Una dosis cada 5 años	Recomendada según régimen
Meningococo	polisacárido conjugado	2 dosis separadas 8 sem	Pendiente recomendación
Hepatitis A*	virus inactivado	2 dosis separadas 6 meses	Recomendada según régimen (puede combinarse con la de VHB)
Hepatitis B*	Péptido Recombinante	3 dosis (0,1,6 meses)	Recomendada a dosis estándar o doble

*si no se documenta inmunidad previa (se pueden medir títulos de anticuerpos).

Adaptado de Sánchez M et al. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2013 March 7; 19(9): 1354-1358

Para la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados, entre las que se encuentran la de fiebre amarilla, sarampión, las paperas, la rubéola, VVZ y herpes zoster, el paciente no debe estar recibiendo un medicamento inmunomodulador durante al menos 3 meses o esteroides por al menos un mes antes de la vacunación.⁷¹ Si una vacuna de este tipo se debe aplicar en un paciente con EII, la reanudación de un tratamiento inmunomodulador se debe retener por lo menos 3 semanas post-aplicación.⁷¹

6.2.1 Vacuna contra la Influenza

Debido a que la infección de la gripe puede causar una enfermedad grave en individuos inmunocomprometidos, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) recomienda la vacunación antigripal para todos los pacientes inmunosupresos.⁷⁵

De momento, no se tiene conocimiento de que exista un aumento en la predisposición a la infección por influenza en pacientes con EII que no están inmunocomprometidos en comparación con la población general. Sin embargo, tanto la morbilidad como la mortalidad se incrementaron en individuos inmunocomprometidos.⁷⁰

La composición de la vacuna para influenza comprende: el tipo A (subtipos H1N1 y H3N2) y el tipo B. Los estudios han demostrado eficacia mixta de la vacuna en la población inmunodeprimida, sobre todo en pacientes pediátricos con EII, que han demostrado pobres resultados de seroprotección. Sin embargo, los datos más recientes en pacientes adultos con EII han demostrado tasas de seroprotección adecuadas sin exacerbación de la patología intestinal.⁷¹

Las guías de la ECCO recomiendan la vacuna trivalente inactivada de manera anual en todos los pacientes con EII con o sin inmunocompromiso.⁷³

La vacunación anual parece conferir respuesta inmunogénica adecuada contra la cepa A, independientemente del estado de inmunosupresión. Sin embargo, la seroprotección contra la cepa B esta disminuida y se ve aún más afectada debido a la inmunosupresión.⁷⁰

Se ha demostrado que las dos razones más comunes para no recibir la vacuna contra la gripe fueron la falta de conciencia (49%) y el temor a los efectos secundarios por parte de los pacientes (18%).⁷²

Varios estudios han demostrado que la vacuna trivalente con virus inactivado no afecta la actividad inflamatoria intestinal y se recomienda precaución solamente en aquellos pacientes que previamente han tenido reacciones adversas a la vacuna.⁷²

Por otro lado, se ha determinado una variación en la respuesta inmune en pacientes inmunocomprometidos. Lo anterior evaluado en estudios realizados predominantemente en población pediátrica con EII que intentan identificar la eficacia de la vacuna contra la influenza en estos pacientes.⁷⁵

Mamula et al, observaron en un estudio en pacientes pediátricos que estaban recibiendo tratamiento inmunomodulador e infliximab, una respuesta reducida a dos de los antígenos de la vacuna, con títulos de anticuerpos significativamente menor.⁷⁷ Posteriormente, se ha mostrado que la seroconversión después de la aplicación de esta vacuna no se ve reducida por corticoesteroides, metotrexate o biológicos. Sin embargo, la seroconversión no está garantizada con el uso combinado de estos agentes.⁷²

Por el contrario, Lu et al evaluaron las tasas de respuesta a la vacuna contra la gripe en niños con EII e informó respuestas similares entre los pacientes con EII, independientemente de su estado inmunosupresor.⁷⁰

6.2.2 Vacuna contra el Neumococo

El *Streptococcus pneumoniae* es la bacteria más comúnmente responsable de cuadros de neumonía y sepsis. Pacientes con EII también están en mayor riesgo de sepsis invasiva por este patógeno.⁷¹

La vacuna antineumocócica polivalente se recomienda en pacientes inmunocomprometidos e incluso se sugiere la revacunación a los 5 años a partir de la primera vacunación si persiste la inmunosupresión, debido a que al igual que se ha determinado con otras vacunas, la eficacia de esta vacuna se ve disminuida en pacientes en tratamiento inmunomodulador, especialmente en combinación, y por lo tanto, debería ser administrado idealmente antes del inicio de este tipo de tratamientos.⁷²

Hay dos tipos de vacunas contra el neumococo disponibles: vacuna de polisacáridos antineumocócica PPSV23 (nombre comercial Pneumovax) y la vacuna neumocócica conjugada 13 valente, PCV13 (nombre comercial Prevnar). La vacuna PPSV23 es

comúnmente utilizada y recomendada para todos los adultos. Sin embargo, para un subconjunto de adultos, incluyendo los pacientes con EII inmunocomprometidos, se recomienda incluir en su esquema de vacunación, al menos una dosis de PCV13. Siempre que se indica la PCV13, se prefiere que sea administrada antes de la colocación de la PPSV23.⁷⁰

Melmed et al, evaluaron la respuesta a la vacuna neumocócica (PSV-23) en adultos con EII en comparación con controles. Los pacientes tratados con una combinación de biológicos e inmunosupresores presentaron una respuesta alterada a la vacuna neumocócica en comparación con los controles y pacientes que no recibieron este tratamiento.⁷⁸ Lo anterior refuerza la necesidad de someter a inmunización temprana a todo paciente con EII de reciente diagnóstico.⁷⁸

Dotan et al, informaron resultados contradictorios en un estudio reciente en el que se llegó a la conclusión de que los pacientes con EII no tienen una inmunodeficiencia intrínseca y que muestran un aumento significativo en los títulos de anticuerpos para todos los serotipos de neumococo.⁷⁹

6.2.3 Vacuna contra el Virus de Hepatitis B

Estudios previos que comparaban la prevalencia del VHB entre controles sanos y pacientes con EII, mostraron mayor prevalencia del virus en el segundo grupo de pacientes.⁷⁰ Esto se atribuyó al aumento del número de transfusiones sanguíneas, intervenciones endoscópicas y quirúrgicas, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos durante el curso de la enfermedad.⁷⁰ Sin embargo, estudios relativamente más recientes han demostrado igual prevalencia de VHB en pacientes con EII en comparación con la población general.⁷⁰

Además, se ha demostrado que el uso de inmunosupresores puede reactivar una infección latente, por lo que es imperativo la valoración serológica que descarte la presencia de la misma previo al inicio de este tipo de tratamiento.⁷²⁻⁸⁰

El esquema estándar de 3 dosis induce concentraciones de anticuerpos protectores en aproximadamente el 95% de los individuos sanos. Sin embargo, la tasa de respuesta al VHB es menor en los pacientes con EII, especialmente en aquellos que reciben tratamientos

inmunosupresores o biológicos,⁷⁵ en donde la vacunación eficaz se presentó en el 12% de los pacientes. Se observó que los factores asociados con una mayor eficacia de la vacuna fueron una menor edad de aplicación y el número de inmunomoduladores recibidos por el paciente.⁷²

En este contexto, la confirmación de la seroconversión (anti-HBs) se recomienda uno o dos meses después de la última dosis de la vacuna. Varios autores sugieren que la concentración de anticuerpos en estos pacientes debe ser mayor a los 10 mU/ml referidos en la población en general y se deberían de considerar como protectores títulos superiores a 100 mU / ml.⁷⁵⁻⁸⁰

A medida que pasa el tiempo, es frecuente que los títulos de anti-HBs disminuyan e incluso se vuelven indetectables, por lo que se recomienda la medición anual de los mismos y la administración de una dosis de refuerzo en caso necesario.⁷²

Debido a las tasas de respuesta significativamente más bajas a la vacunación estándar contra VHB en pacientes con EII, algunos estudios han sugerido un régimen de dosificación modificado que duplica las dosis estándar de antígeno, aplicadas a los 0, 1 y 2 meses. Se ha observado que esto da como resultado niveles de anticuerpos > 10 UI/L hasta en un 60% de pacientes con EII.⁷¹⁻⁸⁰

La comparación entre el esquema de vacunación estándar y el de doble dosis se ha estudiado en 148 pacientes con EII, considerando un nivel adecuado de respuesta de anticuerpos > 10 UI/L. La tasa de seroconversión en el grupo de protocolo estándar fue de 41% en comparación con una seroconversión de 75% en el grupo de protocolo de doble dosis. La ventaja del protocolo de doble dosificación se observó independientemente de la utilización de los tratamientos inmunosupresores.⁸¹

Igualmente, Chaparro et al evaluó la eficacia de la vacuna contra el VHB en una dosis doble (0, 1 y 2 meses) en pacientes con EII y encontró que el 60% de los pacientes tenían títulos adecuados de anticuerpos (≥ 10 UI/L), pero sólo el 34% lograron títulos superiores (≥ 100 UI / ml).⁸²

Si el protocolo estándar falla en alcanzar la seroconversión, una vacuna adicional

puede lograr una adecuada respuesta inmunológica en un 25% -50% de los pacientes y un segundo curso completo de tres dosis se ha demostrado tener éxito en un 40% -100% de los pacientes en estudios realizados en poblaciones sin EII.⁷¹

6.2.4 Vacuna contra el Virus de Hepatitis A

La hepatitis A es una infección común en todo el mundo, transmitida habitualmente por vía fecal-oral. Los factores de riesgo para la infección por virus de la hepatitis A entre los individuos con EII son los mismos que para aquellos sin la misma.⁷⁰

Todos los adultos con EII que no fueron vacunados contra la hepatitis A en la infancia y que buscan protección contra esta enfermedad o que se clasifican dentro de los grupos de susceptibilidad identificados por el CDC, se les debe ofrecer la vacuna. Formulaciones de un solo antígeno, se deberían administrar en un esquema de 2 dosis a los 0 y 6 o 12 meses (Havrix), o 0 y 6 o 18 meses (Vaqta). Si se usa la vacuna combinada de hepatitis A y la hepatitis B (Twinrix), se debe administrar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses.⁷⁰

Radzikowski et al, realizaron un estudio abierto, prospectivo y controlado, en pacientes con EII y anti-VHA negativo. Se administró la vacuna contra el VHA a los 0 meses y 6-12 meses. Se midieron los títulos de anticuerpos después de cada dosis de la vacuna. Un total de 134 sujetos (66 pacientes y 68 controles) completaron todo el estudio (dos dosis de vacuna y seis muestras séricas).⁸³ No se encontró diferencia significativa en la tasa de seroconversión entre los dos grupos al ser medidos después de la segunda vacuna (97% vs 100%, P = 0.2407). La 6- mercaptopurina y la azatioprina con o sin esteroides no mostraron afectar la tasa de seroconversión y no se documentaron efectos adversos serios durante el estudio.⁸³

6.2.5 Vacuna contra el Virus de Papiloma Humano (VPH)

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente. Este virus es oncogénico y puede conducir a displasia cervical con la subsecuente progresión a carcinoma. Si bien existe una carencia de estudios que vinculen un aumento del riesgo de displasia por VPH y el uso de la inmunosupresión y terapias biológicas en EII, existe un riesgo teórico

principalmente con el uso prolongado de estos tratamiento. Por lo tanto, la vacunación contra el VPH en la EII es aconsejable en poblaciones adecuadas (mujeres jóvenes de 12 a 26 años de edad) de acuerdo con las guías de manejo actuales aplicadas en cada lugar.⁷¹

6.2.6 Vacuna contra el Tétanos, Difteria y Tosferina

Se recomienda que la población general debe recibir la vacuna del tétanos, la difteria y la tosferina cada 10 años. Esto también es válido para los pacientes con EII. Si el historial de vacunación es dudosa, entonces esta se debe aplicar temprano en el curso del tratamiento del paciente.⁷⁵

La respuesta a esta inmunización en los pacientes con EII no está clara, ya que hay estudios que demuestran que los pacientes con EII tienen una respuesta normal a la vacuna contra el tétanos, mientras que otros sugieren una respuesta antitetánica deteriorada.⁷⁵

6.2.7 Vacuna contra la Varicela (VVZ)

La infección por el VVZ es una condición altamente contagiosa, con riesgo de infección grave, la cual se produce en aproximadamente el 30% de las personas con infección primaria y especialmente en los pacientes inmunocomprometidos.⁷⁰

Se considera que la mayoría de los adultos con EII han adquirido previamente la inmunidad por VVZ, ya sea por infecciones en la niñez o por vacunación previa.⁸⁴

Interesantemente, una revisión retrospectiva de 5 años de 163 pacientes con diagnóstico de EII en la Universidad de Búfalo, documentó que un 66% de los pacientes tenían antecedentes de la enfermedad o vacunación, mientras que títulos medibles de anticuerpos contra la varicela se encontraron en el 77% de todos los pacientes.⁸⁴

Se han reportado varios casos de infecciones graves, diseminadas y ocasionalmente fatales por varicela en pacientes con EII inmunosupresos. Los corticoesteroides y la

combinación de inmunosupresores parecen ser factores de riesgo para contraer la infección.⁷⁰

Si los pacientes con EII no tienen antecedentes de haber tenido varicela en la infancia, debe ser considerada la comprobación serológica de anticuerpos contra la enfermedad y eventualmente la vacunación de ser necesaria.⁷¹ Desafortunadamente, esta vacuna está constituida por virus vivo atenuado, y por lo tanto los pacientes con EII inmunosuprimidos no debe recibirla.⁷¹

El CDC recomienda que todos los adultos sin evidencia de inmunidad al VVZ deben recibir 2 dosis de la vacuna o una segunda dosis si han recibido sólo 1 dosis previamente. Pacientes adultos con EII deben ser igualmente evaluados tan pronto se haga el diagnóstico y establecer la evidencia de inmunidad a la varicela (Tabla 15).⁷⁰ Adultos con EII no inmunizados pero inmunocompetentes, deben recibir la inmunización como mencionada anteriormente, al menos 3 semanas antes del inicio de cualquier terapia inmunosupresora. Para los pacientes inmunocomprometidos, esta vacuna de virus vivo atenuado está contraindicada hasta que la terapia inmunosupresora se haya interrumpido durante al menos 3 meses,⁷⁰ a excepción de los pacientes seronegativos que están en un alto riesgo de contagio (personal de salud o maestros) que están en monoterapia con fármacos de tiopurinas.⁷²

Tabla 15. Evidencia de Inmunidad contra Varicela en Adultos.
Documentación de vacunación previa (2 dosis separadas por al menos 4 sem)
Historia de infección por virus de varicela diagnosticada por personal médico
Historia de infección por virus de herpes zoster diagnosticada por personal médico
Laboratorios confirmando inmunidad por enfermedad de varicela
Adaptado de Chaudrey K et al. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. World J Gastroenterol 2015 March 21; 21(11): 3184-3196.

El Comité Asesor de Prácticas de Inmunización del CDC recomienda suspender el ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), hasta 6 meses después de la administración de la vacuna

contra la varicela. Los efectos de 5-ASA pueden aumentar teóricamente el riesgo de síndrome de Reye asociado con el uso de vacunas de virus vivos, tales como varicela.⁷²

Para los pacientes con mayor riesgo de exposición ocupacional a la varicela (por ejemplo, maestros o trabajadores de la salud) sin inmunidad previa, se deben considerar cuidadosamente los riesgos de adquirir la infección frente a los posibles beneficios de la vacunación. En casos de exposición activa al virus de la varicela en estos pacientes, se recomienda profilaxis con inmunoglobulina.⁷⁰

6.2.8 Vacuna contra el Sarampión, Paperas y Rubéola (MMR)

El mundo desarrollado ha experimentado un notable descenso en la incidencia del sarampión, las paperas y la rubéola, después de la introducción de protocolos de vacunación universal.⁷⁰

A pesar de que los pacientes con EII inmunocompetentes no parecen estar en mayor riesgo que la población en general, el sarampión puede provocar enfermedad severa y prolongada en personas inmunocomprometidas.⁷⁰

Naganuma et al, en un estudio de pacientes con EII, encontró un número significativo de pacientes seronegativos para la rubéola, el sarampión y las paperas (30%, 34% y 37% respectivamente). Casi el 30% de los pacientes con una historia pasada de rubéola o sarampión no tenían niveles de anticuerpos medibles y un total de 54% de los pacientes en tratamiento con inmunosupresores mostraron niveles negativos de anticuerpos específicos para al menos uno de los virus.⁸⁵

El CDC recomienda en las guías publicadas en 2014, que todos los adultos nacidos en 1957 o después, deben tener documentada la aplicación de 1 o más dosis de la vacuna triple vírica (a menos que la vacuna este contraindicada), si aún no han sido vacunados en la infancia.⁷⁰ La vacuna MMR está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos con EII y teniendo en cuenta el riesgo de viremia prolongada, tampoco debe administrarse a pacientes que puedan iniciar agentes inmunosupresores en <6 semanas. Esta vacuna se considera segura para los contactos familiares de estos pacientes inmunosupresos.⁷⁰

6.2.9 Vacuna contra el Virus Herpes Zoster (VHZ)

Posterior a la primoinfección, el virus de varicela zoster persiste como infección latente en los ganglios nerviosos sensitivos. El virus puede reactivarse posterior a periodos de latencia, causando herpes zoster especialmente en adultos mayores y en personas inmunocomprometidas. La complicación más común del herpes es la neuralgia postherpética.⁷⁰ Otras complicaciones menos comunes incluyen meningoencefalitis, cerebelitis, herpes zoster oftálmico, y el síndrome de Ramsay Hunt. En individuos inmunocomprometidos, la reactivación puede provocar una infección diseminada potencialmente fatal.⁷⁰

Gupta et al, en un estudio retrospectivo de cohorte demostró que los pacientes con EII, especialmente aquellos con medicación inmunosupresora, están en mayor riesgo de padecer herpes zóster en comparación con la población general.⁸⁶

Se recomienda una única dosis de la vacuna para herpes zóster en adultos con EII mayores de 60 años, independientemente de la presencia previa de herpes. Esta vacuna está contraindicada en pacientes inmunosuprimidos.⁷⁰

Sin embargo, las recomendaciones actuales del Comité Asesor de Prácticas de Inmunización del CDC, sugieren que pacientes recibiendo ciclos cortos (es decir, <14 d) o dosis bajas-moderadas (es decir, <20 mg/d) de tratamiento con corticoesteroides, no son considerados lo suficientemente inmunosupresos para contraindicar la vacuna por VHZ vivo.⁸⁷ Esto también es aplicable a los pacientes con dosis bajas de metotrexate (es decir, \leq 0,4 mg / kg por semana), azatioprina (\leq 3,0 mg / kg por día), o 6-mercaptopurina (\leq 1,5 mg / kg por día).⁸⁷ Esta opinión no se extiende a otras vacunas de virus vivos y ni a los pacientes en tratamiento con anti-TNF.⁷⁰

6.3 Factores que afectan la eficacia de la Vacunación

La falta de respuesta a las vacunas en los pacientes con EII, parece estar más relacionada a factores inmunosupresores y al tratamiento anti-TNF, que a la enfermedad intestinal per sé. En este sentido, algunos autores han demostrado una respuesta subóptima a la vacuna neumocócica en pacientes con EII en virtud de la terapia combinada con fármacos

biológicos e inmunosupresores, mientras que los pacientes con EII sin terapia inmunosupresora presentaron mejor respuesta a la vacuna.⁷⁵

6.4 Consideraciones generales de vacunación en EII

Las consideraciones generales de vacunación, recomendadas por la AGA en 2010 para pacientes con EII se muestran en la tabla 16.⁷⁴

Tabla 16. Consideraciones Generales de Vacunación en EII.		
Chequeo de títulos de anticuerpos en la 1er consulta	Vacunas para administrar en grupos específicos de pacientes independiente del uso de tratamiento inmunosupresor	Vacunación a considerar si no se planea inicio de inmunosupresión en 4-12 sem
MMR - si historia vacunación desconocida	Tdap	MMR
Varicela - si historia de vacunación o infección desconocidas	VPH	Varicela
Hep A - excepto aquellos con presencia de títulos protectores con historia de vacunación en los últimos 5 años.	Influenza	Herpes Zoster
Hep B - excepto aquellos con presencia de títulos protectores con historia de vacunación en los últimos 5 años.	Neumococo	
	Hepatitis A -B	
	Meningococo	

Adaptado de Wasan S, Baker S et al. A Practical Guide to Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient. Am J Gastroenterol 2010; 105:1231-1238

Capítulo 7: Riesgo de Infecciones Oportunistas en EII

Un huésped inmunocomprometido es aquel que tiene una alteración ya sea en la fagocitosis o en la inmunidad celular o humoral, que incrementa el riesgo de una complicación infecciosa o un proceso oportunista. De igual forma, entran en la definición, aquellos pacientes con deterioro en las barreras de defensa de la piel o mucosas que permiten a los microorganismos causar una infección local o sistémica.⁸⁰

En la actualidad, la evidencia creciente de alteraciones sutiles en la inmunidad de los pacientes con EC y CUCI, así como el uso de diversos tratamientos inmunosupresores que de manera crónica, pueden incrementar el riesgo de infecciones en esta población.⁸⁸

Aunado a lo anterior, mutaciones genéticas que están asociadas con cambios en la inmunidad (incluyendo NOD2 e IL23R), han sido encontradas en pacientes con EII.⁸⁹

Otras condiciones que aumentan la susceptibilidad de pacientes con EII a infecciones, son la malnutrición, las comorbilidades y los procedimientos quirúrgicos.⁹⁰ Debido a lo anterior, es importante la implementación de un adecuado programa de vigilancia y prevención de enfermedades infecciosas oportunistas (tabla 17).⁸⁸

Las infecciones oportunistas son aquellas provocadas por organismos que usualmente no causan enfermedad pero que bajo ciertas condiciones pueden volverse patogénicas o corresponder a afecciones severas por un organismo que normalmente causa infecciones leves solamente.⁹⁰

Tabla 17. Algunas Infecciones Asociadas a EII y al Tratamiento con Inmunosupresores.

Patógeno	Medicamento	Modo Transmisión	Test de Cribado y Diagnóstico
Citomegalovirus	CS, 6-MP,AZA,MTX, Ciclosporina, Infliximab	productos sanguíneos, contacto cercano, perinatal	Serología, CMV antigenemia, Cultivo, carga viral por CMV, Biopsia
Herpes simple	CS, 6-MP,AZA,MTX, Ciclosporina, Infliximab	contacto cercano, perinatal	Cultivo, serología, biopsia
Epstein-Barr virus	CS, 6-MP,AZA,MTX, Infliximab	productos sanguíneos, contacto cercano, perinatal	monospot, serología, cultivo, carga viral
Varicela Zoster	6-MP,AZA,MTX, Infliximab	contacto cercano, perinatal, aerosol	serología, test de Tzanck, cultivo virus, ADN, biopsia
Virus Papiloma Humano	CS, 6-MP,AZA,MTX, Ciclosporina, Infliximab	contacto cercano, perinatal, ocupacional (contacto piel)	Serología, PAP, examen pélvico, ADN VPH.
Hepatitis B	Infliximab	Contacto sexual, productos sanguíneos	Serología, carga viral
Tuberculosis	CS, 6-MP,AZA,MTX, Ciclosporina, Infliximab	aerosol	PPD, Rayos-X, cultivo, biopsia, quantiferon
<i>Escherichia coli</i>	CS, 6-MP,AZA,	Fecal-oral, colonización gastrointestinal	Cultivo
Histoplasmosis	CS, 6-MP,AZA,MTX, Infliximab	Inhalado del suelo	Serología, cultivo, tinciones, antígeno polisacárido <i>H capsulatum</i> , biopsia pulmón
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	CS, 6-MP,AZA,MTX, Ciclosporina, Infliximab	aerotransportado	Rayos X, Biopsia pulmón, tinción secreciones bronquiales

CS: Corticoesteroides, 6-MP: 6-mercaptopurina, AZA: azatioprina, MTX: metotrexate, PAP: Papanicolaou, CMV: citomegalovirus.

Adaptado de Aberra FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:685-95

Todo tipo de infecciones han sido asociadas con el uso de corticoesteroides, AZA/6-MP, MTX, ciclosporina y anti-TNF, debido a efectos específicos de su mecanismo de acción.⁹¹ Por ejemplo, al inducir a los linfocitos T a apoptosis, los metabolitos de AZA/6-MP, pueden de manera particular, predisponer a infecciones virales como CMV, VVZ o virus de Epstein–Barr (EBV).⁹⁰⁻⁹¹

En el caso de los anti - TNF, el riesgo de reactivación de enfermedades granulomatosas e infecciones que dependen de una defensa por medio de macrófagos, es de particular interés.⁹⁰⁻⁹¹

En un estudio de caso-control de la Clínica de Mayo, el OR para infecciones oportunistas asociadas con el uso de corticoesteroides, AZA/6-MP o infliximab fue 2.6 (IC 95%: 1.4 - 4.7), y se incrementó a 12.9 (IC 95%: 4.5 - 37.0) cuando dos o más drogas fueron utilizadas.⁹²

A sí mismo, un metanálisis mostró que la terapia anti-TNF, incrementó las complicaciones infecciosas postquirúrgicas en EC (OR 1.45, IC 95%: 1.03-2.05) pero no así en CUCI.⁹³ Sin embargo, Rosenfeld et al, en otro metanálisis, no logró demostrar un incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas postquirúrgicas con el uso de esta terapia.⁹⁴

Ford et al, realizó un metanálisis de los datos publicados en 22 estudios controlados y aleatorizados en EII, en donde demostró un incremento de 2 veces el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes en tratamiento con anti-TNF.⁹⁵

La terapia crónica con esteroides sistémicos (prednisona >20 mg/día o su equivalente por 2 semanas o más, y hasta 3 meses posterior a su suspensión), inducen disminución de linfocitos dosis dependiente y que al combinarlos con otros agentes inmunosupresores, tienen un efecto adverso acumulativo linfopénico. Un conteo de linfocitos menor a 600/mm³ y más específicamente, un conteo celular de CD4 menor de 300/mm³ es predictivo de infección.⁹⁶

Casos fatales de mononucleosis infecciosa y linfoma asociado a EBV han sido reportados en pacientes en tratamiento con AZA, 6- MP y ciclosporina. Sin embargo, no se han documentado reactivación de infecciones latentes por EBV en pacientes con artritis

reumatoide en tratamiento con infliximab.⁸⁰⁻⁹⁷⁻⁹⁸

Igualmente, infecciones malignas por varicela han sido reportadas en pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor, en especial con terapia biológica anti-TNF.⁹⁹ La reactivación de infecciones por CMV ha sido descrita durante terapia con MTX, AZA / 6-MP e infliximab.⁹⁹⁻¹⁰⁰

Habitar en un área donde la tuberculosis u otras enfermedades como la histoplasmosis o coccidioidomicosis son endémicas, inevitablemente incrementan el riesgo de contraer una infección oportunista en pacientes con terapia inmunomoduladora.¹⁰¹

Una mayor incidencia de frotis anormales de Papanicolaou (PAP) y de displasia cervical, probablemente debido al acrecentamiento de la infección cervical crónica por VPH, fue reportada recientemente en mujeres con EII tratadas con inmunosupresores.¹⁰²

7.1 Abordaje Diagnóstico y Tamizaje

El método de prevención de infecciones en pacientes con EII se basa en un minucioso esfuerzo diagnóstico, tanto clínico como de laboratorio, previo al inicio de tratamientos con inmunosupresores y/o anti TNF, así como de quimioprofilaxis, control de comorbilidades cuando esté indicado y la implementación de un adecuado programa de vacunación tal y como se discutió previamente.⁹⁰

En la historia clínica, es de suma importancia interrogar al paciente sobre antecedentes de infecciones bacterianas y su frecuencia, como las que afectan el tracto urinario.¹⁰³ Además, los pacientes deben informar de cualquier historia de primo infección por varicela especialmente en la infancia y de herpes simple, con énfasis en recurrencias en los últimos años.⁹⁰

Para reducir el riesgo de septicemia por cándida, se deben identificar adecuadamente infecciones por hongos, como la candidiasis oral y vaginal o el intertrigo y se deben tratar adecuadamente.⁹⁰

Por lo tanto, el examen ginecológico y de detección de cáncer cervical deben planificarse de manera sistemática para las mujeres con EII, antes y durante el tratamiento con inmunosupresores y biológicos.¹⁰² Así como también se debe evaluar el estado dental y realizar el cuidado dental según corresponda.⁹⁰

Según las recomendaciones actuales, se deben medir los niveles de neutrófilos y linfocitos antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor en EII, con su adecuado monitoreo subsecuente. Este tratamiento puede disminuir el recuento de neutrófilos, causando posiblemente neutropenia, que se asocia con condiciones infecciosas severas rápidamente progresivas.⁹¹

Tal y como se planteó anteriormente, se deben realizar serologías por hepatitis C, hepatitis B y VIH antes de iniciar la terapia inmunosupresora. Igualmente, en los pacientes sin una historia clara de la vacunación o infección previa por el virus de varicela, se deben medir los títulos de anticuerpos y en caso de negatividad se debe inmunizar al paciente.⁹⁰

La serología para CMV es útil para identificar a los pacientes que ya han estado en contacto con el virus (es decir, que tienen títulos de IgG positivos), y por lo tanto con riesgo de reactivación de este patógeno. Nuevos análisis serológicos por CMV en este contexto son innecesarios. Sin embargo, los pacientes con títulos iniciales negativos de IgG por CMV estarán en riesgo de infección primaria y en ese caso la serología pueden ser útil para diagnóstico.⁹⁰

El riesgo de tuberculosis activa o latente, se evalúa a partir de los siguientes datos: fecha de última vacunación con BCG (Bacillus Calmette-Guerin), contactos previos con pacientes infectados, país de origen, estancias prolongadas en zonas endémicas, y cualquier historia de tuberculosis latente o activa y el tratamiento recibido.⁹⁰⁻¹⁰⁴

El establecimiento de un diagnóstico de tuberculosis latente puede ser un problema porque el derivado proteico purificado (PPD por sus siglas en inglés), utilizado para el tamizaje, es difícil de interpretar en pacientes con antecedentes de vacunación con BCG.¹⁰⁴

En el caso de anticuerpos positivos por VHC, se debe confirmar su presencia mediante la detección del ARN del VHC. Esto es importante debido al riesgo potencial de

deterioro de la función hepática como resultado de la terapia inmunosupresora, la infección concomitante con otros virus, (VHB/VIH) o potenciando los efectos de medicamentos hepatotóxicos.⁸⁰ Los inmunomoduladores pueden influir en la infección crónica activa por VHC. A pesar de lo anterior, no están contraindicados pero deben usarse con precaución. La decisión depende de la gravedad de la EII y la etapa de la enfermedad hepática. El riesgo de interacción entre tratamientos para ambas patologías se debe tomar en cuenta.⁸⁰

7.2 Riesgo de infección con el uso de los principales medicamentos inmunosupresores utilizados en EII

Infecciones virales, bacterianas, parasitarias y fúngicas han sido asociadas con el uso de terapia inmunomoduladora en EII. A pesar de sus diferentes mecanismos de acción, cualquiera de esas drogas puede conducir a cualquier tipo de infección. No hay correlación estricta entre alguno de estos fármacos específicos y un tipo de infección en particular.⁸⁰

Toruner et al, encontró que el uso de corticoesteroides se asocia más comúnmente con infecciones por hongos (*Candida spp.*), la AZA con infecciones virales y la terapia anti-TNF con infecciones fúngicas o por micobacterias.⁹² Sin embargo, hubo una superposición considerable entre los tratamientos, debido a que se prescriben con frecuencia de manera conjunta, por lo que el cuadro infeccioso podría ser la consecuencia de la actividad inmunosupresora acumulativa.⁸⁰

Debido a que las infecciones son poco frecuentes en este contexto, se requiere llevar a cabo grandes cohortes para determinar la incidencia y el riesgo relativo de estas para los diferentes medicamentos en pacientes con EII. El infliximab ha tenido el mayor porcentaje de infecciones reportadas.⁸⁰

Sin embargo, se debe tomar en cuenta que los individuos en tratamiento con infliximab, reciben de manera simultánea otros agentes que suprimen el sistema inmunológico, tales como esteroides y AZA⁹¹ y tienden a tener enfermedad más severa que los pacientes sin infliximab incluidos en otros estudios. Por lo tanto, el riesgo de infección

puede ser causada por los efectos de la exposición a múltiples agentes. La leucopenia es un efecto adverso potencial de 6 MP / AZA, metotrexate e infliximab y que pueden aumentar el riesgo de infección y la gravedad de la infección.⁹¹

7.2.1 Corticoesteroides

Como ya se mencionó antes, los esteroides inhiben la síntesis de la mayoría de las citoquinas mediante la inhibición de la transcripción de genes para la secreción de las mismas. La reducción de estas citoquinas proinflamatorias conduce a una disminución en la migración de leucocitos, en la función fagocítica de neutrófilos y monocitos, y en la función de las células T.¹⁰⁵

El espectro de infecciones en pacientes con EII tratados sólo con esteroides incluyen infecciones virales del tracto respiratorio superior, la hepatitis herpética, abscesos intrabdominales, infecciones respiratorias superiores bacterianas, infecciones del tracto urinario, infecciones por hongos, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (carinii) y las infecciones postoperatorias.⁹¹

En estudios clínicos controlados utilizando varias formulaciones de corticoesteroides, 17% de los pacientes bajo este tratamiento tuvieron infecciones, comparado con el 15% del grupo control.⁹¹ El uso preoperatorio de estos medicamentos (prednisolona 20 mg/d o equivalente) ha mostrado estar asociado con mayor número de complicaciones infecciosas en pacientes con EII en un estudio reciente.¹⁰⁶

En un metanálisis que evaluó el uso de esteroides en diferentes enfermedades. El riesgo relativo (RR) de infección fue de 1.6 (P=0.001), con un 12.7% en los que tomaban tratamiento y 8% en los que recibieron placebo.¹⁰⁷ En un subanálisis de estos datos, el uso de esteroides propiamente en EII, se asoció con un RR 1.4 (P = 0.02) de infección.¹⁰⁷ Este riesgo se incrementa al utilizar dosis mayores de 10 mg/d de prednisona y con una duración de tratamiento mayor a 2 semanas.¹⁰⁷

Los corticoesteroides pueden aumentar el riesgo de reactivación de la tuberculosis, aunque los estudios de seguimiento han revelado que el riesgo potencial global puede ser pequeño y que la enfermedad de fondo que se está tratando también contribuye a la

reactivación de la misma.⁹¹ Individuos en tratamiento crónico de esteroides, definido como una dosis equivalente a 15mg/d o mayor por al menos un mes, deben recibir isoniazida profiláctica si dan positiva la prueba cutánea de PPD.⁸⁰

7.2.2 6-Mercaptopurina / Azatioprina

La 6-MP y la AZA son análogos de tiopurina. La AZA se metaboliza no enzimáticamente a 6-MP in vivo. La 6-MP es posteriormente metabolizado a 6-tioinosina-5-monofosfato (TIMP) mediante la enzima hipoxantina fosforibil transferasa. La TIMP es eventualmente metabolizada a nucleótidos de 6-tioguanina. El efecto final de estos nucleótidos es la apoptosis de los linfocitos T.⁹¹

La infección por CMV ha sido frecuentemente descrita en la literatura en pacientes con EII tratados con 6-MP/AZA. Es un virus herpes humano perteneciente a la familia de ocho diferentes virus de herpes humano conocidos. Entre las complicaciones debidas a esta infección se han reportado neumonitis, hepatitis, colitis y afectación sistémica por CMV.⁹¹

La presencia de este virus ha sido demostrada en 15% a 25% de la CUCI resistente (sin respuesta a 6-MP, AZA y/o ciclosporina), comprobada mediante biopsias de colon y recto.¹⁰⁹ Cabe destacar que esta asociación entre el CMV y la CUCI resistente no se ha discernido en todos los casos antes mencionados. Es posible que en algunas ocasiones sea un espectador inocente.⁹¹

La infección no reconocida por CMV se ha asociado con altas tasas de mortalidad, tanto como un 71%, pero el tratamiento agresivo disminuye drásticamente la mortalidad hasta un 14,5% -17,6%.⁹¹ La serología por CMV (IgM) no es tan sensible porque la detección se produce en suero 8 semanas después de la infección, y en los casos de inmunosupresión, la sensibilidad y especificidad que se aportan son de 66% y 84% respectivamente.⁹¹

El EBV es otro virus de la familia de los herpes virus. Esta infección puede causar fiebre, amigdalitis y linfadenopatías, de otro modo conocido como mononucleosis. Se han dado casos de mononucleosis grave con importante mortalidad en los pacientes en

tratamiento con esteroides y 6-MP/AZA.¹⁰⁹

La varicela zoster (virus herpes 3), un virus de ADN lineal de doble cadena, puede provocar afección cutánea, neumonía y esofagitis en pacientes con EII recibiendo este tipo de terapia.⁹¹

La infección pulmonar por micobacterias (tuberculosis, avium y xenopi) ha sido reportada en individuos utilizando 6-MP/AZA, siendo más frecuentes en aquellos que utilizan además prednisona o ciclosporina.⁹¹

7.2.3 Metotrexate

El metotrexate es un antagonista del ácido fólico que provoca la inhibición de la síntesis de purinas, la formación ADN y ARN y eventualmente la inhibición de la fase S del ciclo celular. Afecta células dentro de la lámina propia como linfocitos intraepiteliales intestinales, leucocitos, monocitos, macrófagos y células epiteliales intestinales.⁹¹

El riesgo de complicaciones infecciosas con el uso de este medicamento no está claro. Un estudio clínico reportó neumonía por micoplasma en pacientes que recibieron metotrexate a dosis de 25 mg por vía intramuscular por semana durante 4 meses en asociación con esteroides.⁹¹

Se han reportado neumonías por *P. jiroveci* (carinii), CMV, EBV, aspergilosis pulmonar invasiva, histoplasmosis diseminada, nocardiasis diseminada y Listeriosis.¹¹⁰

7.2.4 Infliximab

El Infliximab es un anticuerpo quimérico monoclonal que se une al factor de necrosis tumoral alfa. Como consecuencia de esta unión se produce una inhibición de células inflamatorias y una reducción de proteínas inflamatorias.⁹¹

El análisis más robusto con respecto al control de las diferencias entre las poblaciones expuestas antes y después de iniciado este tipo de tratamiento proviene de un registro

biológico alemán.¹¹¹ Después de controlar el uso concomitante de prednisona, así como la presencia de otras comorbilidades, se documentó un aumento del riesgo estadísticamente significativo (1,8, IC 95% 1.2 a 2.7) para infecciones que requieren hospitalización, asociado con el uso de inhibidores anti- TNF (etanercept, adalimumab, infliximab). Los investigadores mostraron que la mayor parte del riesgo de infección está relacionada con factores del paciente (ejemplo: comorbilidades y edad) y el uso concomitante de prednisona.¹¹¹

En el caso de EC, la infección se produjo en aproximadamente un tercio de los pacientes en tratamiento con biológicos, de los cuales un 30% recibieron terapia con inmunomoduladores y esteroides de manera concomitante.⁹¹

En un registro Canadiense de 697 reacciones adversas con infliximab a lo largo de un periodo de 4.5 años, se documentó que 188 (27%) de las mismas estuvieron relacionadas a procesos infecciosos.¹¹²

Además, se han reportado varios casos de herpes simple en mucosas, varicela zoster, EBV, CMV y verrugas genitales por VPH.⁹¹

Han habido varios casos de reactivación de TB, aunque no se conoce el RR en comparación con los pacientes con EII que no reciben infliximab.⁹¹ Otras afecciones bacterianas reportadas incluyen infecciones de las vías respiratorias, abscesos, sepsis por estafilococos, artritis séptica, celulitis, neumonía, infección del tracto urinario, flebitis por catéter, colecistitis, nocardiasis cutánea y *Listeria monocytogenes*. Algunos casos de neumonía criptocócica, *Cándida albicans* (onicomicosis, pústulas periorales) e histoplasmosis también han sido reportadas.⁹¹

7.2.4.1 Riesgo de infección o reactivación de Hepatitis B en pacientes con EII en tratamiento con Infliximab

La reactivación de VHB es una complicación de la inmunosupresión, ampliamente descrita en trasplante de órganos o secundaria a la aplicación de quimioterapia en pacientes oncológicos y se puede producir hasta en un 50% si no se administra terapia antiviral de

manera profiláctica.⁸⁰ En el caso de EII, los primeros casos de reactivación del VHB se describieron después de tratamiento con infliximab.⁸⁰

La prevalencia de la infección por VHB y VHC en pacientes con EII es similar a la de la población general. La disfunción hepática es más frecuente y grave en pacientes inmunosupresos con EII portadores del VHB que en portadores de VHC. Además, se presenta con mayor frecuencia si se utiliza inmunosupresión combinada por periodos prolongados.⁸⁸⁻¹¹³ Lo mismo ha sido observado tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios.¹¹³

Dos grandes estudios retrospectivos de cohorte que evaluaron el resultado de la infección por el VHB en pacientes con EII y su relación con la terapia inmunosupresora (corticoides, inmunomoduladores y/o anti-TNF) publicados recientemente, reportaron que la disfunción hepática se produjo en el 25 a 36% de los pacientes con EII con AgHBs positivo tratados con inmunosupresores.¹¹⁴⁻¹¹⁵ En uno de estos estudios, más del 50% de pacientes con reactivación del VHB presentaron insuficiencia hepática con la muerte de uno de los pacientes.¹¹⁴

En pacientes con AgHBs positivo, el tratamiento profiláctico antiviral con análogos de nucleótido/nucleósido está recomendado, iniciado preferiblemente 2 semanas antes de la introducción de inmunomoduladores o biológicos y continuarlos por 12 meses posterior a la suspensión del mismo.⁸⁰ Pacientes con carga viral altas (>2000 IU/mL), deben continuar los antivirales hasta que el paciente sea nuevamente inmunocompetente.⁸⁰

Entecavir y tenefovir son los antivirales preferidos para los pacientes con EII debido a su rápido inicio de acción, potencia antiviral más alta y la baja incidencia de resistencia. En la EII, se requiere un control rápido de la infección por el VHB en particular cuando la administración de inmunosupresores no puede retrasarse.⁸⁰

Así mismo, en los casos de infección aguda por VHB, se debe posponer o detener el tratamiento con inmunomoduladores y/o biológicos hasta la resolución de la misma (carga viral < 2000 IU/ml).⁸⁰

7.2.4.2 Riesgo de infección o reactivación de Tuberculosis en pacientes con EII en tratamiento con Infliximab

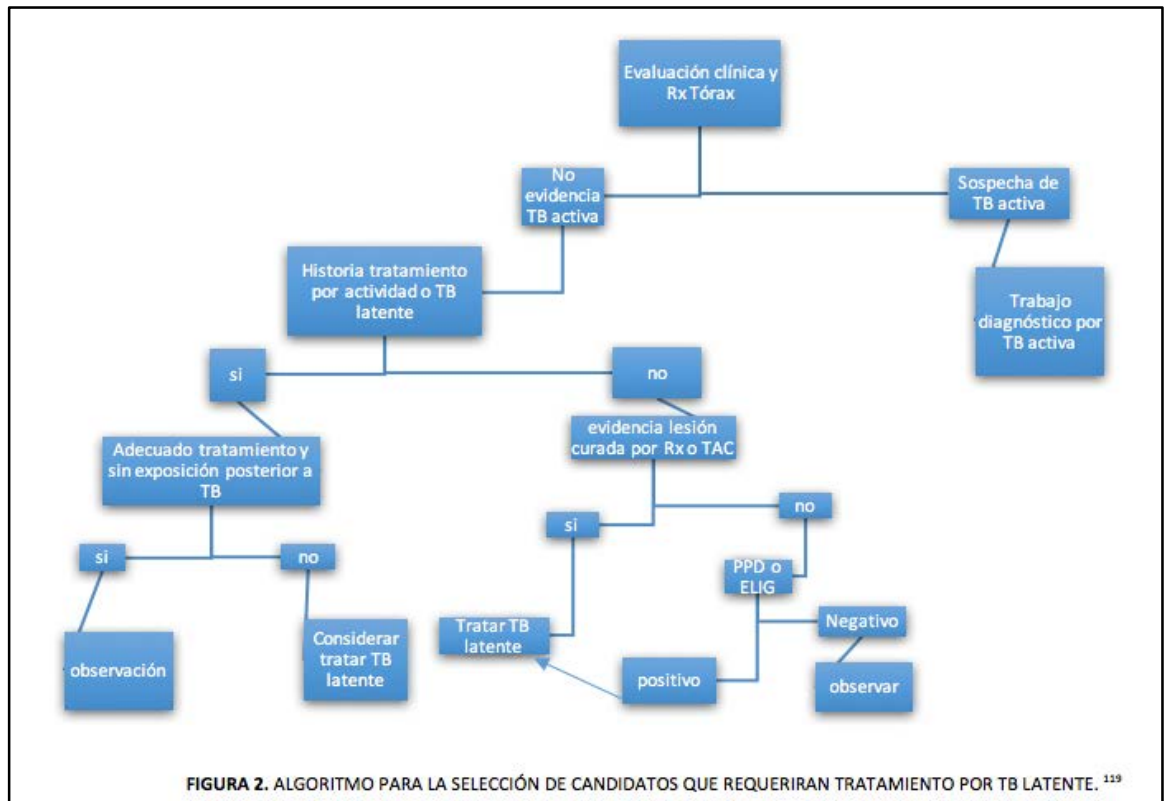
La tuberculosis (TB) es una patología infecciosa con mayor prevalencia en países en desarrollo. Sin embargo, la migración y la pandemia del VIH (un importante reservorio para TB), han incrementado la incidencia de la misma en todo el mundo.⁸⁰

El *Mycobacterium tuberculosis*, agente causal de la TB, no muere fácilmente por los mecanismos de defensa del huésped, sino que es secuestrado dentro de granulomas, que se componen de un núcleo central de macrófagos, células gigantes multinucleadas y restos necróticos, los cuales están rodeados por macrófagos y linfocitos. Se requiere del factor de necrosis tumoral-alfa para el reclutamiento ordenado de estas células y para el mantenimiento continuado de la estructura del granuloma.¹¹⁶

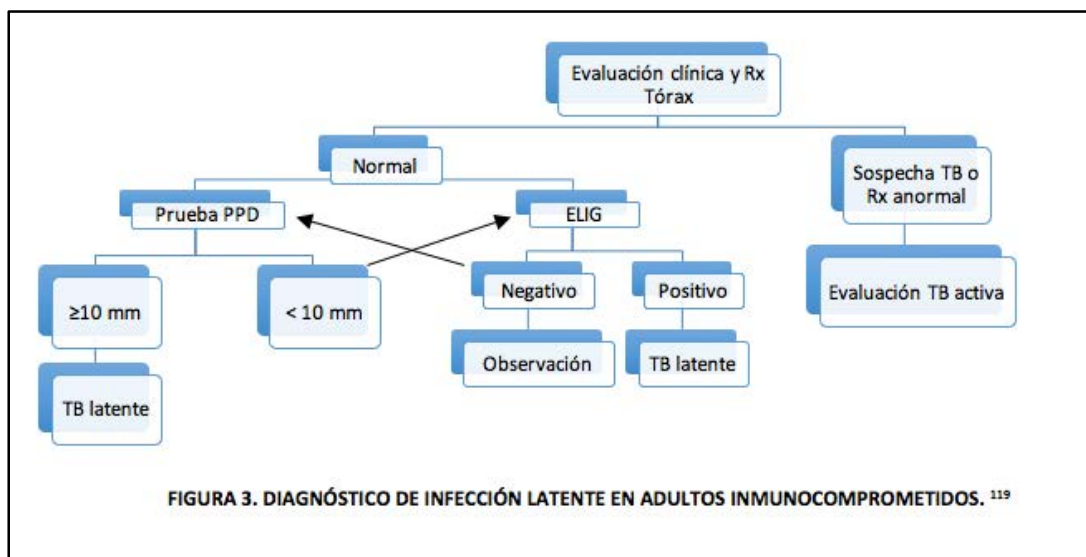
Previo a la existencia de tratamientos biológicos, los pacientes con EII parecían estar en mayor riesgo de TB que la población general debido al uso de inmunomoduladores.¹¹⁷ Actualmente, la terapia anti-TNF aumenta aún más el riesgo de infección tuberculosa,⁸⁸ principalmente a través de la reactivación de infecciones latentes.¹¹⁸

Cuando la TB ocurre en pacientes que reciben tratamiento con terapia biológica, la infección tiende a presentarse de manera atípica, extra pulmonar y diseminada, haciendo el diagnóstico mucho más difícil.⁸⁰ La mortalidad en este grupo específico es de aproximadamente en 13% o incluso mayor.⁸⁰

Sin embargo, con la introducción de un tamizaje por TB latente y su tratamiento previo al inicio de terapia anti-TNF, se ha logrado reducir drásticamente la incidencia de esta patología.¹¹⁸ Este tamizaje debe incluir una historia médica completa, examen físico, una prueba de PPD o un ensayo de liberación de interferón gamma (ELIG) como el Quantiferon y una radiografía de tórax en aquellos pacientes cuyos hallazgos la ameriten (figura 2).¹¹⁹



El diagnóstico de infección latente requiere un importante esfuerzo diagnóstico, particularmente en pacientes inmunocomprometidos (figura 3).¹¹⁸ La prueba cutánea con PPD no es lo suficientemente precisa y con frecuencia presenta resultados falsos positivos. Lo anterior, se puede observar en individuos vacunados contra TB previamente (BCG), los cuales tienden a mostrar reactividad contra la PPD.⁸⁰ Sin embargo, este fenómeno es casi insignificante en adultos mayores de 30 años de edad, independientemente de su edad en el momento de la vacunación o revacunación. Otros falsos negativos con estas pruebas se pueden presentar en pacientes tratados con corticoesteroides durante > 1 mes y con tiopurinas o metotrexate durante > 3 meses. Por lo tanto, la prueba cutánea con PPD no se puede interpretar adecuadamente si los corticoesteroides no se han interrumpido durante al menos 1 mes y los inmunomoduladores por al menos 3 meses.⁸⁰ Una prueba de PPD ≥ 5 mm se debe considerar como positiva para TB latente.⁸⁰



Las limitaciones de las pruebas cutáneas, anteriormente mencionadas, pueden ser resueltas al utilizar la prueba de quantiferon.¹¹⁸ Esta es una prueba sanguínea in vitro de la respuesta inmune celular que mide la liberación de interferón gamma posterior a la estimulación por antígenos únicos del *Mycobacterium tuberculosis*.⁸⁰

Un metanálisis que incluyó nueve estudios para un total de 1309 pacientes con EII, documentó una concordancia entre la prueba cutánea de PPD y la QTF del 85%. La positividad fue influenciada de manera significativa por la inmunosupresión.¹²⁰

La reactivación de TB latente se refiere a aquella que ocurre poco después de la iniciación del tratamiento con biológicos con anti-TNF, mientras que las que se producen más tardíamente puede corresponder ya sea a una reactivación tardía o a una infección por TB de novo que avanza directamente hacia la enfermedad activa.¹¹⁸

El objetivo de tamizar por infección latente es el de identificar a los individuos que están en un riesgo aumentado de desarrollar TB y por lo tanto, que se beneficiarán del tratamiento previo.¹¹⁸ Es por esta razón, que solamente se deben cribar a los pacientes que tienen la posibilidad de ser tratados eventualmente en caso de un resultado positivo.¹¹⁸

Según el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos, una base de datos que se estableció para la vigilancia posterior

de los eventos adversos de medicamentos en los Estados Unidos, entre 1998 y 2002, se encontró que en los pacientes tratados con infliximab las tasas estimadas de TB fueron de 54 por cada 100.000 pacientes que iniciaron el tratamiento durante el período de estudio. Estas tasas son considerablemente mayores que las tasas generales de la tuberculosis en los Estados Unidos durante el mismo período (5,2 a 6,8 casos por 100.000).¹¹⁹

Un estudio posterior de esta base de datos determinó que de 130 pacientes quienes desarrollaron TB posterior al inicio de tratamiento con infliximab entre 2001 y 2006, mostraron factores de riesgo adicionales que incluían: administración de otros medicamentos (en 89 pacientes), historia de TB latente o activa (en 33 pacientes) y haber nacido o permanecido por mucho tiempo en zonas endémicas (en 25 pacientes).¹²¹

Hay varias hipótesis para explicar el mayor riesgo de reactivación de la infección latente de TB con infliximab y adalimumab dentro de las que se encuentran:

- Una hipótesis farmacocinética que atribuye el aumento del riesgo de reactivación de TB latente por infliximab, a los altos niveles séricos que se producen poco después de la infusión intravenosa. Sin embargo, la experiencia limitada con adalimumab parece contradecir esta hipótesis, ya que los niveles séricos en este caso son bajos y varían muy poco con la dosificación, pero parece tener un riesgo de TB similar al infliximab.¹²²
- Mecanismos dependientes de anticuerpos, en donde los anticuerpos contra el TNF-alfa puede resultar en la muerte de células que expresan TNF-alfa, promoviendo así la reactivación de la infección latente de TB. La unión del infliximab al TNF-alfa soluble trimérico, puede resultar en la formación de grandes complejos inmunes, que pueden activar el complemento y causar la lisis celular. Sin embargo, no hay indicios de que la muerte celular debida a este mecanismo ocurra in vivo.¹²³

- Un estudio mostró la disfunción de células T sin muerte celular con el uso de inhibidores TNF-alfa. En el mismo estudio se determinó que tanto infliximab como adalimumab redujeron la proporción de células CD4 respondedoras a TB en un 70 y 50%, respectivamente, y suprimieron la producción de interferón gamma inducida por antígenos en un 65 y 70 % respectivamente.¹²⁴

Takeuchi et al, en un programa de vigilancia japonés posterior a la comercialización de infliximab en un grupo de 5000 pacientes con artritis reumatoide, confirmaron que la quimioprofilaxis disminuyó el número de casos con reactivación de TB.¹²⁵ Esta quimioprofilaxis se basa en isoniazida de 6 a 9 meses.⁸⁰

Los ensayos aleatorizados han demostrado que el tratamiento con isoniazida es muy eficaz, con una protección de aproximadamente el 90% proporcionado por un curso completo de 9 meses de tratamiento y del 60 al 80% de protección con ciclos de 6 meses.⁸⁰

La hepatotoxicidad relacionada a isoniazida ocurre en aproximadamente 0,15% de los pacientes y en ocasiones puede ser grave y potencialmente mortal.⁸⁰ Este evento adverso no está relacionado con la dosis o concentración sérica del medicamento y el riesgo aumenta con tratamiento concomitante con MTX o sulfasalazina en pacientes con artritis reumatoide, pero la asociación no se ha establecido en la EII.⁸⁰

No hay estudios prospectivos o controlados acerca del momento ideal para el inicio del tratamiento biológico una vez que se ha iniciado el tratamiento antifímico. Se ha sugerido que el tratamiento anti-TNF sea retrasado hasta la finalización o evitarse al menos por 2 meses después de comenzado el tratamiento antifímico.⁸⁰

8.1 Cáncer Colorrectal

La enfermedad inflamatoria intestinal es ampliamente aceptada como un factor de riesgo importante para cáncer colorrectal (CCR), siendo el tercer factor de riesgo en importancia para este tipo de neoplasia, sólo por detrás de la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Cáncer Colorrectal Hereditario no Polipósico.¹²⁶ De hecho, el CCR representa una sexta parte de las muertes relacionadas con colitis ulcerativa.¹²⁶

En 1925, Crohn y Rosenberg fueron los primeros en demostrar la relación entre CUCI y CCR; y en 1928, Bagen describió 20 casos con ambas patologías.¹²⁷

Debido al considerable intervalo de tiempo para el desarrollo de CCR en EII, la realización de un estudio prospectivo es poco factible. Por lo tanto, la revisión de los datos clínicos recolectados de manera sistemática desde el inicio de los programas de vigilancia endoscópica, son fuente importante para la estimación de los factores que influyen en la aparición de este cáncer.¹²⁸

A diferencia de lo que sucede en CUCI, el cáncer colorrectal no ha sido tan ampliamente estudiado en EC.¹²⁹ Los pacientes con afectación únicamente de intestino delgado no se consideran de alto riesgo para CCR, y los programas de vigilancia para detección en este grupo deben apegarse a las recomendaciones establecidas para la población en general.¹³⁰

Para los pacientes con EC y afectación colónica, se considera que el riesgo de CCR es similar al observado en CUCI, siempre y cuando las características de presentación de la enfermedad sean comparables (duración y extensión). En este caso, el programa de detección y vigilancia debe ser equivalente al implementado para CUCI.¹³⁰⁻¹³¹

8.1.1 Factores de Riesgo

Entre los factores de riesgo más importantes identificados para CCR asociado a la EII se incluyen: la duración y extensión de la enfermedad, el grado de severidad de la inflamación, menor edad de diagnóstico, presencia concomitante de CEP y AHF de Cáncer de Colon.¹²⁶⁻⁻¹²⁹

8.1.1.1 Duración

Eaden et al, realizaron un metanálisis que incluyó 116 estudios de diversos centros en diferentes países, para establecer la incidencia y el riesgo acumulativo de CCR asociado a CUCI, en el cual se documentó que la incidencia fue del 0,3% por año, o 3 casos de CCR por 1000 pacientes-año de seguimiento.¹³² En un seguimiento a largo plazo de un subconjunto de los estudios incluidos en este metanálisis, el riesgo acumulado de CCR en pacientes con colitis izquierda o pancolitis, se estimó en 1,6% a los 10 años, el 8,3% a los 20 años, y el 18,4% a los 30 años después del desarrollo de CUCI.¹³²

Algunos otros estudios grandes de Hungría, el Reino Unido y Suecia informaron un riesgo acumulado de CCR en CUCI de aproximadamente 0.6%- 1.5% a los 10 años, 2.5% - 5.4% a los 20 años, y 7.5% -10.8% a los 30 años; estos estudios sugieren una tasa de incidencia de CCR menor que la encontrada por Eaden et al.¹²⁶⁻¹³²

Canavan et al, en otro metanálisis que incluyó 12 artículos publicados, reportó un riesgo acumulado para los pacientes con EC de 2,9% a los 10 años, 5,6% a los 20 años y 8,3% a los 30 años posterior a realizado el diagnóstico. Este análisis mostró que el riesgo acumulativo es comparable con el riesgo asociado a CUCI.¹³³

Así mismo, Freeman et al corroboran en un estudio de larga data, realizado en un período de 20 años, con un total de 877 pacientes (385 hombres, 492 mujeres) que la duración de la EC es un factor de riesgo para el CCR, en donde un total de 6 pacientes (aproximadamente 0,68%) lo desarrolló. La duración media estimada desde el momento del diagnóstico hasta la aparición del cáncer fue de más de 20 años.¹³⁴

8.1.1.2 Extensión

La extensión de la colitis es un importante factor de riesgo, junto con la duración, para el desarrollo de CCR. En el metanálisis realizado Eaden et al, se reportó una prevalencia global del 3,7% para el CCR en los pacientes con CUCI en los 116 estudios, pero cuando se restringió a 35 estudios que estratificaron su análisis por extensión, la prevalencia en pacientes con mayor extensión se elevó a 5,4%.¹³²

De manera general, varios estudios han demostrado poco o ningún aumento del riesgo de CCR en pacientes con proctitis o proctosigmoiditis, mientras que el riesgo es intermedio en aquellos con colitis izquierda y el más alto en pancolitis.¹²⁶

En este sentido, Ekblom et al reportó un menor riesgo de desarrollar CCR en los casos de enfermedad menos extensa; en particular, para aquellos pacientes con proctitis la tasa de incidencia fue de 1.7, para aquellos con colitis izquierda fue 2.8 y para aquellos con pancolitis fue 14.8.¹³⁵

Von Roon et al, en uno de los pocos estudios que ha determinado el riesgo de CCR en pacientes con EC con colitis extensa encontró que este grupo tenía un riesgo relativo extremadamente alto de 18,2 (IC 95 %, 7,8- 35,6; p <0,01).¹³⁶

8.1.1.3 Género y Edad de Diagnóstico

Ekblom et al, en el mismo estudio previamente mencionado, mostró que el riesgo relativo de desarrollar CCR se incrementó conforme disminuyó la edad de diagnóstico de pacientes con CUCI. Los individuos afectados por esta enfermedad siendo más jóvenes, tendieron a cursar con procesos inflamatorios más severos y de mayor duración.¹³⁵

Choi et al, encontró que la edad media del diagnóstico de CCR en pacientes con EC fue de 54,5 años (rango de 32-76 años). La edad media del diagnóstico de cáncer colorrectal esporádico durante el período estudiado fue de 65 años (rango de 7-99 años) en 5266 pacientes sin EII. Por lo anterior, parece que el cáncer se desarrolla a una edad relativamente

menor en pacientes con EC ($p < 0.001$).¹³⁷

Teniendo en cuenta el género, Söderlund et al, observó que el riesgo relativo de desarrollar CCR en pacientes con CUCI fue, en comparación con la población general, de 2,6 en los hombres (IC: 95%, 2,2-3,1) y de 1,9 en las mujeres (IC: 95%, 1,5-2,4), mientras que la incidencia acumulada a los 40 años posteriores al diagnóstico de EII fue del 8,3% en los hombres y el 3,5% en las mujeres.¹³⁸

8.1.1.4 Colangitis Esclerosante Primaria

La CEP es una enfermedad hepática colestásica crónica que se asocia fuertemente con la EII. Un riesgo mayor de CCR se ha observado en pacientes con la presencia concomitante de estas patologías.¹²⁶

Molodecky et al, reportó en un metanálisis que la presencia de EII en pacientes con CEP fue del 68% (58% -77%). Entre los subtipos de EII, la CEP fue más común en CUCI que en EC (80% frente a 10% de los casos).¹³⁹ La asociación con EII fue más fuerte si el compromiso colónico era más extenso, determinando que en pacientes con pancolitis, la prevalencia de CEP era aproximadamente 6%, contra un 1% en aquellos con compromiso distal solamente.¹³⁹

Otro metanálisis realizado por Soetikno et al, que incluyó 11 estudios y 16844 pacientes con CUCI, reportó que un 21% de los pacientes CUCI-CEP desarrollaron neoplasia colorectal, comparado a un 4% en pacientes sin CEP.¹⁴⁰

Zheng et al, realizó un metanálisis con el objetivo de comparar el riesgo de CCR en pacientes con EII con y sin CEP. Se seleccionaron 16 estudios para un total de 13379 pacientes con EII, de los cuales 1022 también tenían CEP. Los pacientes con EII-CEP estaban en un mayor riesgo de displasia y CCR, en comparación con los pacientes solo con EII (IC:95%, OR 3,24; 2,14 a 4,90).¹⁴¹

El riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con EC y CEP, ha sido menos

examinado que en los pacientes con CUCI.¹²⁹ En este sentido, Lindström et al realizó un estudio en 28 pacientes EC-CEP y 46 pacientes solo con EC. El CCR o la displasia se desarrolló en 9 pacientes con colangitis y en 3 pacientes sin la misma, para un OR de 6,78; (IC: 95%, 1.65 a 27.9).¹⁴²

Braden et al, también analizaron el desarrollo del CCR en pacientes con EC y CEP concomitante. Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de 166 pacientes con CEP y EII (120 CEP-CUCI, 35 CEP-EC y 11 con colitis indeterminada). El grupo control comprendió 114 pacientes con EC y 102 pacientes con CU. Sólo 1 paciente con EC colónica y CEP desarrolló displasia en un pólipo adenomatoso, durante una media de seguimiento de 10 años (rango, 7-16 años). Entre los pacientes con EC colónica sin CEP, 2 desarrollaron cáncer colorrectal durante el seguimiento. Por lo anterior, se determinó que la presencia de CEP no aumentó el riesgo de desarrollar displasia colorrectal en pacientes con EC (P = 1,00).¹⁴³

8.1.1.5 Antecedentes Heredofamiliares (AHF)

Los AHF de CCR esporádico aumenta el riesgo del mismo por lo menos dos veces en comparación con los pacientes con EII sin este antecedente familiar.¹²⁶ Askling et al, en un estudio de cohorte poblacional, reportó que en los pacientes con EII con AHF de CCR, el riesgo de presentar esta neoplasia se incrementó más de 2 veces (RR 2,5; IC: 95%: 1.4 a 4.4). Por otra parte, los pacientes con un familiar de 1er grado con CCR diagnosticado antes de los 50 años de edad tienen un riesgo mucho mayor (RR 9,2; IC 95%: 3,7 a 23).¹⁴⁴

8.1.1.6 Grado de actividad endoscópica e histológica

Varias líneas de evidencia indican que la inflamación crónica podría ser un factor de riesgo clave para CCR en pacientes con EII. Sin embargo, pocos estudios han investigado directamente si el nivel de inflamación se correlaciona con un aumento del riesgo en este grupo de pacientes.¹²⁶

Gupta et al, realizó en 2007 un estudio cohorte de pacientes con CUCI incluidos en un programa de vigilancia endoscópica para detección de displasia. Se trató de medir el grado de inflamación presente en cada biopsia utilizando un índice de actividad histológica altamente reproducible. De 418 pacientes incluidos, 80 progresaron a cambios histológicos neoplásicos (displasia alto grado, CCR). En estos casos se demostró una relación significativa entre el grado de inflamación histológica a través del tiempo y la presencia de estos cambios.¹⁴⁵

La dificultad para establecer la relación entre el grado de inflamación y el riesgo de cáncer parece recaer en dos motivos principales. En primer lugar, los pacientes con enfermedad severa sin adecuada respuesta a tratamiento tienen mayor probabilidad de que se les realice una colectomía de manera temprana en el curso de la enfermedad. En segundo lugar, existen dificultades técnicas en el registro de la gravedad de la enfermedad (por los datos clínicos e histológicos) en estudios retrospectivos sobre las poblaciones grandes.¹⁴⁶

La evidencia actual acerca de la reducción del riesgo de desarrollo de displasia y CCR con el uso de aminosalicilatos, no logra establecer si esto se debe a un menor grado de inflamación o a algún otro tipo de efecto antineoplásico del medicamento.¹⁴⁶

8.1.2 Factores que pueden modificar el riesgo de CCR

Una baja ingesta de folato ha sido asociada con un mayor riesgo de desarrollar adenomas y CCR en los pacientes con neoplasias de aparición esporádica. Esta deficiencia se ha asociado con una alteración en el proceso normal de metilación del ADN y cambios en los cromosomas y la cromatina, entre otros. Los pacientes con EII se encuentran en riesgo de deficiencia de folato porque la sulfapiridina, componente de la sulfasalazina usado en la terapia EII, puede conducir a un deterioro de la absorción del mismo.¹²⁶

A pesar que Diculescu et al, mostraron en un metanálisis que tanto la sulfasalazina como la suplementación con ácido fólico tenía un efecto protector en el desarrollo de CCR en pacientes con CUCI de larga data, estudios más recientes han fallado en demostrar este efecto quimioprotector del ácido fólico.¹²⁶

El rol quimioprotectivo de la terapia con ácido ursodesoxicólico (UCDA por sus siglas en inglés) está bien establecido en diferentes estudios realizados en pacientes con EII y CEP.¹⁴⁷ La concentración aumentada de ácidos biliares a nivel colónico ha sido considerada como carcinógena, al ser estos ácidos citotóxicos para las células epiteliales del colon e inducir su hiperproliferación.¹²⁶ Tung et al, reportó una fuerte asociación entre el uso de UDCA y la disminución en la prevalencia de displasia colónica (OR:0.18, IC 95%: 0.05-0.61).¹⁴⁷

Aunque estos agentes han demostrado ser beneficiosos para los pacientes en riesgo de CCR, no hay suficiente evidencia para modificar los programas de detección en pacientes con CUCI que usan estos medicamentos, por lo que el uso de estos no debe sustituir a las medidas actuales de vigilancia.¹³⁰

8.1.3 Programas de vigilancia actuales.

Estudios recientes muestran una reducción progresiva en el riesgo de CCR en EII en las últimas dos décadas. Los programas de vigilancia (tabla 18) y nuevas estrategias de tratamiento con cirugía temprana y fármacos biológicos, pueden ser la razón de esta disminución.¹⁴⁸

La mayoría de guías concuerdan en las siguientes recomendaciones:¹²⁶

1. La colonoscopia de cribado se debe realizar en los pacientes durante la remisión clínica de la enfermedad, con el fin de evitar la confusión de los cambios inflamatorios con los displásicos.
2. Esta vigilancia endoscópica se debe iniciar entre los 8 a 10 años del inicio de los síntomas, en pacientes con colitis izquierda o pancolitis.
3. Se deben realizar controles endoscópicos subsecuentes de manera regular, posteriores a la primer colonoscopia.
4. Se deben tomar de 2 a 4 biopsias cada 10 cm en todo el colon, con muestras adicionales de aquellas áreas sospechosas.

Itzkowitz et al, recomienda considerar la posibilidad de tomar biopsias de 4 cuadrantes cada 5 cm en colon sigmoides distal y recto, debido a que la frecuencia de CCR es mayor en este segmento.¹³⁰

Aunque se tiene claro que se deben realizar endoscopias control de vigilancia, tal y como se indica en el punto 3, no existe un consenso sobre el intervalo de tiempo entre las mismas.¹²⁶ En este sentido, las recomendaciones emitidas por el ACG y la AGA sugieren realizar los controles endoscópicos de uno y un máximo de tres años para todos los pacientes afectados.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹

Por el contrario, las guías de la BSG y la ECCO acuerdan fijar este intervalo dependiendo del riesgo que tiene el paciente de desarrollar cáncer, estratificándolos en tres categorías de riesgo: bajo, medio y alto, con intervalos de vigilancia de 5 años, 2-3 años y 1 año, respectivamente.¹⁵⁰⁻¹⁵¹

Tabla 18. Recomendaciones de Vigilancia para Cáncer Colorrectal en Pacientes con EII.				
	AGA 2010	ACG 2010	BSG 2010	ECCO 2013
Primer Tamizaje	Max 8 años	8-10 años	10 años	8 años
Intervalo de vigilancia	1-3 años	1-2-años	riesgo bajo: 5 años, intermedio: 3 años y alto: 1 año.	riesgo bajo: 5 años, intermedio: 2-3 años y alto: 1 año.
Número de biopsias aleatorias	33 o más	33 o más	33 o más	33 o más
Técnica endoscópica	Cromoendoscopia mejor que luz blanca	Luz blanca	Cromoendoscopia mejor que luz blanca	Cromoendoscopia mejor que luz blanca
AGA: Asociación Americana de Gastroenterología, ACG: Colegio Americano de Gastroenterología, BSG: Sociedad Británica de Gastroenterología, ECCO: Organización Europea de Crohn y Colitis. Adaptado de Kim E, Chang D. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. World J Gastroenterol 2014 August 7; 20(29): 9872-9881				

Pacientes con proctosigmoiditis, que tienen poco o ningún aumento en el riesgo de CCR en comparación con la población en general, deberán apegarse a las recomendaciones estándar de prevención de esta neoplasia.¹³⁰ A pesar de la falta de datos, la presencia de un denominado "parche cecal" de eritema con inflamación microscópica en pacientes con proctosigmoiditis no debe alterar esta recomendación.¹³⁰

La mayoría de guías actuales recomiendan que el número total de biopsias obtenidas sea mayor de 33.¹⁴⁶ Lo anterior a pesar de que hoy en día se reconoce la superioridad de la cromoendoscopia en comparación con la endoscopia de luz blanca en el reconocimiento de las lesiones displásicas.¹⁴⁶⁻¹⁵¹

De acuerdo con un estudio realizado por Rubin et al, se necesitan 33 muestras de biopsia para detectar la displasia con una probabilidad de 90%, mientras que se necesitan al menos 64 muestras para lograr una probabilidad de 95% de detectar displasia.¹⁵¹⁻¹⁵²

Sin embargo, este protocolo de toma de biopsias no ha podido demostrar claramente alguna ganancia significativa en tasas de mortalidad o costo-efectividad. Los datos recientes han demostrado que la mayoría de gastroenterólogos no siguen este protocolo de biopsia.¹²⁶

En Gran Bretaña, el 57% de los gastroenterólogos y en Nueva Zelanda el 50% de los especialistas realiza menos de 17 biopsias.¹²⁹ En Alemania, sólo el 9% de los gastroenterólogos siguen las recomendaciones actuales y en el 50% de las colonoscopias se obtienen menos de 10 biopsias por paciente. Por esta razón, en años recientes se está cambiando la técnica de biopsias al azar, por las obtenidas mediante el uso de técnicas endoscópicas especiales, como la cromoendoscopia y endomicroscopia.¹²⁹

Algunos estudios han demostrado que el uso de cromoendoscopia aumenta la tasa de detección de lesiones displásicas en aproximadamente 2 a 3 veces.¹²⁶ Un rendimiento diagnóstico comparable se ha obtenido con azul de metileno e índigo carmín.¹²⁶

En este sentido, Rutter et al mostraron en un estudio comparativo colonoscópico, que el tiempo de salida fue similar entre la endoscopia con técnica de muestras para biopsia al azar y la endoscopia con biopsia guiada por cromoendoscopia, con un tiempo de salida de 10 y 11 min respectivamente.¹⁵³ Adicionalmente, en el segundo protocolo se requirió de menor

número de muestras para detectar lesiones displásicas.¹⁵³

La imagen de banda estrecha (NBI por sus siglas en inglés) es otra técnica disponible que puede proporcionar imágenes claras de la estructura microvascular. Sin embargo, estudios multicéntricos aleatorizados, esta técnica no ha mostrado ser más eficaz que la colonoscopia convencional con luz blanca en la detección de pacientes con neoplasia.¹²⁶

Koutroubakis et al, realizó un estudio de 5 años (2009-2013) que incluyó datos clínicos, de laboratorio, demográficos y de tratamiento de los pacientes con CUCI, en relación con el desarrollo de CCR. La actividad de la enfermedad se evaluó mediante el uso de índice de actividad de CUCI y de biomarcadores séricos como la PCR, VES, hemoglobina, plaquetas y los niveles de albúmina. Se incluyeron un total de 773 pacientes (media de edad: 46 años, 46.4% mujeres), de los cuales 15 desarrollaron CCR (7.1%), mostrando niveles significativamente mayores de PCR, VES y plaquetas; así como niveles menores de hemoglobina y albúmina si se les compara con los pacientes que no presentaron CCR.¹⁵⁴

8.1.4 Manejo de los hallazgos anormales

Una evaluación histológica en la que una sola biopsia revele cambios en la mucosa interpretados como "indefinida para displasia, " " displasia de bajo grado " (DBG), " displasia de alto grado " (DAG), o " adenocarcinoma " se considera un hallazgo anormal.¹³⁰

La decisión de recomendar una colectomía debe ser considerada a la luz de la calidad de la vigilancia endoscópica que se lleva a cabo, es decir, la calidad de la preparación, si se tomaron biopsias suficientes para tener confianza en el diagnóstico final, y la presencia de inflamación activa, que en ocasiones puede dificultar la interpretación de las biopsias como se ha mencionado anteriormente.¹³⁰

La displasia es considerada actualmente como el mayor indicador de riesgo para CCR en pacientes con EII, aunque existen algunas limitaciones en la predicción de la historia natural de la misma.¹⁴⁶ A pesar de que la displasia está presente en un 75% a 90% de los pacientes con CCR, este se puede desarrollar en pacientes sin historia previa de presentarla.

Igualmente, no todos los pacientes con DBG progresarán a DAG y posteriormente a cáncer.¹⁴⁶ En los últimos años, se ha hecho evidente que el tratamiento de la displasia polipoide (elevada) difiere de la de la displasia plana, por lo que recomendaciones al respecto han sido desarrolladas.¹³⁰

Las alteraciones moleculares y genéticas se producen con mayor rapidez en la EII-CCR. Contrario a lo que parece suceder en el CCR esporádico, en donde la pérdida de la función del gen APC se produce tempranamente y las mutaciones de p53 son tardías, en los pacientes EII-CCR con frecuencia se invierte la aparición de estos eventos.¹²⁶

En pacientes en los cuales se encontró displasia en una colonoscopia, la ausencia de displasia en la colonoscopia de seguimiento no proporciona la seguridad de que el riesgo de CCR ha disminuido.¹⁴⁶ Además, los pacientes con biopsias que muestran displasia indefinida tienen un riesgo de progresión a DAG o CCR mayor que pacientes sin displasia.¹⁴⁶

8.2 Cáncer relacionado a fístulas perianales en EC

Los adenocarcinomas anales que surgen de fístulas perianales son una complicación poco frecuente en EC.¹⁵⁵ Laukoetter et al, en un metanálisis que incluyó 20 estudios clínicos entre 1965 y 2008, y un total de 40547 pacientes con EC y cáncer, mostró que la incidencia de neoplasia relacionada con fístulas perianales fue de 0,2 / 1.000 pacientes-año.¹⁵⁶

El inicio temprano de la EII, una duración mayor de 10 años de la enfermedad, colitis crónica con alta actividad inflamatoria y la persistencia de fístulas y estenosis crónicas, parecen ser factores asociados con mayor riesgo de aparición de este tipo de neoplasias.¹⁵⁵

Una revisión sistemática de reportes y series de casos, publicados entre 1950 y 2008, identificó 61 casos de carcinomas asociados a fístulas perianales en pacientes con EC, de los cuales un 61% fueron mujeres, significativamente más jóvenes que la contraparte masculina (47 vs 53 años, $p < 0.032$) y con menor duración de la EC (18 vs 24 años, $p = 0.005$).¹⁵⁷ La mayoría de tumores fueron adenocarcinomas (59%, $n = 36$) o carcinomas de células escamosas (31%, $n = 19$) y la ubicación más frecuentemente involucrada fue el recto (59%, $n = 36$).¹⁵⁷

8.3 Neoplasias extra-intestinales asociadas a EII

El riesgo total de cáncer extra intestinal en pacientes con EII parece no estar incrementado en relación con la población general.¹⁵⁵ Sin embargo, un análisis de los sitios de aparición de diferentes tipos de cáncer ha demostrado que los pacientes con EC son más propensos a desarrollar neoplasias del tracto gastrointestinal superior, pulmón, vejiga urinaria y los cánceres de piel tipo no melanoma y los pacientes con CUCI asocian mayor riesgo de cáncer hepático y del tracto biliar, así como de leucemia.¹⁵⁵

8.3.1 Neoplasias Hematológicas

Los pacientes con EII muestran una tendencia mayor de desarrollar neoplasias hematológicas.¹⁵⁵ En comparación con la población general, los pacientes con CUCI son significativamente más propensos a desarrollar leucemia, mientras que los individuos con EC tienen un mayor riesgo de linfoma, especialmente linfoma no Hodgkin.¹⁵⁵⁻¹⁵⁸

En este sentido, Jess et al analizaron una cohorte de 2325 pacientes con EII y encontraron que individuos con EC tuvieron un riesgo mayor de linfoma (SIR 3.01, IC 95%, 1.21–6.19), particularmente la forma no Hodgkin (SIR 3.43, IC 95%, 1.38–7.07), siendo este efecto independiente de la exposición a tiopurinas y no presente en CUCI.¹⁵⁹

Askling et al, encontraron que la leucemia ocurrió de manera más frecuente de lo esperado en pacientes con CUCI (SIR de 1.8).¹⁵⁸ Nuevamente, la aparición de la enfermedad a edades más tempranas, género masculino y ser mayor de 65 años, son factores de riesgo para la presencia de neoplasias hematológicas en pacientes con EII.¹⁵⁵

La posibilidad de la presencia de patología hematológica maligna en pacientes con EII, debe ser considerada ante la aparición de cambios hematológicos persistentes que no responden a tratamiento, fiebre inexplicable, adenopatías y hepatoesplenomegalia.¹⁵⁵

Teniendo en cuenta el aumento del riesgo observado en los pacientes con EII

recibiendo inmunomoduladores, la combinación de estas terapias debe evitarse en hombres jóvenes propensos a requerir un tratamiento prolongado.¹⁵⁵

8.3.2 Neoplasias Dermatológicas

La mayoría de los estudios poblacionales han encontrado tasas más altas de cáncer de piel de tipo no melanoma (CPNM) en pacientes con EII. El riesgo parece ser mayor en los pacientes con EC que en aquellos con CUCI y tiende a aumentar con la edad.¹⁵⁵ Entre este tipo de neoplasias, los carcinomas de células escamosas (CCE) y el basocelular (CBC) son los CPNM más comúnmente diagnosticados en pacientes con EII.¹⁵⁵

Long et al, analizaron datos de 108579 pacientes con EII, comparados contra 434233 controles sin EII. Después de ajustes por utilización de asistencia sanitaria y comorbilidades, el grupo de EII parece cursar con un riesgo similar para melanoma comparado con la población general (HR ajustado 1.15, IC 95%, 0.97–1.36), pero con un riesgo mayor de CPNM (HR ajustado 1.34, IC 95%, 1.28–1.40). Este aumento fue tanto para EC (HR ajustado 1.48, IC 95%, 1.39–1.58) como para CUCI (HR ajustado 1.23, IC 95%, 1.16–1.31).¹⁶⁰

La mayoría de los estudios coinciden en que la EII per se no aumenta el riesgo de melanoma, aunque se requeriría un estudio con un tamaño de muestra muy grande para poder documentar alguna diferencia significativa en la incidencia de una patología tan poco frecuente como esta neoplasia.¹⁵⁵

El fumado es un factor de riesgo tanto para EC como para el cáncer dermatológico, particularmente el CCE (incluso en la combinación de ambas patologías), aunque por otro lado, se ha asociado con un menor riesgo para el melanoma acral.¹⁵⁵

La valoración dermatológica anual en pacientes con EII es de particular importancia, principalmente si el paciente está tomando un tratamiento inmunosupresor (tiopurinas) y en > 50 años.¹⁵⁵ Es de suma importancia limitar las zonas corporales expuestas al sol y el uso regular de protectores solares.¹⁵⁵

Los pacientes con EII que han sido tratados con éxito por tumores malignos de piel,

corren el riesgo de recurrencia y por lo tanto necesitan un seguimiento continuo, tratando de evitar la utilización de tratamiento combinado de inmunosupresión en estos pacientes (tabla 19).¹⁵⁵

Tabla 19. Riesgo de Cáncer de Piel y Uso Inmunosupresores en EII.			
	Ca Basocelular	Ca Escamoso	Melanoma
	Asociado con 6-MP y exposición solar	Asociado con 6-MP y exposición solar	Incremento del riesgo con 6-MP y anti - TNF
	No recaída cuando se detiene 6-MP	No recaída cuando se detiene 6-MP	Exposición solar
	Metotrexate es probablemente seguro	Metotrexate es probablemente seguro	
AZA /6-MP	Continuar a menos que hayan lesiones numerosas y deformantes (detener). No reiniciar	Continuar a menos que hayan lesiones numerosas y deformantes (detener). No reiniciar	Continuar si resección curativa y seguimiento dermatológico estricto. Detener si metástasis o recurrencia
Anti - TNF	Continuar , no asociación	Continuar , no asociación	Continuar si resección curativa y seguimiento dermatológico estricto. Detener si metástasis o recurrencia
AZA: azatioprina, 6-MP: 6-mercaptopurina, Anti TNF: anticuerpo contra factor necrosis tumoral Adaptado de Swoger J, Regueiro M. et al. Stopping, Continuing, or Restarting Immunomodulators and Biologics When an Infection or Malignancy Develops. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2014; 20:926–935.			

8.3.3 Displasia y Cáncer Cervical

El VPH , un virus de transmisión sexual, es un factor de riesgo causal para cáncer de cuello uterino, el cual continua siendo una de las neoplasias más frecuentes en mujeres a nivel mundial.¹⁶¹

Las guías para pacientes infectadas por VIH recomiendan la realización anual de una prueba de citología cervical (prueba de Papanicolaou) sin la prueba del VPH.¹⁶² Estas directrices se aplican a todos los pacientes inmunocomprometidos, independientemente de la causa de su condición y por ende se pueden aplicar a paciente con EII y tratamiento inmunosupresor.¹⁶¹

Los pacientes con EII pueden asociar diferentes niveles de inmunosupresión dependiendo de la terapia utilizada y severidad de enfermedad, por lo cual se recomienda la realización de una prueba anual en aquellas mujeres recibiendo inmunomoduladores, anti-

TNF o una combinación de ambas.¹⁶¹ Sin embargo, el riesgo de cáncer de cuello uterino en pacientes con EII recibiendo este tipo de tratamiento no está bien establecido y la evidencia actual no es concluyente con respecto a si el riesgo de DAG y el cáncer de cérvix es en realidad mayor en este grupo mujeres.¹⁶¹

Kane et al, encontró un aumento significativo en el porcentaje de anormalidades cervicales de alto riesgo en pacientes con EII que habían sido expuestas a terapia inmunosupresora, en comparación con aquellas pacientes sin exposición a este tipo de tratamiento.¹⁶³

Allegretti et al, realizaron un metanálisis basado en cinco estudios de cohorte y tres estudios de caso-control en pacientes inmunosupresos con EII.¹⁶¹ De un total de 77116 pacientes, alrededor de 995 presentaron DAG o cáncer de cérvix, mostrando un riesgo superior que los controles sanos (OR= 1.34, IC 95%: 1.23-1.46), y por ende se justifican controles de citología cervical más frecuentes.¹⁶¹

8.4 Riesgo de Neoplasia según el medicamento inmunosupresor utilizado

Desde 1995, algunos estudios han tratado de investigar el riesgo asociado con la utilización de terapia anti-TNF en pacientes con EII. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes asociaron la utilización de tiopurinas por lo que ha sido difícil atribuirle los diferentes hallazgos solamente al tratamiento biológico.¹⁵⁵

Los resultados del primer metanálisis al respecto, publicado en 2008, basado en estudios controlados en pacientes con EC y tratamiento biológico, mostró que la incidencia de cáncer de cualquier tipo fue similar entre estos pacientes y los controles.¹⁶⁴

Hallazgos similares han surgido más recientemente (2014) a partir de una revisión sistemática de 22 estudios controlados aleatorizados en donde no se encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos con tratamiento anti-TNF vs. placebo, en cuanto a la frecuencia de los tumores malignos diagnosticados en el primer año de tratamiento.¹⁶⁵

Osterman et al, realizaron un análisis combinado de datos provenientes de ensayos clínicos con adalimumab en EII, publicado en el 2014. El estudio no reveló ningún aumento en el riesgo de cáncer en general con monoterapia, pero si fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron adalimumab e inmunomoduladores como terapia combinada.¹⁶⁶

En general, se ha determinado que el tratamiento con tiopurinas aumenta el riesgo de CPNM probablemente relacionado con el aumento en la fotosensibilidad inducida por el medicamento, la cual aumenta según la duración del tratamiento y se relaciona con la presencia de productos fotoquímicos de ADN 6-tioguanina, que se traduce en la sensibilidad selectiva a la luz UVA.¹⁶⁰

En un metanálisis reciente, la razón de incidencia estandarizada global para linfoma considerado en estudios poblacionales, se incrementó de manera significativa (5,7; IC 95%, 3.2 -10.1) en pacientes con EII en tratamiento actual con tiopurinas, pero no en pacientes con historia de uso previo de las mismas o en aquellos que del todo nunca las habían recibido.¹⁶⁷ El riesgo absoluto fue globalmente multiplicado por un factor de 2 a 3 en hombres comparado con mujeres, independientemente de la edad y la exposición al fármaco.¹⁶⁷

Long et al, determinaron que el uso de Anti-TNF se asoció de manera independiente a un riesgo mayor de melanoma en pacientes con EII (OR 1.9, IC:95%, 1.1–3.3).¹⁶⁸

En individuos con EII e historia de cáncer, el riesgo de recurrencia o de desarrollo de una nueva neoplasia, se incrementa hasta en 2 veces en comparación con pacientes sin historia de patología oncológica, independientemente de si reciben o no inmunosupresores.¹⁵⁵

Si un tumor sólido se desarrolla en un paciente que recibe AZA, 6MP o anti-TNF, la inmunosupresión puede ser continuada si la lesión es resecada completamente, pero se deben discontinuar en caso de enfermedad metastásica o en pacientes sometidos a quimioterapia.¹⁶⁹ Una vez que el cáncer se erradique y la quimioterapia se detuvo, por lo general la tiopurina o el anti-TNF puede reanudarse. En caso de linfoma se debe suspender la inmunosupresión.¹⁶⁹

Capítulo 9: Fumado y EII

El fumado tiene un impacto crucial en la evolución clínica y la respuesta al tratamiento en EII y puede ser considerado el factor ambiental más ampliamente investigado.¹⁷⁰

Varios mecanismos que parecen explicar los diferentes efectos del tabaquismo en EC y CUCI han sido identificados hasta el momento. Las posibles formas de interacción incluyen cambios en el sistema inmune, tanto a nivel humoral como celular, cambios en los niveles de citoquinas y la modificación de la respuesta inflamatoria mediada por eicosanoides.¹⁷¹ Además, la generación de radicales libres de oxígeno y una capacidad antioxidante reducida podrían ser de importancia, entre otros factores (tabla 20).¹⁷¹

Tabla 20. Posibles Mecanismos Patogénicos de la Interacción entre el Fumado y EII.
Modulación de la respuesta inmune humoral y celular. Cambios en los niveles de citoquinas Modificación de la inflamación mediada por eicosanoides Reducción capacidad antioxidante, producción de radicales libres Liberación de glucocorticoides endógenos Efectos en el moco colónico Alteración flujo sanguíneo de la mucosa colónica Efectos protrombóticos Alteración de la permeabilidad y motilidad intestinal
Adaptado de Birrenbach T, Böcker U et al. Inflammatory Bowel Disease and Smoking - A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2004;10:848–859

El consumo de tabaco tiene un impacto negativo en la evolución de la EC claramente establecido, aumentando la probabilidad de fenotipos estenosante y fistulizantes (tabla 21).¹⁷¹ Por el contrario, el fumado parece proporcionar un efecto protector en CUCI, con un riesgo significativamente elevado de desarrollo de colitis en exfumadores si se compara con individuos que nunca han fumado y un curso más leve de la enfermedad en

exfumadores que retoman el hábito.¹⁷⁰⁻¹⁷²

Las razones que subyacen a los efectos divergentes del fumado en EC y CUCI, siguen siendo en gran medida desconocidos.¹⁷²

Tabla 21. Efectos Nocivos del Fumado en Enfermedad de Crohn.
Deterioro de Calidad de vida documentada en mujeres
Aumento del riesgo de desarrollar recurrencia clínica, quirúrgica y endoscópica.
Recurrencias más severas.
Mayor probabilidad de cirugía temprana.
Efectos adversos asociados a medicamentos (inmunomoduladores y esteroides)
Menor tasa de respuesta a Infliximab.
Progresión de la inflamación a estenosis, fistulas o abscesos.
Factor de riesgo para osteoporosis en mujeres con EII.
Adaptado de Birrenbach T, Böcker U et al. Inflammatory Bowel Disease and Smoking - A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. <i>Inflamm Bowel Dis</i> 2004;10:848–859

Además de aumentar el riesgo de desarrollo de EC, el fumado parece alterar la historia natural de esta enfermedad.¹⁷²

Seksik et al, en un estudio francés que incluyó cerca de 3000 pacientes con EC, divididos en no fumadores, fumadores menores (1-10 cigarros /día) y fumadores mayores (> 10 cigarros /día), examinó el porcentaje de tiempo en el cual los pacientes experimentaron actividad de la enfermedad y los requerimientos de inmunosupresión.¹⁷³ El análisis multivariable reveló que los no fumadores experimentan menor tiempo con enfermedad activa que los fumadores menores y mayores (33% vs. 38% vs. 41% años con enfermedad activa, respectivamente), así como menor exposición a inmunosupresores (32% vs. 34% vs. 36% años de exposición, respectivamente).¹⁷³

Un estudio de cohorte reciente en 3224 pacientes con EC, que utilizó la base de datos

nacional española de EII (ENEIDA), documentó que los fumadores activos tuvieron menor probabilidad de desarrollar enfermedad colónica que los no fumadores (7.9% vs. 10.9%, $p < 0.05$), pero mayor probabilidad de enfermedad perianal (29.5% vs. 26.2%, $p < 0.05$) y estenosante (22.5% vs 19.3% $P < 0.05$).¹⁷⁴

Algunos estudios han demostrado los efectos deletéreos del fumado y la probabilidad de intervenciones quirúrgicas en pacientes con EC.¹⁷² Un estudio cohorte de 174 pacientes seguidos por 10 años, encontró que los fumadores tuvieron un incremento en el riesgo de cirugía comparado con los no fumadores, siendo este efecto más pronunciado en mujeres (OR = 4.2, IC 95%: 2.0 - 4.2) que en hombres (OR = 1.5, IC 95%: 0.8–6.0).¹⁷⁵

En términos de recurrencia o recaídas, Cottone et al encontraron que el fumado es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de recurrencia clínica (HR 1,46), quirúrgica (HR: 2.0) y endoscópica (OR: 2.2), en un grupo de 182 pacientes con EC en los cuales se les intervino quirúrgicamente en un periodo de casi 20 años.¹⁷⁶

En otro estudio, el análisis de los resultados clínicos reveló que el 73% de los no fumadores experimentó respuesta al uso episódico de infliximab en comparación con sólo el 22% de los fumadores ($p < 0,001$). Sin embargo, fumar no alteró el resultado clínico en pacientes con enfermedad fistulizante.¹⁷⁷

En concordancia con los efectos perjudiciales del tabaquismo sobre el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento médico y quirúrgico en la EC, dejar de fumar parece ser beneficiosa para estos pacientes con patología intestinal.¹⁷² Un estudio investigó 474 pacientes con EC que fumaban más de dos cigarrillos al día y los invitó a dejar de fumar con el apoyo en forma de asesoramiento y terapia de reemplazo de nicotina.¹⁷⁸ Los 59 pacientes (12%) que se abstuvieron de fumar durante al menos un año (abstinencia confirmada por análisis de cotinina en orina) se compararon con el mismo número de controles no fumadores y de pacientes fumadores con EC por al menos dos años de seguimiento. El riesgo de exacerbación de la enfermedad y la necesidad del uso de esteroides e inmunosupresión en los pacientes que dejaron de fumar fue menor que los individuos que continuaron fumando ($P < 0,001$ para los tres grupos), sin determinarse una diferencia significativa entre los ex fumadores y los no fumadores.¹⁷⁸

En lo que respecta a CUCI, Harries et al, en un estudio efectuado en 1981 en 230 pacientes con EII, encontró que un 42% de pacientes con EC, un 44% de pacientes control y tan solo un 8% de los pacientes con CUCI eran fumadores activos. Una mayor proporción de pacientes con CUCI eran exfumadores, a diferencia de pacientes con EC o controles (44%, 27% y 20%, respectivamente).¹⁷⁹

Mahid et al, en un metanálisis realizado en 2006, confirmó el efecto protector del fumado en CUCI, en donde se demostró que los fumadores tienen un OR de desarrollar la enfermedad de 0,58 (IC: 95%, 0,45-0,75) en comparación con los no fumadores.¹⁸⁰

Un estudio de cohorte que incluyó 556 pacientes con CUCI, analizó las diferencias en el curso de la enfermedad entre fumadores y no fumadores.¹⁸¹ El mismo encontró una reducción en el uso de corticoesteroides (52% vs. 63% P = 0.05) y tasas de colectomías (32% vs. 42% P = 0.04) entre fumadores y no fumadores, respectivamente.¹⁸¹ Así mismo, se determinó que los pacientes con una enfermedad limitada al inicio del estudio, la progresión a pancolitis fue menor en el grupo de fumadores (14% contra 26% ; P = 0.04).¹⁸¹

Una serie de estudios publicados reportan una interacción entre el género y el efecto del tabaquismo sobre la EII. Los datos sugieren que las mujeres tienen más probabilidades de ser fumadores al momento del diagnóstico de EC que los hombres y que las mujeres fumadoras son más propensas a requerir cirugía para su EC que los pacientes fumadores masculinos.¹⁷⁵⁻¹⁸²

Persson et al, han postulado que el tabaquismo aumenta hasta 5 veces el riesgo de sufrir EC en las mujeres con este hábito en comparación a las no fumadoras, mientras que los hombres fumadores tenían solamente un leve aumento del riesgo (1,3 veces).¹⁸³

Un análisis de 688 pacientes con colitis por EC, reveló que las pacientes fumadoras están más propensas a padecer la enfermedad a edades más tempranas que las no fumadoras (29 vs. 35 años, p< 0.001) y mayor requerimiento de inmunomoduladores (10 años de riesgo acumulado de 58% ± 4% en las mujeres fumadoras frente al 48% ± 5% en mujeres no fumadoras P <0,001); ninguno de estos efectos fueron observados en hombres.¹⁸⁴ El mismo estudio encontró que el efecto protector del consumo de tabaco en pacientes con CUCI (978

pacientes) y en colitis indeterminada (118 pacientes) fue más marcada en los hombres. Por otro lado, mientras que la edad de aparición de CUCI fue significativamente mayor en los hombres fumadores en comparación con los no fumadores (41 años frente a 32 años, $p < 0,001$), este efecto no se observó en las mujeres (33 años en ambos grupos). Del mismo modo, el uso de inmunomoduladores en CUCI se redujo significativamente en los hombres fumadores en comparación con los no fumadores ($8 \pm 4\%$ frente a $26 \pm 4\%$, $p < 0,01$), un efecto que no se ve en las mujeres.¹⁸⁴

Los mecanismos mediante los cuales el tabaquismo se asocia con alteraciones en la microbiota intestinal no están claros. Los fumadores pueden tener características propias de comportamiento, tales como los hábitos alimentarios, en donde el mayor consumo de grasa y el menor consumo de fibra pueden predisponer a una disbiosis intestinal.¹⁷² Sin embargo, no se puede descartar un posible efecto directo del fumado sobre la microbiota.¹⁷²

Dejar de fumar es claramente difícil, quedando comprobado en una revisión sistemática de Cochrane sobre el papel de los consejos del médico para suspender el hábito en la población general, en la cual se demostró que una breve intervención médica sólo mejoró la probabilidad de abandono del mismo en un 1-3% sobre una tasa de éxito sin ayuda de un 2-3%.¹⁸⁵

Se han realizado estudios en relación con el tiempo transcurrido entre el abandono del hábito de fumar y el inicio de los síntomas en CUCI.¹⁷¹ Sin embargo, es difícil concebir un mecanismo patogénico que explique el hecho de que el abandono de fumar tiene como resultado un efecto de rebote con respecto al riesgo de adquirir esta enfermedad, a menudo posterior a varios años de la suspensión de este hábito.¹⁷¹

CONCLUSIONES

- ✓ A nivel mundial, está ampliamente demostrada la necesidad de implementar parámetros de calidad para el seguimiento de todos los pacientes con EII, que permitan mejorar y homogenizar la atención de los mismos.

- ✓ Diferentes grupos especializados han desarrollado iniciativas para la aplicación y medición de dichos parámetros, que en su mayoría cuentan con evidencia suficiente que apoya su utilización. Entre los más frecuentemente utilizados en pacientes ambulatorios se encuentran los siguientes:
 - Clasificar adecuadamente la EII por tipo, localización anatómica y grado de actividad.
 - Uso de terapia ahorradora de esteroides (en aquellos casos en donde se ha utilizado al menos 10 mg de prednisona o su equivalente por ≥ 16 sem)
 - Valorar el daño iatrogénico relacionado con esteroides (evaluación de pérdida mineral ósea)
 - Adecuado esquema de inmunización que incluya a la vacuna contra Influenza y neumococo y evitando vacunas de virus vivos atenuados en el contexto de inmunosupresión.
 - Prevención de infecciones oportunistas, incluyendo el test para TB latente y serología viral por VHB previo inicio tratamiento anti-TNF
 - En pacientes con diagnóstico de CUCI extensa o EC colónica por al menos 8-10 años, se debe realizar vigilancia con endoscopia baja cada 1-3 años.
 - Vigilancia anual por dermatología para detección de Melanoma, Ca Basocelular y Ca Células Escamosas.
 - Implementar controles para la detección por displasia y/o Ca Cérvix.
 - Tamizaje e intervenciones para la cesación del fumado.

- ✓ Estos parámetros pueden ser ampliamente aplicados en la Caja Costarricense del Seguro Social, tanto a nivel de hospitales centrales como periféricos, gracias a la

disponibilidad de laboratorios, estudios de gabinete y especialistas, que pongan en práctica un adecuado seguimiento de pacientes con EII y de esta manera intentar disminuir la morbimortalidad en este grupo.

- ✓ El creciente número de pacientes en tratamiento con biológicos en la seguridad social, obligan a los médicos tratantes a un adecuado tamizaje para disminuir reacciones adversas y complicaciones secundarias al uso de los mismos.
- ✓ El desarrollo de un instrumento práctico, aplicable al seguimiento ambulatorio de los pacientes con EII permitirá, realizar una medición más objetiva del manejo de este grupo de individuos en los diferentes centros médicos de la CCSS.

Instrumento Propuesto para el Seguimiento de
Pacientes Ambulatorios con EII en la Caja
Costarricense del Seguro Social



Seguimiento de Pacientes Ambulatorios con EII

NOMBRE:

EXPEDIENTE:

FECHA:

CARACTERIZACIÓN:

SUBTIPO	LOCALIZACIÓN (CLASIFICACIÓN DE MONTREAL)			GRADO ACTIVIDAD
CROHN 	A1 menor de 16 años A2 entre 17 y 40 años A3 mayor de 40 años	L1 ileal L2 colónico L3 ileocolónica L4 Gastrointestinal alta*	B1 no estenosante - no penetrante B2 estenosante B3 penetrante p enfermedad perianal **	CDAI:
CUCI 	E1 E2 E3	Proctitis Ulcerativa CUCI izquierda (distal) CUCI extenso o pancolitis		ÍNDICE O SCORE DE MAYO:

TRATAMIENTO ACTUAL:

MEDICAMENTO	DOSIS y FRECUENCIA	RECORDAR
5-ASA (especificar):		Monitoreo de PFR y EGO
Esteroides (especificar):		Considerar terapia ahorradora de esteroides si: prednisona o equivalente > 10 mg/día ≥ 16 sem.
Tiopurinas (especificar):		Monitoreo de hemograma, PFR y PFH cada 6 meses.
Anti – TNF (especificar):		Valorar presencia de infección por VHB o TB latente previo a su inicio (si infección activa no se debe iniciar biológico). Monitoreo de hemograma, PFR y PFH.
Otros:		

PREVENCIÓN DE INFECCIONES OPORTUNISTAS (preferible al momento del diagnóstico o previo al inicio del tratamiento inmunosupresor):

PRUEBAS:	POS	NEG	OBSERVACIONES (especificar resultado y tratamiento recibido)
Serología :VHB			
VHC			
HIV			
PPD (>5mm) - QuantiFeron			
Radiografía tórax			
Examen General Orina			
Frotis Heces (parásitos)			

ESQUEMA INMUNIZACIÓN (se debe revisar antecedentes infecciosos y esquema de vacunación desde el momento del diagnóstico. RECUERDE: no aplicar vacunas de virus vivos atenuados en inmunosupresos):

VACUNA	PACIENTES META	FRECUENCIA	FECHA APLICACIÓN
Influenza	Todos (evitar presentación intranasal en inmunosupresos)	Anual	
Neumococo (PCV-13, PPSV 23)	Inmunosupresos	Dosis única con refuerzo a los 5 años.	
VHB	No inmunizados (confirmar seroconversión)	3 dosis en 6 meses.	
VHA	No inmunizados	2 dosis en 6 meses o en conjunto con VHB (combinada)	
Td / Tdap	Todos	Si no previa: 3 dosis (0,6,12 meses) luego 1 dosis cada 10 años	
VPH	Todos (entre los 9-26 años de edad, independientemente de inmunosupresión)	3 dosis en 6 meses.	
Meningococo	Todos (según riesgo de meningitis)	Dosis única	
Varicela (virus vivo atenuado)	No inmunizados . Contraindicada en inmunosupresos.	2 dosis separadas 4-8 sem	
Sarampión, paperas y rubeola (virus vivo atenuado)	No inmunizados . Contraindicada en inmunosupresos.	2 dosis separadas 4 sem	
Herpes Zoster (virus vivo atenuado)	Contraindicada en inmunosupresos.	Dosis única	

PREVENCIÓN CÁNCER:			Fecha Valoración
Cáncer Colon	<u>CUCI</u> : afectación > recto. <u>CROHN</u> : afectación > 1/3 colon. Considerar cromoendoscopia. Tomar ≥ 33 biopsias (2 a 4 biopsias cada 10 cm)	Iniciando a los 8-10 años del diagnóstico. Luego cada 1-5 años según riesgo.	
Cáncer Piel	En inmunosupresos (tiopurinas – biológicos). Recomendar uso de protección solar.	Valoración anual por dermatólogo	
Cáncer Cervical	En inmunosupresos (tiopurinas – biológicos).	PAP anual.	
Cáncer Vejiga	FR: Masc > 60 años , fumadores, tratamiento tiopurinas	EGO	

OTRAS VALORACIONES:			Fecha Valoración
Evaluación Densidad Ósea	Factores de riesgo: historia de fracturas vertebrales, postmenopáusicas, hombres > 50 años, terapia crónica con esteroides (>3 meses) actual o previa, hipogonadismo o desnutrición.	DXA cada 2 años o según hallazgos	
Cesación del Fumado	Referir a Clínica de Cesación de Fumado a todos los pacientes tabaquistas activos	Reforzar en cada consulta	

BIBLIOGRAFÍA

1. Melmed G, Siegel C. Quality Improvement in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology*. 2013; 9 (5): 286-292.
2. Institute of Medicine. Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century. 2001 <http://www.iom.edu/~media/Files/Report%20Files/2001/Crossing-the-Quality/Chasm/Quality%20Chasm%202001%20%20report%20brief.pdf>. (Accesado junio 2016)
3. Ahmed S, Siegel C et al. Implementing Quality Measures for Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2015; 17:14.
4. Reddy SI, Friedman S, Telford JJ, et al. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1357-1361.
5. Spiegel BM, Ho W et al. Controversies in ulcerative colitis: a survey comparing decision making of experts versus community gastroenterologists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:168-174, 174.e1.
6. Esrailian E, Spiegel B et al. Differences in the management of Crohn's disease among experts and community providers, based on a national survey of sample case vignettes. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1005-1018.
7. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of Inflammatory Bowel Disease in adults. *Gut*, 2011; 60 (5):571-607.
8. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Porter CQ, et al. Direct health care costs of Crohn's disease and ulcerative colitis in US children and adults. *Gastroenterology*. 2008;135:1907-1913.
9. IBD Standard Group. Quality Care Service Standards for the Healthcare of People Who Have Inflammatory Bowel Disease (IBD). http://www.ibdstandards.org.uk/uploaded_files/IBDstandards.pdf. (Accesado Junio 2016).
10. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Quality of health care. Part 2: measuring quality of care. *N Engl J Med*. 1996; 335:966-970.
11. Kappelman M et al. Quality of Care in Inflammatory Bowel Disease: A Review and Discussion. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):125-133.
12. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2008;134:680-687.
13. Wilson B, Lonnfors S, Hommes DW, Vermiere S, Greco M, Bell C, et al. A European Crohn's and ulcerative colitis patient life IMPACT survey. Eighth Congress of the European Crohn's and Colitis Organisation; 2013.
14. Melmed G, Ippoliti A, Papadakis K, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1834-1840.
15. Mawdsley JE, Irving PM, Makins RJ, Rampton DS. Optimizing quality of outpatient care for patients with inflammatory bowel disease: the importance of specialist clinics. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:249-253.
16. Vienne A, Simon T, Cosnes J, Baudry C, Bouhnik Y, Soule JC, et al. Low prevalence of colonoscopic surveillance of inflammatory bowel disease patients with longstanding extensive colitis: a clinical practice survey nested in the CESAME cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:188-95.
17. Negreanu L et al. Excellence Centers in Inflammatory Bowel Disease in Romania: a Measure of the Quality of Care. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2014; 23 (3): 333-337.
18. Panés J et al. Improving quality of care in inflammatory bowel disease: What changes can be made today?. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2014; 8, 919-926.
19. Feuerstein J et al. Poor Documentation of Inflammatory Bowel Disease Quality Measures in Academic, Community, and Private Practice. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:421-428.
20. American Gastroenterology Association. Adult Inflammatory Bowel Disease Physician Performance Measures Set. Agosto 2011;1-52.
21. Services CfmaM. Physician Quality Reporting System (PQRS) measures list. 2015.
22. Louis E et al. Necessity of phenotypic classification of Inflammatory Bowel Disease. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 25 Suppl. 1 (2011) S2-S7.
23. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.

24. Satsangi J et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–753.
25. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004;53:v1-v16.
26. Dignass A, Eliakim R et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; 6: 965–990.
27. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8–15.
28. Assche G, Dignass A et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4,7–27.
29. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244–50.
30. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, 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):5–36.
31. Weizman AV et al. Interventions and targets aimed at improving quality in inflammatory bowel disease ambulatory care. *World J Gastroenterol* 2013 October 14; 19(38): 6375-6382.
32. Peyrin-Biroulet L, Panés J et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14:348–354.
33. Best WR, Bectel JM et al. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3):439-444
34. Sandborn W, Feagan B et al. A Review of Activity Indices and Efficacy Endpoints for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2002;122:512–530.
35. Best WR, Bectel JM, Singleton JW. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI). *Gastroenterology* 1979;77:843–846.
36. de Dombal FT, Softley A. IOIBD report no1: Observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. International Organisation for the Study of Inflammatory Bowel Disease. *Gut* 1987;28:474–481.
37. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet*. 1980;1:514.
38. Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20:27–32.
39. Kornbluth A et al. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:501–523.
40. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-1048.
41. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625–1629.
42. Lewis JD, Chuai S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660–1666.
43. Bouguen G, Levesque BG, Pola S, et al. Feasibility of endoscopic assessment and treating to target to achieve mucosal healing in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):231-9.
44. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013;145 (5):987-95.
45. Samuel S, Bruining DH et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(1):49-54.e1.
46. Targownik LE, Nugent Z, Singh H et al. Prevalence of and outcomes associated with corticosteroid prescription in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:622–30.
47. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-362.
48. Lichtenstein GR, Feagan BG et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):621-30.
49. American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute

- Medical Position Statement on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130:935–939.
50. Herrinton LJ, Liu L, Fireman B et al. Time trends in therapies and outcomes for adult inflammatory bowel disease, Northern California, 1998-2005. *Gastroenterology* 2009; 137: 502-511.
 51. Kappelman MD, Bousvaros A et al. Intercenter variation in initial management of children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 890-895.
 52. Miheller P, Lőrinczy K et al. Clinical relevance of changes in bone metabolism in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 28; 16 (44): 5536-5542.
 53. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124:795.
 54. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1–129.
 55. Andrade C, Castro A et al. Risk factors for osteoporosis in inflammatory bowel disease patients. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015; 6(4): 210-218.
 56. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122:599.
 57. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133:795.
 58. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 795-799.
 59. Loftus EV Jr, Crowson CS et al. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002; 123: 468-475.
 60. Vogelsang H, Schofl R, Tillinger W, Ferenci P, Gangl A. 25- hydroxy-vitamin D absorption in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*. 1997; 109:678 – 682.
 61. Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: safety of low-dose corticosteroids. *Ann Rheum Dis* 1986;45:950–953.
 62. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(6):607-614.
 63. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005; 54:479.
 64. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Determinants of vitamin D status in adult Crohn's disease patients, with particular emphasis on supplemental vitamin D use. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(7):889-896.
 65. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K. The effects of smoking on bone metabolism. *Osteoporos Int*. 2012; 23: 2081-2092.
 66. Silvennoinen JA, Lehtola JK, Niemelä SE. Smoking is a risk factor for osteoporosis in women with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 367-371.
 67. Leslie WD, Miller N et al. Body mass and composition affect bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 39-46
 68. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 456-463.
 69. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. *British Society of Gastroenterology*. *Gut*. 2000; 46 Suppl 1: i1-i8.
 70. Chaudrey K et al. Updates in vaccination: recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(11): 3184-3196.
 71. Mill J et al. Preventing infective complications in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (29): 9691-9698.
 72. Sánchez M et al. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(9): 1354-1358.
 73. Rahier JF et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2009; 3: 47-91.
 74. Wasan S, Baker S et al. A Practical Guide to Vaccinating the Inflammatory Bowel Disease Patient. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1231–1238.

75. Carrera E et al. Efficacy of the vaccination in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(9): 1349-1353.
76. Yeung JH, Goodman KJ et al. Inadequate knowledge of immunization guidelines: a missed opportunity for preventing infection in immunocompromised IBD patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 34-40.
77. Mamula P, Markowitz JE, Piccoli DA, Klimov A, et al. Immune response to influenza vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 851-856.
78. Melmed GY, Agarwal N et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 148-154.
79. Dotan I, Werner L et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 261-268.
80. Rahiera J.F, Magrob F, Abreu C et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2014; 8: 443–468.
81. Gisbert JP et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 1460-1466.
82. Chaparro M, Villagrasa JR, Rodriguez Nogueiras A, Gisbert JP. Immune response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: S197.
83. Radzikowski A, Banaszkiwicz A et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 1117-1124.
84. Ansari F, Baker RD, Patel R, Baker SS. Varicella immunity in inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 386-388.
85. Naganuma M, Nagahori M et al. Poor recall of prior exposure to varicella zoster, rubella, measles, or mumps in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 418-422.
86. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 1483-1490.
87. Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Seward J. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008; 57: 30.
88. Ying Lu et al. Immunizations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1417-1423.
89. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 2001;411:599–603.
90. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut.* 2008;57:549–558.
91. Aberra FN, Lichtenstein GR. Methods to avoid infections in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:685–695.
92. Toruner M, Loftus E, Colombel JF. Risks factors for opportunistic infections in inflammatory bowel diseases: a case–control study *Gastroenterology* 2006;130:A71.
93. Billioud V, Ford AC et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014;12:224-230.
94. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre- operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2013; [Epub ahead of print].
95. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor-alpha Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268-76.
96. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, et al. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1473–80.
97. Reijasse D, Le Pendeven C, Cosnes J, et al. Epstein–Barr virus viral load in Crohn's disease: effect of immunosuppressive therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:85–90.

98. Juffermans NP, Jager A, Kersten MJ, et al. [Epstein–Barr virus- related lymphomas in patients with inflammatory bowel disease]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:1859–63.
99. Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, et al. Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *J Rheumatol* 2004;31:2517–8.
100. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo A, et al. Hepatitis related to cytomegalovirus infection in two patients with Crohn’s disease treated with azathioprine. *Dig Liver Dis* 2000;32:626–9.
101. Kovacs JA, Masur H. Prophylaxis against opportunistic infections in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2000;342:1416-29.
102. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1–6.
103. Ben-Ami H, Ginesin Y, Behar DM, et al. Diagnosis and treatment of urinary tract complications in Crohn’s disease: an experience over 15 years. *Can J Gastroenterol* 2002;16:225–9.
104. Mow WS et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:309–13.
105. Almawi WY, Beyhum HN, Rahme AA, et al. Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids. *J Leukoc Biol.* 1996;60:563–572.
106. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology.* 2003;125:320–327.
107. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11:954– 963.
108. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, et al. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 2004;28:365–373.
109. Garrido Serrano A, Perez Martin F, Guerrero Igea FJ, et al. Fatal infectious mononucleosis during azathioprine treatment in Crohn’s disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23:7–8.
110. LeMense GP, Sahn SA. Opportunistic infection during treatment with low dose methotrexate. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:258–260.
111. Strangfeld A, Eveslage M, et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1914.
112. Dunlop H. Infliximab (Remicade) and etanercept (Enbrel): serious infections and tuberculosis. *Can Med Assoc J.* 2004;171:992–993.
113. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ;33:619- 33.
114. Park SH, Yang SK, et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2004-10.
115. Loras C, Gisbert JP, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340-6.
116. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990; 22:153.
117. Aberra FN, Stettler N, Brensinger C, Lichtenstein GR, Lewis JD. Risk for active tuberculosis in inflammatory bowel disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1070-5.
118. Shim T. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Intest Res* 2014;12(1):12-19 .
119. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in tuberculosis--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:209.
120. Shahidi N, Fu Y-TN et al. Performance of interferon-gamma release assays in patients with inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:2034-42.
121. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147:699.
122. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum*

- 2005; 34:12.
123. Ringheanu M, Daum F et al. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:801.
 124. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194:486.
 125. Takeuchi T, Tatsuki Y et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:189-94.
 126. Kim E, Chang D. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; 20(29): 9872-9881.
 127. Bargen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. 1928. *Dis Colon Rectum*. 1994 Jul;37(7):727-730.
 128. Brackmann S, Andersen S et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2009; 44: 46-55.
 129. Rosario F, Michela C et al. Colorectal Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Disease: The Need of A Real Surveillance Program. *Clinical Colorectal Cancer*. 2016. [Epub ahead of print].
 130. Itzkowitz S, Present D et al. Consensus Conference: Colorectal Cancer Screening and Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:314–321.
 131. Triantafyllidis J, Nasioulas G et al. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies. *Anticancer Research*. 2009; 29: 2727-2738.
 132. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001; 48: 526-535.
 133. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1097-1104.
 134. Freeman HJ et al. Colorectal cancer complicating Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 2001 Apr;15(4):231-6.
 135. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990; 323:1228-1233.
 136. Von Roon A, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Col Rect* 2007;50(6): 839-855.
 137. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994; 35: 950-954.
 138. Söderlund S, Brandt L et al. Decreasing time- trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136(5):1561-1567.
 139. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, Kaplan GG. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and metaanalysis. *Hepatology* 2011; 53: 1590-1599.
 140. Soetikno RM, Lin OS et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48-54.
 141. Zheng H, Jiang X. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2016; 28:383–390.
 142. Lindström L, Lapidus A et al. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(11):1392-7.
 143. Braden B, Halliday J et al. Risk for colorectal neoplasia in patients with colonic Crohn's disease and concomitant primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(3):303-308.
 144. Askling J et al. A, Löfberg R, Ekblom A. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1356-1362.
 145. Gupta RB, Harpaz N et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007; 133: 1099-1105.

146. Farraye FA, Odze RD et al. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):738-745
147. Tung BY, Emond MJ et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med* 2001; 134: 89-95.
148. Andersen NN, Jess T. Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased? *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7561-7568.
149. Kornbluth A et al. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):501-523.
150. Annese V et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec 15;7(12):982-1018.
151. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011 May;60(5):571-607.
152. Rubin CE, Haggitt RC et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103(5):1611-1620.
153. Rutter MD, Saunders BP, Scho eld G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pancolonial indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 256-260.
154. Koutroubakis I, Regueiro M. Multiyear Patterns of Serum Inflammatory Biomarkers and Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2016; 22 (1):100-105.
155. Annese V, Beaugerie L et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 945–965.
156. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15:576–83.
157. Thomas M, Bienkowski R, Vandermeer TJ, et al. Malignant transformation in perianal stulas of Crohn's disease: a systematic review of literature. *J Gastrointest Surg* 2010;14:66–73.
158. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2005;54:617–22.
159. Jess T, Horvath-Puho E et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1869–76.
160. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and non- melanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390–399 e1. (168)
161. Allegretti J, Barnes E et al. Are patients with Inflammatory Bowel Disease on Chronic Immunosuppressive Therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A Meta-Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 ; 21(5): 1089–1097.
162. Mofenson LM, Brady MT et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*. 2009; 58:1–166.
163. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:631–636.
164. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:644–53.
165. Williams CJ et al. Systematic review with metanalysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:447–58.
166. Osterman MT, Sandborn WJ et al. Increased risk of malignancy with adalimumab combination therapy, compared with monotherapy, for Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014;146:941–9.
167. Kotlyar DS, Lewis JD et al. Risk of Lymphoma in Patients with In ammatory Bowel Disease Treated with Azathioprine and 6-Mercaptopurine: a Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847–58.
168. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and non- melanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390–399 e1.

169. Swoger J, Regueiro M. et al. Stopping, Continuing, or Restarting Immunomodulators and Biologics When an Infection or Malignancy Develops. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:926–935.
170. Biedermann L, Fournier N et al. High Rates of Smoking Especially in Female Crohn's Disease Patients and Low Use of Supportive Measures to Achieve Smoking Cessation—Data from the Swiss IBD Cohort Study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2015, 819–829.
171. Birrenbach T, Böcker U et al. Inflammatory Bowel Disease and Smoking - A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848–859.
172. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: Impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *J Crohns Colitis*; 2014(8):717–25.
173. Seksik P, Nion-Larmurier I, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:734–41.
174. Nunes T, Etchevers MJ, Domenech E et al. Smoking does influence disease behaviour and impacts the need for therapy in Crohn's disease in the biologic era. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:752–60.
175. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;98:1123–8.
176. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1994;106:643–648.
177. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123: 707–13.
178. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001;120:1093–9.
179. Harries AD, Baird A, Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:706.
180. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462–71.
181. Mokbel M, Carbonnel F, Beaugerie L, Gendre JP, Cosnes J. Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:858–62.
182. Somerville KW, Logan RF, Edmond M, Langman MJ. Smoking and Crohn's disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;289:954–6.
183. Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Inflammatory bowel disease and tobacco smoke - a case-control study. *Gut*. 1990;31:1377–1381.
184. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Afchain P, Beaugerie L, Gendre JP. Gender differences in the response of colitis to smoking. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:41–8.
185. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD000165