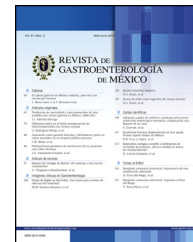




# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Situaciones especiales en la enfermedad inflamatoria intestinal: primer consenso latinoamericano de la *Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO)* (Segunda parte)



J.K. Yamamoto-Furusho<sup>a,\*</sup>, F. Bosques-Padilla<sup>b,c</sup>, P. Daffra<sup>d</sup>, J.A. De Paula<sup>d</sup>, J. Etchevers<sup>d</sup>, M.T. Galiano<sup>e</sup>, P. Ibañez<sup>f</sup>, F. Juliao<sup>g</sup>, P.G. Kotze<sup>h</sup>, J.M. Marroquín de la Garza<sup>b,c</sup>, R. Monreal Robles<sup>b,c</sup>, J.L. Rocha<sup>i</sup>, F. Steinwurz<sup>j</sup>, R. Vázquez-Frías<sup>k,1</sup>, G. Veitia<sup>l</sup> y C. Zaltman<sup>m</sup>

<sup>a</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

<sup>b</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México

<sup>c</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México

<sup>d</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

<sup>e</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Clínica Marly, Bogotá, Colombia

<sup>f</sup> Programa de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

<sup>g</sup> Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia

<sup>h</sup> Hospital Universitario Cajuru, Universidad Católica del Paraná (PUCPR), Curitiba, Brasil

<sup>i</sup> Grupo Académico y de Investigación en Crohn y Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática de México, Ciudad de México, México

<sup>j</sup> Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brasil

<sup>k</sup> Departamento de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México, México

<sup>l</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Vargas, Caracas, Venezuela

<sup>m</sup> Servicio de Gastroenterología, Hospital Clementino Fraga Filho, Departamento de Medicina Interna, Universidad Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Río de Janeiro, Brasil

Recibido el 23 de marzo de 2016; aceptado el 21 de julio de 2016

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Colitis ulcerosa  
crónica idiopática;

**Resumen** Este es el primer Consenso Latinoamericano de la *Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO)* que corresponde a situaciones especiales en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El objetivo de este consenso es concientizar a la comunidad médica de todos los países de América Latina acerca del embarazo, la vacunación, las infecciones y

\* Autor para correspondencia. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14000 Ciudad de México, México. Teléfono: +52-55-55733418; Fax: +52-55-56550942.

Correo electrónico: [kazuofurusho@hotmail.com](mailto:kazuofurusho@hotmail.com) (J.K. Yamamoto-Furusho).

<sup>1</sup> Por parte del *Gastroenterology Pediatrician Team Work*.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2016.07.005>

0375-0906/© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Enfermedad de Crohn;  
Embarazo;  
Cáncer;  
Infecciones;  
Pediatria

## KEYWORDS

Ulcerative colitis;  
Crohn's disease;  
Pregnancy;  
Cancer;  
Infections;  
Pediatrics

las neoplasias, incluyendo el cáncer colorrectal, así como los aspectos pediátricos en pacientes con EII.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Special situations in inflammatory bowel disease: First Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Second part)

**Abstract** This is the first Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) regarding special situations in patients with inflammatory bowel disease (IBD). The aim of this consensus is to raise awareness in the medical community in all Latin American countries with respect to pregnancy, vaccinations, infections, neoplasms, including colorectal cancer, and pediatric issues in patients with IBD.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Embarazo

### Fertilidad y enfermedad inflamatoria intestinal

1. *En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) la fertilidad generalmente no se ve afectada (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%) excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa, mujeres con un historial de cirugía pélvica (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%) u hombres que reciben tratamiento con sulfasalazina (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%).*

Aunque en términos generales las tasas de fertilidad en pacientes con EII son similares a aquellas de la población general, tasas de nacimiento más bajas y familias reducidas son comunes en este grupo de pacientes. La decisión de los pacientes tanto hombres como mujeres de no tener hijos podría ser una explicación de este fenómeno, lo cual subraya el impacto que esta enfermedad tendrá sobre cuestiones de planeación familiar<sup>1,2</sup>.

En los pacientes con EC la fertilidad suele ser normal, aunque puede verse disminuida, especialmente en pacientes con enfermedad activa y/o múltiples cirugías abdominales previas<sup>3</sup>.

En casos de la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) las tasas de fertilidad son normales, excepto en pacientes con colectomía total y reconstrucción de reservorio ileoanal (RIA). De acuerdo con diferentes reportes<sup>4</sup>, puede existir un riesgo tres veces mayor de infertilidad en aquellos pacientes como resultado de adhesiones pélvicas después de cirugía y obstrucción de trompas subsecuente. Dos estudios publicados que evalúan el impacto de la proctocolectomía con reconstrucción de RIA sobre la anatomía pélvica indicaron que un 50% de las pacientes presentaron obstrucción de las trompas de Falopio unilateral o bilateral completa. Este riesgo parecería menor para procedimientos laparoscópicos, aunque hay falta de estudios de confirmación.

Los pacientes masculinos pueden presentar eyaculación retrógrada o disfunción eréctil después de la reconstrucción

de RIA, pero diferentes estudios no muestran evidencia de cambio significativo en la función sexual después de la cirugía<sup>5</sup>.

Con respecto a la medicación para la EII y fertilidad, los hombres que toman sulfasalazina presentan cambios reversibles en el semen (oligospermia, motilidad disminuida y cambios morfológicos) e infertilidad hasta en un 60% de los casos<sup>6</sup>. Los mecanismos de estos efectos no son completamente claros, pero se piensa que la sulfasalazina altera la maduración espermática, un efecto que desaparece a los 2 meses de la discontinuación del medicamento o su cambio a mesalazina.

En contraste, la azatioprina no parece afectar la calidad del semen o producir infertilidad en hombres<sup>7</sup>. El infliximab sí parece afectar la fertilidad, disminuyendo la motilidad espermática, un hallazgo mostrado por un estudio en una pequeña cohorte de pacientes. Sin embargo, el conteo espermático se eleva después de cada infusión<sup>8</sup>. Los mecanismos subyacentes de los efectos de la fertilidad masculina permanecen poco claros.

2. *El uso de anticonceptivos orales no parece empeorar el curso de la EII (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%). En la presencia de factores de riesgo adicionales, el uso de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

El uso de anticonceptivos orales no parece afectar el curso de la EII, como se mostró en varias series de casos y un estudio prospectivo en 331 mujeres con EC, donde el uso de anticonceptivos no influyó en la actividad de la enfermedad<sup>9</sup>. Ambos la EII y el uso de anticonceptivos orales son factores de riesgo para eventos trombóticos. Los estudios muestran que las pacientes con EII presentan un riesgo tres veces mayor para episodios trombóticos<sup>10-12</sup>, por lo cual el uso de anticonceptivos orales en pacientes con EII debe prescribirse caso por caso.

El uso de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) ha mostrado ser seguro durante el embarazo, así como para pacientes con EII. La profilaxis con HBPM es recomendada

para pacientes con EII embarazadas con enfermedad activa o durante la hospitalización<sup>13</sup>.

## Embarazo y enfermedad inflamatoria intestinal

3. *Cuando el embarazo comienza durante la remisión de la enfermedad, el riesgo de recaída es el mismo que para las pacientes no embarazadas. Por otro lado, cuando la concepción se sobrepone con la enfermedad activa, el riesgo de enfermedad persistente es mayor (Nivel de evidencia: 3). Por lo tanto, la concepción se recomienda durante periodos de remisión (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 91%).*

El embarazo parece tener un efecto benéfico sobre los síntomas de la EII, especialmente cuando su desarrollo es durante un periodo de remisión de la enfermedad. Se ha observado una disminución menor, pero significativa, en los niveles del índice Harvey-Bradshaw en pacientes con EC que se embarazan, en comparación con la actividad de la enfermedad durante el previo y/o subsecuente año<sup>14</sup>. Sin embargo, el mecanismo subyacente de este efecto no se sabe, y también ha sido vinculado a pacientes que dejan de fumar durante el embarazo.

El estado de la enfermedad al momento de la concepción es también un factor importante que afecta el curso de la enfermedad. Las pacientes que conciben durante periodos de enfermedad activa generalmente presentarán síntomas durante el embarazo, mientras que las que conciben durante la remisión muy probablemente no presenten síntomas de enfermedad durante el embarazo.

En una cohorte con seguimiento de 10 años, la concepción durante la remisión generalmente significaba que el riesgo de recaída era similar al que presentaban las pacientes no embarazadas. En contraste, cuando la concepción ocurría durante una fase activa de la enfermedad, dos terceras partes de las pacientes presentaron recaídas durante el embarazo<sup>3</sup>.

Desafortunadamente, la mayoría de recaídas, en especial las que ocurren durante el primer trimestre, son seguidamente el resultado de la discontinuación inapropiada de la terapia de mantenimiento.

4. *La mayoría de los fármacos pueden considerarse seguros en su uso durante el embarazo, con la excepción de la talidomida y el metotrexato (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 80%). El infliximab y el adalimumab cruzan la placenta, y en los fetos se ven niveles detectables después del segundo trimestre. La exposición fetal debe limitarse lo más que sea posible y, por lo tanto, estos fármacos deben discontinuarse durante el tercer trimestre. Eventualmente, la continuación del tratamiento con anti-FNT debe establecerse en forma individualizada (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 80%).*

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de EII, con la excepción del metotrexato y la talidomida, no son vinculados a un riesgo incrementado para malformaciones congénitas o eventos fetales adversos, y por lo tanto son aprobados para su uso durante el embarazo.

Muchas pacientes con EII con embarazo abandonan el tratamiento por temor a los efectos adversos sobre el feto. Esto muestra la importancia de proveer a la paciente la información detallada y oportuna sobre los riesgos y beneficios del

tratamiento, previo a la concepción, así como durante el embarazo, y de promover una comunicación cercana entre los médicos tratantes (obstetras, neonatólogos) para evitar inconsistencias<sup>15</sup>.

**Aminosalicilatos.** La sulfasalazina y todos los aminosalicilatos en general son considerados seguros (categoría B de la FDA). Series de casos, cohortes de poblaciones y dos metaanálisis no mostraron ningún incremento en eventos adversos durante el embarazo temprano (embarazo ectópico o aborto espontáneo). Algunos estudios sí encontraron tasas incrementadas de parto prematuro, mortinato y peso bajo al nacer. Sin embargo, la actividad de la enfermedad durante el embarazo es un factor confundente.

Estudios en modelos tanto humanos como animales no mostraron signos de efectos teratogénicos<sup>16</sup>. Únicamente el metaanálisis de Cornish et al.<sup>17</sup> indicó un incremento leve en el riesgo para anomalías congénitas, el cual se interpretó como un resultado de la actividad de la enfermedad.

Ya que la sulfasalazina altera las tasas de absorción de folato, se recomiendan suplementos (2 mg/día) o sustitución con mesalazina.

**Esteroides.** Todos los corticosteroides (categoría c de la FDA) cruzan la placenta, pero son sometidos a una rápida conversión a metabolitos menos activos a través de la acción de la enzima placentaria 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esto ocurre de tal manera que la concentración en la sangre fetal es baja. La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona son metabolizadas rápidamente y la concentración fetal está por debajo de la de dexametasona o betametasona, lo cual los hace medicamentos de elección para el uso durante el embarazo. Aunque en madres que reciben corticosteroides durante el primer trimestre se ha observado un riesgo incrementado para malformaciones orofaciales<sup>18,19</sup>, el riesgo era pequeño y no ha sido confirmado por todos los estudios observacionales<sup>20</sup>.

**Azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP).** Tanto la AZA como su metabolito 6-MP permanecen en la categoría D de la FDA, indicando riesgo para el feto. Esto se remonta a un estudio de 1960, en el cual se observaron efectos teratogénicos en crías de ratones y conejos. Sin embargo, ha habido muchos estudios de casos y controles y de cohorte en humanos desde entonces indicando que este no es el caso, por lo que 9 de 10 expertos dan AZA durante el embarazo<sup>21</sup>.

Los eventos adversos más comúnmente reportados son tasas incrementadas de aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso al nacer, lo cual parecería deberse a una actividad de enfermedad mayor más que al uso de la AZA o 6-MP<sup>22</sup>. Además, un reciente estudio de cohorte multicéntrico, retrospectivo, mostró que no solamente las tiopurinas no estaban vinculadas a un riesgo incrementado para complicaciones durante el embarazo, sino que también podrían tener un efecto protector<sup>23</sup>.

Datos preliminares de pacientes con EII en el registro prospectivo de resultados de embarazo (el estudio PIANO) expuestos a tratamiento con anti-FNT y tiopurina sugieren que no hay vínculo entre la terapia con inmunosupresores y las anomalías congénitas, o crecimiento y desarrollo anormal del recién nacido.

**Ciclosporina.** La ciclosporina (categoría C de la FDA) es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes postrasplante o con enfermedad injerto contra huésped, con la mayoría de la información proveniente de estudios sobre esta población de

pacientes. En un metaanálisis de 410 mujeres embarazadas no se observó ningún incremento en el riesgo para anomalías congénitas<sup>24</sup>. En el contexto de la EII, la ciclosporina prescrita para tratar a la CUCI refractaria ha probado ser tanto segura como efectiva. Aunque el uso de este fármaco debe considerarse para casos de CUCI fulminante, algunos autores sugieren que el uso de primera línea de biológicos es más seguro en aquellos casos (clase B de la FDA), ahora que existe más evidencia sobre su uso durante el embarazo<sup>25</sup>.

**Metotrexato (MTX) y talidomida.** Ambos fármacos son teratogénicos (categoría X de la FDA) y están contraindicados durante el embarazo. Las pacientes de edad reproductiva que reciben estos medicamentos necesitan ser bien informadas y advertidas de la necesidad absoluta para la contracepción efectiva. Aunque existan reportes de desenlaces normales en mujeres que reciben metotrexato durante el primer trimestre, su uso puede inducir un aborto, retraso del crecimiento intrauterino y anomalías congénitas, incluyendo defectos craneoencefálicos, fracaso del cierre del tubo neural y anomalías del sistema nervioso central (SNC)<sup>26</sup>. Los metabolitos MTX intracelulares tienen una muy larga vida media y pueden tardar hasta 6 semanas en depurarse. Así pues, tanto los pacientes masculinos como los femeninos que traten de concebir son aconsejados de discontinuar la dosificación y esperar de 3 a 6 meses antes de abandonar el uso de anticonceptivos.

La talidomida se ha vinculado a malformaciones mayores que afectan a las extremidades, ojos y oídos, y así mismo causan defectos del tubo neural. Las tasas de mortalidad neonatal se elevan hasta el 40%, haciendo su contraindicación durante el embarazo absoluta.

**Biológicos: anticuerpos anti factor de necrosis tumoral (anti-FNT).** Todos los agentes anti-FNT disponibles actualmente son clasificados por la FDA como categoría B para el embarazo, indicando que no se han encontrado efectos teratogénicos en animales, pero que hace falta información controlada sobre su seguridad en humanos. El FNT producido por la placenta juega un papel importante durante el embarazo, interviniendo en el desarrollo inmune fetal durante las etapas tempranas y probablemente protegiendo al feto contra agentes teratogénicos<sup>20</sup>. A pesar de esto, la terapia anti-FNT puede considerarse segura previo al embarazo y en sus etapas tempranas, ya que la IgG no puede cruzar la placenta durante el primer trimestre. El transporte placentario ocurre al final del segundo y durante el tercer trimestre, el cual es el mismo tiempo en que el feto adquiere inmunidad materna, hasta que su propio sistema se vuelva funcional<sup>27</sup>.

El infliximab (IFX) y el adalimumab (ADA) son anticuerpos monoclonales de tipo IgG1, transportados activamente por toda la placenta, mientras que el certolizumab es un fragmento Fab de IgG1, el cual no cruza la placenta. Estudios en animales han confirmado estos hallazgos, pero no existen estudios en humanos.

La transferencia de anticuerpos anti-FNT al feto durante el tercer trimestre expone al recién nacido a un riesgo incrementado para infección, así como a una respuesta inadecuada a vacunación, especialmente con vacunas vivas atenuadas como la BCG, rotavirus y varicela-zóster. Por lo tanto, el IFX y el ADA deben discontinuarse en el tercer trimestre, y la vacunación debe posponerse hasta los 6 meses después del parto<sup>25</sup>. Sin embargo, estudios recientes han

mostrado la presencia de IFX, y también ADA, en la sangre del cordón umbilical de pacientes con CUCI que habían discontinuado el tratamiento con fármacos anti-FNT a las 30 semanas, haciendo que los temas sobre la duración de tratamiento con anti-FNT y cuándo discontinuarlos sigan debatiéndose<sup>28</sup>.

Varios estudios observacionales, registros y revisiones sistemáticas han mostrado que su uso es seguro durante el embarazo<sup>29,30</sup>. El registro PIANO no ha reportado tasas aumentadas de anomalías congénitas, crecimiento y desarrollo anormal, u otras complicaciones en los recién nacidos de madres que reciben biológicos.

Para las recaídas durante el embarazo, el uso de la mesalazina y corticosteroides parece ser la elección de tratamiento preferido. Hay poca información disponible sobre el comienzo de tratamiento con anti-FNT durante el embarazo. A pesar de esto, los riesgos maternos y fetales incrementados vinculados a la enfermedad activa no tratada necesitan considerarse. La posibilidad de indicar terapia con anti-FNT debe considerarse para casos tanto de refractariedad a corticosteroides como para casos de eventos adversos resultantes de su uso. En particular, debe contemplarse certolizumab, porque ha mostrado una transferencia placentaria baja.

**Antibióticos.** El metronidazol (categoría B de la FDA) y el ciprofloxacino (categoría C de la FDA) son antibióticos empleados frecuentemente para el tratamiento de la ECP perianal.

Estudios en animales utilizando metronidazol mostraron efectos cancerígenos y malformaciones orofaciales, aunque estos estudios no se han replicado en humanos.

En un estudio de 2,829 pacientes, su uso no se vinculó a parto prematuro, bajo peso al nacer o anomalías congénitas<sup>31</sup>.

Un metaanálisis que evaluaba el uso de ciprofloxacino durante el primer trimestre no reveló ningún aumento en el riesgo para anomalías congénitas, aborto espontáneo, parto prematuro o bajo peso al nacer<sup>32</sup>. No obstante, debido a los efectos conocidos del ciprofloxacino sobre el hueso y el cartilago, su uso debe evitarse durante el embarazo<sup>33</sup>.

La [tabla 1](#) ilustra todos los medicamentos en pacientes embarazadas con EII.

## Parto, posparto y lactancia

**5. La elección del tipo de parto dependerá principalmente de los requerimientos obstétricos (Nivel de evidencia: 5). Sin embargo, deben tomarse decisiones en conjunto entre los obstetras, ginecólogos y/o cirujanos especializados en EII. En casos de enfermedad perianal activa o afectación rectal, las pacientes deben someterse a parto por cesárea (Nivel de evidencia: 5). La presencia de un reservorio ileoanal o una anastomosis ileo-rectal es una indicación relativa para parto por cesárea electiva (Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%).**

El tipo de parto para madres con EII dependerá de los requerimientos obstétricos. Sin embargo, es mejor que las decisiones tomadas sean conjuntas por gastroenterólogos y/o cirujanos colorrectales. El parto por cesárea se recomienda para los casos de afectación perianal o rectal activa. Aunque la cesárea es a menudo sugerida en todas las pacientes con EC, es razonable permitir el parto vaginal en mujeres



**Tabla 1** Riesgo vinculado a diferentes fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal durante el embarazo y la lactancia

Fármaco	Riesgo durante el embarazo	Riesgo durante la lactancia
Mesalazina / sulfasalazina	Bajo	Bajo
Corticosteroides	Bajo	Bajo <sup>a</sup>
Tiopurinas	Bajo	Bajo <sup>a</sup>
Anti-FNT	Bajo <sup>b</sup>	Probablemente bajo
Ciprofloxacino	Evitar durante el primer trimestre	Evitar
Metronidazol	Evitar durante el primer trimestre	Evitar
Metotrexato	Contraindicado	Contraindicado
Talidomida	Contraindicado	Contraindicado

<sup>a</sup> Desechar la leche materna bombeada hasta 4 h después de la dosificación.

<sup>b</sup> Descontinuar a la semana 24 en los pacientes en remisión.

con enfermedad inactiva o leve<sup>34</sup>. La episiotomía debe evitarse cuando sea posible debido al riesgo subsecuente de compromiso de la enfermedad perianal.

La continencia en pacientes con reconstrucción de reservorio íleo-anal dependerá de la buena función del esfínter. Por lo tanto, se recomienda el parto por cesárea para proteger el esfínter y preservar la función del piso pélvico lo más que sea posible<sup>15</sup>.

6. *La mayoría de los fármacos son seguros para su uso durante la lactancia (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

Estudios recientes indican que las madres lactantes no tienen un riesgo aumentado para la recaída de enfermedad<sup>32</sup>.

Basándose ya sea en la indicación del médico o por elección personal, muchas mujeres eligen no amamantar a sus bebés por miedo a que la medicación pueda afectar al niño.

**Aminosalicilatos.** La concentración en la leche materna es mínima, haciendo que el riesgo de toxicidad no sea muy probable. Este hallazgo se ha confirmado por estudios prospectivos<sup>35</sup>, y la Organización Europea de Enfermedad de Crohn y Colitis (ECCO, por sus siglas en inglés) considera el uso de los aminosalicilatos seguro durante la lactancia<sup>15</sup>.

**Azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP).** Solo cantidades muy pequeñas de metabolitos AZA y 6-MP son excretados a la leche materna en las primeras 4 h después de su dosificación. Por lo tanto, algunos autores recomiendan bombear y descartar (*pump and dump*) la leche materna durante las 4 h después de la dosificación<sup>25</sup>. En cualquier caso, los estudios no han mostrado ningún aumento en el riesgo para infección en niños amamantados por madres expuestas a tiopurinas.

**Metotrexato.** El metotrexato es excretado a la leche materna y es contraindicado tanto durante el embarazo como durante la lactancia debido a sus efectos teratogénicos.

**Corticosteroides.** Los corticosteroides son excretados a la leche materna en bajas concentraciones, y como las tiopurinas, alcanzan los picos más elevados de concentración durante las primeras 4 h después de su dosificación. Por lo tanto, bombear y descartar la leche materna durante las 4 h después de la dosificación es también recomendado<sup>25</sup>.

**Antibióticos.** Debido a que tanto el metronidazol como el ciprofloxacino son excretados a la leche materna, ninguno es considerado apropiado para su uso durante la lactancia<sup>15</sup>.

**Biológicos.** Estudios en un reducido número de pacientes que tomaban IFX y ADA no mostraron ningún aumento en las tasas de infección pediátrica, dado que solo cantidades pequeñas son excretadas a la leche materna. Sin embargo, la información disponible es insuficiente para poder establecer recomendaciones. Por lo tanto, aunque las más recientes publicaciones apoyan su uso durante la lactancia<sup>25</sup>, se requiere una consideración cuidadosa y, cuando sea posible, debe contemplarse la monitorización de los niveles de fármacos y anticuerpos tanto en la leche materna como en el neonato<sup>15</sup>.

7. *Las pacientes con EII deben ser informados adecuadamente sobre los temas relacionados con el uso de anticonceptivos, así como sobre el embarazo eventual, parto, lactancia y salud del infante recién nacido en relación a la EII y su tratamiento (Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%).*

La mayoría de las pacientes con EII que desean un embarazo tienen poca información sobre la seguridad de los medicamentos del tratamiento de la EII al momento de concepción. En este respecto, los deseos reproductivos pueden llevar a un cambio en la estrategia terapéutica hasta en una tercera parte de estas pacientes<sup>36</sup>.

Por lo tanto, la información transmitida a las pacientes en este contexto debe ser siempre apropiada, precisa y tranquilizadora.

Para poder obtener una respuesta adecuada, integrando todos los aspectos de la circunstancia especial que representa el embarazo, un manejo multidisciplinario debe incluir a gastroenterólogos, obstetras y pediatras especializados en EII<sup>15,37-39</sup>.

8. *En los recién nacidos de madres expuestas a agentes anti-FNT que cruzan la barrera placentaria (infiximab, adalimumab, golimumab) pueden encontrarse niveles detectables durante los primeros 6 meses de vida. Por lo tanto, la administración de vacunas con gérmenes vivos atenuados (BCG, polio oral, rotavirus) debe evitarse durante ese periodo (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 91%).*

La transferencia de anticuerpos anti-FNT al feto expone al neonato durante los primeros meses de vida a un riesgo aumentado para infecciones y una respuesta inadecuada a vacunas, especialmente a vacunas de gérmenes vivos como la BCG, rotavirus y varicela zóster. Por lo tanto, se recomienda retrasar la vacunación con virus vivo al menos 6 meses después del parto<sup>25</sup>. Este no es el caso con respecto a las vacunas con virus muertos.

9. *En caso de recaída en mujeres embarazadas, la mesalazina y los corticosteroides son las terapias preferidas, dependiendo de la actividad y del fenotipo de la enfermedad. Los agentes anti-FNT deben considerarse para el tratamiento de recaídas en las situaciones apropiadas (Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 91%).*

Existe poca información sobre el comienzo de la terapia con anti-FNT durante el embarazo, pero a pesar de la información limitada, deben tomarse en cuenta el riesgo tanto maternal como fetal para desarrollar enfermedad activa durante el embarazo. En los casos de refractariedad a corticosteroides, así como en casos de eventos adversos a corticosteroides significativos, debe considerarse la iniciación de anti-FNT. Esto es particularmente cierto para certolizumab, debido a su pasaje limitado a través de la placenta.

10. *El infliximab y el adalimumab cruzan la placenta y su uso más allá del segundo trimestre resulta en niveles detectables en el neonato. Cuando el médico y la paciente lo consideren apropiado, la recomendación es la de limitar la exposición al feto por medio de la suspensión de la administración de anti-FNT en el tercer trimestre del embarazo. Su continuación debe ser individualizada (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 80%).*

La transferencia de anticuerpos anti-FNT al feto durante el último trimestre del embarazo expone al neonato durante los primeros meses de vida a un riesgo incrementado para infecciones y una respuesta inadecuada a vacunas de gérmenes vivos. Por lo tanto, se recomienda discontinuar el infliximab y el adalimumab en forma temprana en el tercer trimestre, y administrar la última dosis del agente anti-FNT en el segundo trimestre, lo más tarde posible (semana 24-26), para mantener la remisión y limitar la transmisión del fármaco al feto<sup>37</sup>.

## Vacunación e infecciones

### Vacunaciones

11. *Todos los pacientes con EII deben ser probados para el virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcAb) al momento del diagnóstico de la EII para determinar el estado del VHB. En pacientes con HBsAg positivo, la viremia (ADN VHB) debe cuantificarse también (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%). La vacunación para VHB se recomienda en todos los pacientes seronegativos VHB anti-HBs con EII (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

La prevalencia de la infección crónica por el VHB en pacientes con EII es similar al de la población general<sup>40,41</sup>, pero los pacientes con EII tienen un riesgo más elevado para reactivación<sup>42</sup> y presentación fulminante durante la terapia con inmunosupresores<sup>43,44</sup>. Basándose en la necesidad para la terapia con inmunosupresores en pacientes con EII, los expertos recomiendan que el escrutinio y la vacunación comiencen al momento del diagnóstico<sup>45,46</sup>. Los exámenes serológicos para la hepatitis B deben incluir AgHBs, anti-HBs y anti-HBc. El ADN-VHB debe cuantificarse en aquellos pacientes con AgHBs positivo. La vacunación para VHB debe administrarse a pacientes anti-HBs y anti-HBc negativos. La recomendación estándar es un régimen a 0, 1 y 4 meses<sup>47</sup>.

12. *Al momento del diagnóstico de EII, los pacientes deben ser examinados para un historial de susceptibilidad a infección de virus varicela-zóster (VVZ) primaria. Los pacientes sin un historial claro de varicela, herpes zóster o una administración de dos dosis de la vacuna para la varicela deben ser probados para la IgG de VVZ (Nivel de evidencia: 2). Cuando sea posible, los pacientes seronegativos deben*

*completar el curso de dos dosis de la vacuna para varicela al menos 3 semanas antes del comienzo de la terapia inmunosupresora (Nivel de evidencia: 5). La inmunización subsecuente solo puede darse después de una suspensión de 3-6 meses de toda terapia con inmunosupresores (Nivel de evidencia: 4). Los pacientes seronegativos deben recibir profilaxis a tiempo subsecuente a la exposición (Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 82%).*

Las infecciones por el virus del herpes se reportan en algunos estudios como las infecciones virales relacionadas a la inmunosupresión más comunes en pacientes con EII<sup>48,49</sup>. La incidencia de la enfermedad diseminada en adultos inmunocomprometidos con el VVZ se ha reportado ser de aproximadamente el 30%<sup>50</sup>. La reactivación puede ocurrir después de un periodo de latencia y desarrollar herpes zóster u otras complicaciones menos comunes<sup>50</sup>. Se recomiendan las pruebas serológicas para ayudar a guiar las prácticas de vacunación en los pacientes sin un claro historial de varicela o vacunación, tan pronto sea realizado el diagnóstico de la EII<sup>51</sup>. Sin embargo, no es seguro si un historial de varicela o herpes zóster sea un verdadero indicador seroprotector<sup>49,52</sup>. No está claro si es necesaria la confirmación de la seroprotección (VVZ IgG), lo que puede dar lugar al dilema de un paciente seronegativo que ya esté en inmunosupresión, y si la inmunosupresión debe dejar de administrarse para permitir una vacunación segura.

Para establecer evidencia de inmunidad a la varicela en adultos debe confirmarse una documentación de 2 dosis de vacuna para varicela al menos a 4 semanas de distancia, un historial de varicela o herpes zóster basado en el diagnóstico o la verificación de la enfermedad de la varicela por un proveedor de cuidado de salud, y pruebas de laboratorio que confirmen inmunidad o que confirmen la enfermedad<sup>53</sup>.

El consenso de expertos recomienda la vacunación de pacientes con EII (deben recibir 2 dosis de vacuna de un solo antígeno para la varicela) que no tienen un historial confiable de enfermedad o vacunación y que no han comenzado terapia con medicamentos inmunosupresores<sup>51,54-56</sup>.

Para los pacientes inmunocomprometidos, la vacuna de virus vivo para la varicela es contraindicada hasta que la terapia inmunosupresora haya sido discontinuada por al menos 3 meses<sup>51,57</sup>.

La inmunización pasiva puede ser requerida para los pacientes seronegativos inmunosuprimidos que tengan una exposición de alto riesgo a VVZ (tales como contacto cercano con una persona con varicela o herpes zóster). La inmunoglobulina G VVZ (VZIG) debe ser administrada dentro de las 96 h de exposición a una dosis de 125 unidades por cada 10 kg de peso corporal hasta un máximo de 625 unidades<sup>58</sup>.

13. *La vacunación profiláctica de rutina contra el virus del papiloma humano (VPH) se recomienda para hombres y mujeres, de acuerdo a las guías nacionales (EL2). La infección de VPH previa o actual no es una contraindicación para la terapia inmunomoduladora (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 91%).*

El VPH es la infección transmitida sexualmente más común en el mundo<sup>59</sup>. El VPH (principalmente VPH-16 y 18) es un causante conocido de cánceres cervicales y anogenitales. Se ha descrito una prevalencia más alta de anomalías citológicas, displasias de alto grado y cáncer cervical en mujeres con EII tomando inmunomoduladores<sup>60-63</sup>.

La inmunización contra el VPH es recomendada en pacientes con EII, aun en aquellos con terapia inmunosupresora, ya que está basada en un virus inactivado<sup>54</sup>. Las vacunas contra VPH bivalente (VPH2) y tetravalente (VPH4) están licenciadas para el uso en mujeres, y la vacuna VPH4 está licenciada para el uso en hombres. Una serie completa de VPH4 o de VPH2 consiste en 3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses. Ambas vacunas son eficaces, seguras y protectoras contra la infección por VPH en pacientes inmunocompetentes<sup>64,65</sup>. Recomendamos la administración de VPH4 a todas las mujeres no embarazadas y a todos los hombres con EII entre las edades de 9 y 26.

La infección por VPH previa o actual no es una contraindicación para la vacunación. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con infección previa o activa se benefician de la administración de la vacuna contra VPH, con porcentajes de tasas protectoras altos (> 90%)<sup>66,67</sup>.

14. *Los pacientes con terapia inmunomoduladora tienen un riesgo más alto para desarrollar infección por influenza severa (Nivel de evidencia: 5). La vacunación anual con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza es una estrategia efectiva para prevenir la influenza (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 82%).*

La incidencia de infección por influenza no parece ser más alta en pacientes con EII, pero pueden desarrollar una infección severa si están en tratamiento con inmunomoduladores<sup>55</sup>.

La inmunización anual con la vacuna trivalente inactivada contra la influenza es una estrategia efectiva para prevenir la influenza<sup>55</sup>. El Comité Consultivo sobre las Prácticas de Inmunización y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) recomiendan la vacunación anual contra la influenza para todos los pacientes inmunosuprimidos<sup>68</sup>. La vacuna trivalente inactivada contra la influenza (influenza A H1N1, H3N2 y una cepa de influenza B) mostró ser segura en pacientes con enfermedades crónicas<sup>69</sup>.

La respuesta inmune después de la vacuna contra la influenza es reducida en pacientes que reciben terapia inmunosupresora, particularmente cuando reciben terapia combinatoria<sup>70</sup>. La monoterapia con anti-FNT puede también reducir la respuesta inmune a la vacunación. A pesar de esto, se recomienda la vacunación anual contra la influenza para todos los pacientes adultos con EII, ya que la respuesta inmune sigue siendo suficiente para justificar la vacunación<sup>55</sup>.

15. *Se recomienda la prevención de la neumonía por Pneumocystis jiroveci en pacientes con terapia inmunomoduladora triple (un inhibidor de calcineurina o terapia con anti-FNT) (Nivel de evidencia: 4). El cotrimoxazol profiláctico debe considerarse para los pacientes en régimen de inmunomodulación dual, especialmente si uno de ellos es un inhibidor de la calcineurina (Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 91%).*

Además de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los pacientes que reciben medicamentos inmunosupresores están siendo reportados cada vez más de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (NPJ)<sup>71</sup>. Los pacientes con EII bajo terapias inmunomoduladoras están en riesgo de desarrollar NPJ, especialmente los que reciben inmunosupresión combinada,

que incluye inhibidores de la calcineurina<sup>72</sup>. Un reciente metaanálisis mostró una reducción del 91% en la ocurrencia de NPJ en el cáncer hematológico o en pacientes con trasplante tratados profilácticamente con cotrimoxazol<sup>73</sup>.

Basándose en la opinión de expertos, varios grupos (ECCO, *British Society of Gastroenterology* [BSG], *American College of Gastroenterology* [ACG]) recomiendan la profilaxis contra NPJ en pacientes que reciben agentes de inmunosupresión múltiples que incluyen un inhibidor de la calcineurina<sup>74-76</sup>. Una tableta de doble potencia de 160-800 mg de trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX) 3 veces a la semana es el estándar profiláctico recomendado<sup>54</sup>.

Actualmente no hay consenso sobre el uso profiláctico de cotrimoxazol para la prevención de NPJ en pacientes con EII. La indicación de la profilaxis para NPJ en pacientes que pudieran beneficiarse de ella debe llevarse a cabo caso por caso.

16. *Los pacientes con EII que reciben inmunomoduladores se consideran con riesgo para infecciones por neumococo (Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%). La vacuna antineumocócica debe ser dada previo a la administración de inmunomoduladores (Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%).*

Los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado para la infección por neumococo grave<sup>29-40,77-79</sup>. La neumonía bacteriana es una de las infecciones más prevalentes en pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras prolongadas<sup>80</sup>.

Actualmente hay dos tipos de vacunas neumocócicas disponibles: la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) y la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (PCV13). La PPSV23 es la vacuna más comúnmente usada y recomendada para todos los adultos. El uso de la PCV13 se ha aprobado recientemente para adultos de más de 50 años de edad<sup>81,82</sup>.

La PPSV23 contiene hasta un 98% de serotipos neumocócicos que causan neumonía<sup>83</sup>. Reduce la morbilidad asociada con la enfermedad neumocócica invasiva en adultos, especialmente en aquellos con una condición médica crónica que reciben medicamentos inmunosupresores<sup>84</sup>.

Existe evidencia de que ni la EII misma o la monoterapia con inmunomoduladores afecta la respuesta a la vacuna<sup>85,86</sup>. Sin embargo, el uso combinado de agentes anti-FNT e inmunomoduladores ha demostrado una respuesta reducida a PPSV23<sup>86,87</sup>. Por lo tanto, la vacunación neumocócica se recomienda para todos los pacientes con EII al momento del diagnóstico<sup>54</sup>.

17. *La EII no debe ser una razón para restringir a los pacientes de tomar viajes al extranjero. Los pacientes que viajen a regiones en desarrollo deben tener una consulta previa al viaje. Deberá darse consideración especial a los pacientes que estén recibiendo tratamiento con inmunomoduladores (Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 100%).*

La EII no debe restringir el viajar al extranjero, pero debe evitarse viajar a lugares donde ciertas enfermedades infecciosas son comunes. Los pacientes que viajan a regiones en desarrollo deben tener una consulta previa al viaje. Debe visitarse una unidad de vacunación internacional para valorar el estado de inmunocompetencia del paciente, así como el destino de viaje.

Las inmunizaciones deben indicarse de acuerdo al estado de inmunocompetencia, el tipo de viaje y el destino. En las guías para viajeros se describen tres tipos de grupos

de vacunación: vacunas de rutina (tétano-difteria-tosferina, hepatitis B, sarampión-paperas-rubéola); vacunación recomendada para áreas endémicas (cólera, fiebre tifoidea, hepatitis A, encefalitis japonesa), y vacunación requerida para áreas endémicas (infección meningocócica y fiebre amarilla).

La infección por *Salmonella* se ha reportado estar presente en pacientes con CUCI en el 2% de los casos<sup>88</sup>. Aunque no es una infección altamente prevalente entre los pacientes con EII, los que reciben tratamiento con inmunosupresores están en riesgo de una presentación fatal<sup>89-92</sup>. Además, la ocurrencia de infección por *Salmonella* en pacientes con CUCI puede incrementar la severidad de la EII<sup>93</sup>.

Actualmente no existen estrategias preventivas para la inmunización activa. Las recomendaciones generales de evitar en particular huevos crudos contaminados, leche no pasteurizada y carne mal cocida son aconsejables cuando se viaja a regiones endémicas. Es importante explicar a los pacientes que viajan a áreas endémicas que la *Salmonella* es transmitida por la ingesta de alimentos contaminados derivados de fuentes identificables tradicionales y que son vendidos por vendedores ambulantes<sup>94,95</sup>. Estos hechos enfatizan el rol importante que tiene aconsejar en cuanto a la higiene en pacientes sometidos a terapia con anti-FNT.

A los pacientes que reciben terapia con inmunosupresores con una infección documentada debida a *Salmonella* spp. se les aconseja discontinuar la terapia con inmunosupresores. La terapia inmunosupresora debe retrasarse hasta que la infección activa sea resuelta, esperando por lo menos 6 a 8 semanas después de finalizar los antibióticos<sup>95</sup>.

18. *Se recomienda un listado estandarizado, así como la detección de riesgo de infección oportunista adaptada a las condiciones locales, que deben completarse al momento del diagnóstico de la EII (Nivel de evidencia: 5). El historial de vacunación al momento del diagnóstico debe documentarse, y el estado de inmunización debe ser actualizado regularmente (Nivel de evidencia: 5). Es preferible administrar la vacuna antes de la terapia inmunomoduladora (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 91%).*

Antes de iniciarse un programa de vacunación en pacientes con EII, debe determinarse el estado de inmunocompetencia del paciente, porque es un factor importante que potencialmente influye a la respuesta inmunológica, no solo contra infecciones, sino también en respuesta a la vacunación.

En el marco de la EII, un paciente inmunocomprometido se define como uno sometido a terapia con inmunomoduladores o uno que presente desnutrición. Un paciente que toma  $\geq 20$  mg de prednisolona (por  $\geq 2$  semanas), tiopurinas, metotrexato, agentes anti-FNT u otros agentes biológicos se considera que recibe terapia inmunosupresora. Este estado también incluye los 3 meses después de la discontinuación del fármaco<sup>56</sup>.

La inmunización después de iniciada la terapia inmunosupresora ha mostrado afectar la respuesta inmune a la vacunación en pacientes con EII<sup>87,96-98</sup>. Las tablas 2 y 3 muestran las consideraciones que deben tomarse en cuenta antes de comenzar la vacunación en pacientes con EII.

19. *Los pacientes con EII tienen un riesgo aumentado de padecer de infecciones oportunistas. Existe un incremento significativo en los pacientes que toman más de un*

**Tabla 2** Consideraciones para la vacunación en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

#### Recomendaciones

*Encontrar el beneficio máximo con el riesgo mínimo  
No hacer suposiciones sobre la susceptibilidad o protección del paciente en cuanto a enfermedades infecciosas prevenibles*

*Los títulos a chequearse en la primera consulta: SRP, VVZ, VHA y VHB*

*Realizar la inmunización cuando la respuesta inmune es óptima*

*Dos semanas antes de la terapia inmunosupresora*

*Después de los 3 meses de haber suspendido la terapia inmunosupresora*

*Durante el tratamiento de dosis baja*

*Ajustar la prescripción (guías especiales de vacunación)*

*Evitar vacunas de virus vivos*

*Cuando están con terapia inmunosupresora*

*Dentro de los 3 meses después de la cesación de la terapia*

*La seroconversión debe valorarse después de la vacunación*

*Los niveles anuales de anti-HBs deben medirse*

*El control de la EII es siempre una prioridad sobre un programa de vacunación*

anti-HBs: anticuerpo de superficie de la hepatitis B; SRP: sarampión, rubeola, paperas; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VVZ: virus de la varicela zóster.

*fármaco, especialmente cuando se añade el uso de un corticoesteroide. Deben tomarse precauciones en este respecto, particularmente el escrutinio para tuberculosis, hepatitis B, VIH y parásitos (de acuerdo a la epidemiología local) y la vacunación, previo al uso de inmunomoduladores y/o agentes biológicos (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 91%).*

Los pacientes con EII presentan un riesgo aumentado de padecer infecciones oportunistas<sup>99,100</sup>. Los factores predisponentes incluyen a la misma EII, edad avanzada, comorbilidades crónicas y desnutrición<sup>54</sup>. Debido al uso de inmunosupresores, y más recientemente a los agentes biológicos y la tendencia de emplear terapia combinatoria para lograr una eficacia terapéutica mayor, los pacientes con EII tienen un riesgo más elevado de padecer infecciones oportunistas<sup>99-101</sup>.

La inmunosupresión resultante de estos agentes terapéuticos requiere tomar precauciones llevando a cabo el escrutinio para varias enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, la hepatitis B, el VIH y las enfermedades parasitarias<sup>32,33</sup>.

Basados en la necesidad para la terapia inmunosupresora en pacientes con EII, los expertos recomiendan el escrutinio y la vacunación al momento del diagnóstico<sup>45,46</sup>.

#### Tuberculosis

El escrutinio debe llevarse a cabo para ambas la tuberculosis (TB) y la TB latente, principalmente antes de iniciar el tratamiento con agentes anti-FNT<sup>55</sup>. El escrutinio debe realizarse basándose en los factores epidemiológicos, la



**Tabla 3** Enfermedad inflamatoria intestinal. Lista de control para la prevención de infecciones mediante vacunación

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ número de identificación: \_\_\_\_\_

1. Historial médico	SÍ	NO	Fecha (mm/aaaa)
VHA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VHB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VHS (úlceras bucales, genitales)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VVZ (varicela y/o herpes zóster)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

2. Examen serológica en la primera consulta	SÍ	NO	Fecha (mm/aaaa)
SRP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VVZ (VVZ IgG)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VHA (VHA IgG/depende de la seroprevalencia del área)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
VHB			
• AgHBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Anti-HBs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Anti-HBc	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

3. Esquema de vacunación	SÍ	NO	Fecha (mm/aaaa)
Vacunación de rutina			
• Tétano y difteria (Td)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Tosferina (Tdap)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
• Virus del papiloma humano	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Idealmente al momento del diagnóstico (pacientes no inmunocomprometidos)

- Vacuna para VHB (pacientes anti-HBs/anti-HBc negativos)
- Vacuna para VVZ (pacientes seronegativos)
- SRP (pacientes seronegativos; 6 semanas previo a la terapia inmunomoduladora)
- Vacuna para la influenza (anualmente)
- Vacuna neumocócica (basado en la edad del paciente)
- < 50 años: PPSV23
- ≥ 50 años: PCV13 seguido de PPSV23 (8 semanas después)

Tabla 3 (Continued)

Si son inmunocomprometidos

- Vacuna meningocócica (MCV4)
- Vacuna contra el H. influenzae tipo b (Hib)

Refuerzos

Vacuna neumocócica PPSV23 (refuerzo único  
5 años después)  Refuerzo anual VHB (si los niveles de anti-HBs  
< 10 mIU/mL )  Vacuna meningocócica (MCV4 cada 5 años)  4. Seroconversión después de la vacunación  Sí  NO Fecha (mm/aaaa)Anti-HBs cuantitativos (niveles de anti-HBs  
> 10 mIU/mL)  

5. Consideraciones adicionales

Escrutinio para cáncer cervical

- Referir al paciente a un ginecólogo para un frotis cervical/prueba de Papanicolaou.

Viaje

- Referir al paciente a una unidad de vacunación internacional antes de viajar para una evaluación adecuada de medidas de salud y estado de inmunocompetencia. Las recomendaciones para vacunas específicas deben de estar de acuerdo al estado de inmunocompetencia, tipo de viaje, y destino.
- Las vacunas vivas atenuadas (SRP y fiebre amarilla) deben evitarse en los pacientes con terapia inmunosupresora.

Para mayor información dirigirse a:

- <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/advising-travelers-with-specific-needs/immunocompromised-travelers>

AgHBs: antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc: anticuerpo del núcleo de hepatitis B; anti-HBs: anticuerpo de superficie de hepatitis B; PCV13: vacuna neumocócica conjugada; PPSV23: vacuna neumocócica polisacárida; SRP: sarampión, rubeola, paperas; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus de la varicela zóster.

exploración física, la radiografía de tórax y las pruebas cutáneas de tuberculina o ensayos de liberación de interferón gamma (ELIG). La TB latente debe considerarse en presencia de una prueba cutánea positiva o ELIG positivo y ninguna evidencia radiológica de enfermedad activa. En casos de sospecha de TB latente, el tratamiento profiláctico con isoniazida debe comenzarse para prevenir una infección activa, especialmente en aquellos pacientes con los cuales se planea comenzar el infliximab<sup>102-104</sup>. El régimen de quimioprofilaxis consiste en isoniazida prescrita para un periodo de 6-9 meses<sup>103-107</sup>. Cuando se sospecha TB activa, el tratamiento con infliximab debe discontinuarse hasta que el diagnóstico quede descartado o la infección haya sido

tratada con agentes antituberculosos. El tratamiento con agentes anti-FNT $\alpha$  debe retrasarse por lo menos 2 meses después de iniciada la terapia con agentes antituberculosos o idealmente hasta que el tratamiento antituberculoso haya finalizado<sup>108,109</sup>.

## Hepatitis B

Todos los pacientes deben evaluarse para infección por VHB. La prevalencia de infección por VHB en pacientes con EII es similar a la de la población en general<sup>40,41,110</sup>. El escrutinio serológico para la hepatitis B debe incluir HBsAg,

anti-HBs y anti-HBc. La cuantificación de VHB-ADN por PCR debe realizarse en pacientes con HBsAg positiva. La vacuna para VHB debe administrarse a todos los pacientes que son seronegativos (anti-Hbs—, anti-HBc—). La evidencia médica actual ha llevado al consenso general de que los pacientes con EII, incluyendo a aquellos con terapia inmunosupresora, se benefician de la vacunación, principalmente al momento del diagnóstico<sup>51,54,111</sup>.

Para los pacientes HBsAg positivos, la profilaxis antiviral debe comenzarse idealmente 2 semanas antes del comienzo del tratamiento inmunomodulador y debe continuarse por 12 meses después de finalizado el tratamiento. Está bien demostrado que el tratamiento antiviral comenzado antes de la administración de la terapia con inmunosupresores reduce el riesgo para la reactivación de VHB<sup>112-114</sup>. Entecavir y tenofovir son los agentes antivirales preferidos por su rápido inicio de acción, potencia antiviral alta y baja tasa de resistencia<sup>115</sup>. El interferón pegilado  $\alpha$ -2a se ha asociado con la exacerbación de la EC y el riesgo para la mielosupresión<sup>116</sup>.

### Virus de la inmunodeficiencia humana

El escrutinio para VIH en los pacientes con EII se recomienda antes de iniciarse el tratamiento con inmunosupresores a través de la detección del antígeno p24 y anticuerpos VIH, debido a las consecuencias de la terapia inmunosupresora en pacientes VIH positivo. La susceptibilidad para infecciones oportunistas en pacientes con EII y VIH es más alta en aquellos con recuentos de CD4 bajos<sup>117</sup>. No obstante, el uso de estos agentes terapéuticos está contraindicado en pacientes con VIH<sup>118-120</sup>.

Actualmente no existe información sobre el efecto de la reconstitución inmune después de iniciado el tratamiento con la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA) en pacientes con EII y VIH. Además, se desconocen las posibles interacciones entre el TARAA y la terapia inmunosupresora dentro de la EII<sup>121</sup>.

### Parásitos

En el escenario de la EII, no existe evidencia de que sea necesaria la realización de un estudio de cribado que busque infección parasitaria previa al comienzo del tratamiento con inmunosupresores. Sin embargo, en los pacientes con un historial de infecciones parasitarias o que han viajado a áreas endémicas, puede realizarse un estudio de cribado. El tratamiento con ivermectina o albendazol debe entonces ser considerado para los pacientes con sintomatologías compatibles y serología positiva en los cuales se planea una administración de esteroides<sup>55</sup>.

20. *Las moléculas anti-integrinas específicas para el tracto gastrointestinal (vedolizumab) no han mostrado un riesgo aumentado para las infecciones oportunistas. El uso de estas moléculas no se ha asociado con un riesgo incrementado para el desarrollo de neoplasia (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

Aprobado por la FDA en 2014, el vedolizumab es el primer anticuerpo monoclonal humanizado dirigido selectivamente contra la integrina  $\alpha$ 4 $\beta$ 7, presente únicamente en las células T del tracto gastrointestinal. Su rol principal se encuentra

en el tratamiento de la CUCI y la EC refractaria al tratamiento estándar o a la terapia con anti-FNT. Ha mostrado eficacia en la inducción y en el mantenimiento de remisión en la EII<sup>122-124</sup>.

Actualmente se han demostrado la efectividad y la seguridad de este agente biológico. El vedolizumab no ha mostrado aumentar el riesgo de infecciones oportunistas o malignidades. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos a largo plazo para valorar la posibilidad de una prevalencia aumentada de infecciones gastrointestinales y de neoplasia relacionada con su mecanismo de acción<sup>125,126</sup>.

21. *El uso de los aminosalicilatos tipo 5 no se ha asociado con un riesgo aumentado para las infecciones oportunistas (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 91%).*

Los estudios que han evaluado la efectividad y la seguridad de estos fármacos en la EII no han reportado la aparición de infecciones oportunistas<sup>127</sup>. Un estudio de control de casos que analizó la asociación entre las infecciones oportunistas y el uso de inmunosupresores específicos en la EII no encontró asociación alguna significativa entre el uso de los fármacos 5-aminosalicilatos y la aparición de infecciones oportunistas (RM: 1.0; IC 95%: 0.6-1.6;  $p=0.94$ )<sup>99</sup>.

### Neoplasias

#### Cáncer de piel, linfoma y cáncer cervicouterino

22. *Los fármacos de tiopurina aumentan el riesgo para cáncer de piel (no melanoma), y los fármacos anti-FNT han mostrado un riesgo aumentado para melanoma. Se recomienda bloqueador solar y la monitorización (anual) de la piel por un dermatólogo en todos los pacientes expuestos a estos fármacos (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

En los años recientes, un riesgo aumentado para cáncer de piel tipo melanoma y tipo no melanoma (CCNM) se ha reportado en pacientes con EII, independientemente de la terapia inmunomoduladora<sup>128</sup>.

Varios estudios han mostrado una incidencia aumentada de CCNM en pacientes con tratamiento inmunomodulador para EII con tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) con un riesgo de casi seis veces más alto, comparado con controles<sup>2-5</sup>. Recientemente, un metaanálisis concluyó que los pacientes con EII y terapia con tiopurinas presentan un riesgo aumentado para desarrollar CCNM (RM: 2.28; IC 95%: 1.50-3.45)<sup>129</sup>.

Se ha mostrado que los pacientes con EII (principalmente EC) presentan un riesgo aumentado para el desarrollo de melanoma, independientemente del tratamiento con agentes inmunomoduladores<sup>130</sup>. De manera similar, los agentes biológicos, específicamente los anti-TNF- $\alpha$ , aumentaron significativamente el riesgo para melanoma<sup>131</sup>.

Basado en lo arriba mencionado, se recomienda la implementación de un programa de protección con bloqueador solar permanente contra la radiación ultravioleta y la monitorización dermatológica (por un gastroenterólogo o un dermatólogo) una vez al año, particularmente en los pacientes tratados con tiopurina y agentes biológicos. De ser posible, la autoexploración en casa se recomienda cada 2-3 meses<sup>132</sup>.

23. *El riesgo de linfoma en los pacientes que usan fármacos con tiopurina está aumentando (3-5/10,000). El riesgo en los pacientes que reciben monoterapia con anti-FNT está en un rango intermedio entre la población general y aquellos que usan las tiopurinas (1-3/10,000). La terapia combinada parece aumentar el riesgo reportado para las tiopurinas solas (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

La información de dos de los estudios más amplios, *The UK General Practice Research Database Study*<sup>133</sup> y *The Swedish Study*<sup>134</sup>, ha mostrado que la EII sola no incrementa el riesgo para desarrollar linfoma. Además, múltiples estudios han mostrado un riesgo incrementado para desarrollar linfoma en la población de pacientes con EII tratados con tiopurinas<sup>135-139</sup>, observando una relación con la dosis y con el tiempo de exposición al fármaco<sup>133,140</sup>. Los reportes describen un aumento de 4 a 6 veces más alto en el riesgo relativo, así como un riesgo absoluto de 1 en 4,000-5,000 en pacientes entre los 20-29 años de edad y de 1 en 300-400 en los de 70 años de edad y mayores<sup>141</sup>. Un estudio prospectivo con 3 años de seguimiento reportó que la edad mayor, el sexo masculino y la progresión continuada de la EII son factores asociados con un riesgo aumentado para trastornos linfoproliferativos en los pacientes tratados con tiopurinas<sup>135</sup>.

No está tan claro el riesgo en los pacientes tratados con agentes anti-TNF $\alpha$ <sup>142</sup>, aunque parece ser menor comparado con los tratados con tiopurinas. De hecho, varios reportes muestran que el tratamiento aislado con anti-FNT no incrementa el riesgo para desarrollar linfoma<sup>143,144</sup>.

En cuanto a la terapia combinatoria, se observó una incidencia más alta<sup>145,146</sup>. En un estudio de 16,023 pacientes con un seguimiento promedio de 5.8 años se reportaron 43 casos con desarrollo de linfoma. Hubo un riesgo aumentado en aquellos con el uso combinado de anti-FNT $\alpha$  y tiopurinas, con una incidencia de 113.8/100,000 pacientes/año<sup>146</sup>.

24. *El linfoma hepatoesplénico de células T es una enfermedad poco común. De manera individual, uno podría considerar evitar la terapia combinatoria (fármacos de tiopurina y anti-FNT) por periodos de más de 2 años en pacientes masculinos menores de 35 años (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 100%).*

El linfoma hepatoesplénico de células T (LHCT) es una forma de linfoma poco común asociada con un pronóstico pobre y a menudo con un desenlace fatal<sup>147</sup>. Un riesgo aumentado para el desarrollo de LHCT se ha reportado en pacientes con EII que reciben terapia con inmunosupresores, especialmente aquellos bajo terapia combinatoria con tiopurina y agentes anti-FNT $\alpha$  por al menos 2 años<sup>148-150</sup>. Hasta un 10% de todos los casos de LHCT han reportado tener una asociación causal con el uso combinado de tiopurina y anti-TNF $\alpha$ <sup>148</sup>.

Debido a estos hallazgos y a las observaciones realizadas sobre esta población, en los cuales los pacientes masculinos más jóvenes y aquellos con EC presentan un riesgo más alto<sup>148-151</sup>, la terapia combinatoria con tiopurina y anti-FNT $\alpha$  (especialmente para periodos prolongados, > 2 años) debe considerarse en este subgrupo de pacientes con EII únicamente si se espera un claro beneficio de esta terapia.

25. *El uso de inmunomoduladores puede incrementar el riesgo para el cáncer cervicouterino (CCU) asociado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH). La vacunación contra VPH en pacientes con EII (antes del inicio de*

*la terapia inmunosupresora) y la monitorización para CCU con mayor regularidad (por lo menos cada 12 meses) es recomendada (Nivel de evidencia: 3. Nivel de acuerdo: 81%).*

El VPH es la infección transmitida sexualmente más común a nivel mundial<sup>59</sup>. Se sabe que el VPH (principalmente VPH-16 y 18) está involucrado significativamente en el desarrollo de cáncer cervical y anogenital. En las mujeres diagnosticadas con EII que reciben terapia inmunosupresora se ha descrito una alta prevalencia de anomalías citológicas, displasia de alto grado y cáncer cervical<sup>60-63</sup>.

Por esta razón, se recomienda la administración de la vacuna contra VPH en pacientes con EII, sin importar su historia sexual<sup>54</sup>. Actualmente existen dos vacunas autorizadas para la prevención de VPH. Las dos vacunas de virus inactivado para el uso en mujeres son las vacunas bivalente (VPH2) y la tetravalente (VPH4), y una (VPH4) para el uso en hombres.

Una serie completa de VPH4 o VPH2 consiste en 3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses. Ambas vacunas han mostrado ser efectivas y seguras contra la infección por VPH en los pacientes inmunocompetentes<sup>64,65</sup>. Recomendamos la administración de VPH4 a todos los hombres y mujeres no embarazadas con EII entre los 9 y 26 años de edad<sup>152,153</sup>.

Las recomendaciones para el escrutinio de CCU en mujeres inmunocomprometidas son las mismas que para las de la población general<sup>154,155</sup>, pero se aconseja que el escrutinio sea realizado dos veces en el primer año del diagnóstico de la EII<sup>156</sup>. Se recomienda una monitorización más de cerca en las mujeres con hallazgos anormales en el frotis de Pap o la citología cervical.

## Displasia y cáncer colorrectal

26. *Existe un riesgo aumentado para el cáncer colorrectal en los pacientes con EII, pero no tan grande como lo reportado previamente. El riesgo es muy similar en la colitis ulcerosa y en la EC de duración y extensión comparable. En América Latina no hay cantidades globales de incidencia y prevalencia (Nivel de evidencia: 2b. Nivel de acuerdo: 100%).*

En años recientes se ha detectado una disminución progresiva en el riesgo aumentado para cáncer colorrectal en pacientes con EII<sup>157-159</sup>. En 2006, un estudio retrospectivo reveló una disminución significativa en la incidencia de cáncer. Esto se replicó en otros estudios, y se ha sugerido que podría relacionarse con un mejor control de la inflamación a través del uso de agentes quimiopreventivos, como los aminosalicilatos, y el efecto de adherencia a programas de cribado colonoscópicos que ofrecen colectomía a pacientes con displasia. Varios estudios han mostrado que el grado de inflamación colónica al momento de llevar a cabo la investigación es un factor determinante importante en el riesgo para neoplasia colorrectal<sup>160</sup>.

27. *Los factores de riesgo en el cáncer colorrectal en la EII son: extensión y duración de la enfermedad, severidad de la inflamación, pseudopólipos, historia familiar de cáncer esporádico, colangitis esclerosa primaria e historia de displasia colónica (Nivel de evidencia: 1b. Nivel de acuerdo: 90%).*

Los pacientes con pancolitis o colitis extendida proximalmente a la flexura esplénica presentan riesgo aumentado



para el desarrollo de carcinoma colorrectal, y aquellos con colitis izquierda presentan un riesgo intermedio<sup>159,161,162</sup>. Este último no incrementa en pacientes con CUCI limitada al recto. La extensión histológica, aun sin anomalías endoscópicas visibles, puede también ser un factor determinante importante para cáncer<sup>163</sup>. Los factores reportados con mayor consistencia incluyen la colangitis esclerosa primaria, con un riesgo de hasta el 31%<sup>164,165</sup>, y actividad histológica o clínica<sup>166</sup>. Los pólipos postinflamatorios pueden ser marcadores de una previa gravedad inflamatoria y también pueden ser considerados como factores de riesgo<sup>167</sup>. Sin embargo, es posible que esto se relacione con lesiones displásicas malinterpretadas como pólipos postinflamatorios. La aparición de la enfermedad antes de los 20-25 años de edad también puede ser un factor contribuyente<sup>166,167</sup>.

28. *El cribado colonoscópico permite la detección de displasia y cáncer colorrectal temprano, lo cual conlleva un mejor pronóstico. Debe realizarse 8-10 años después de la aparición de síntomas para todos los pacientes con colitis ulcerosa extensa, y 12 años después de la colitis izquierda. En la colangitis esclerosa primaria debe realizarse desde el momento de diagnóstico (Nivel de evidencia: 5. Nivel de acuerdo: 91%).*

La vigilancia colonoscópica en la colitis es ampliamente aceptada en el intento de prevenir el desarrollo de la enfermedad y asegurar una detección temprana de cáncer asociada con colitis<sup>168,169</sup>. La vigilancia se requiere tanto en la colitis ulcerosa como en la EC, ya que ambas representan un riesgo más alto. Las previas guías de la BSG recomiendan intervalos cortos de vigilancia basados en la duración de la enfermedad, ya que se piensa que el riesgo incrementa exponencialmente, hasta un 18% a los 30 años de edad<sup>162</sup>. Sin embargo, la información más reciente del St. Mark's Hospital de Londres sugiere que el riesgo puede ser lineal o relacionado con factores específicos y más importantes. Esto ha llevado a la estratificación del riesgo para vigilancia, y la monitorización debe realizarse cada año en pacientes de riesgo más alto, como aquellos con colangitis esclerosa primaria o displasia previa, mientras que pacientes de bajo riesgo, como aquellos con colitis izquierda sin hinchazón, pueden tener intervalos de monitorización de 5 años. La estratificación de riesgo es utilizada en las guías de la BSG y la de la ECCO. La combinación de vigilancia de acuerdo al riesgo estratificado y la cromoendoscopia sin biopsias escalonadas puede ser económicamente rentable<sup>170</sup>.

29. *El uso de equipo de endoscopia de alta resolución para la detección óptima de neoplasia es generalmente preferida. La cromoendoscopia pancolónica, preferiblemente con carmín índigo, debe realizarse durante el escrutinio colonoscópico, con biopsias dirigidas a una lesión (Nivel de evidencia: 4. Nivel de acuerdo: 100%).*

El equipo endoscópico, la preparación del paciente y otras técnicas diagnósticas han avanzado considerablemente. El equipo de alta resolución proporciona una mejor calidad de imagen y puede mejorar la tasa de detección de displasia. En 2012, un estudio de vigilancia sobre colitis mostró que la colonoscopia de alta resolución mejoró la detección de displasia comparado con la de definición estándar<sup>168,171,172</sup>. Además, un periodo de retirada más largo puede asociarse con un aumento en la detección de displasia<sup>173</sup>.

30. *Otras técnicas avanzadas de imagenología, como de banda estrecha o autofluorescentes, no han mostrado ser superiores a la endoscopia de luz blanca o a la cromoendoscopia en la detección de lesiones neoplásicas, y por lo tanto no son recomendadas de manera rutinaria para la vigilancia (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

La imagen de banda estrecha (NBI por sus siglas en inglés) es un tipo de tecnología que resalta la arquitectura de las criptas y vasos, pero ningún estudio aleatorizado utilizando endoscopios de primera<sup>168,174</sup> y segunda generación<sup>175,176</sup>, incluyendo los de alta resolución, identifica beneficio alguno en la NBI para detectar la displasia asociada con colitis o para diferenciar entre la mucosa neoplásica y no neoplásica<sup>177,178</sup>, comparado con la endoscopia de luz blanca<sup>174-176</sup>.

31. *Para los pacientes con displasia de bajo grado plana unifocal, la decisión para realizar una colectomía o continuar la monitorización intensiva debe ser individualizada, involucrando al paciente, al gastroenterólogo y al cirujano colorrectal. La displasia de bajo grado multifocal (DBG) y la displasia de alto grado multifocal (DAG) confirmadas por dos expertos patólogos son indicativas de una colectomía (Nivel de evidencia: 2a. Nivel de acuerdo: 91%).*

Las lesiones displásicas altas en un paciente con colitis (anteriormente llamadas lesión o masa asociada con displasia [DALM por sus siglas en inglés]) se han considerado como una indicación para la colectomía. En el contexto de la vigilancia, el término «lesión plana» se ha usado tradicionalmente para las lesiones displásicas visibles endoscópicamente diagnosticadas a través de biopsias tomadas aleatoriamente.

Ambos términos son confusos y deben ser abandonados, especialmente el término «plano», el cual ahora tiene una definición endoscópica diferente (clasificación endoscópica de París)<sup>179</sup>. Es preferible utilizar la descripción *lesiones endoscópicamente visibles y macroscópicamente invisibles*, al reconocer que las lesiones visibles bien circunscritas pueden researse completamente por endoscopia<sup>180,181</sup>, independientemente de su localización en áreas con o sin una CUCI documentada o la presencia de una DBG o una DAG. Esto también se aplica a los adenomas esporádicos en el contexto de la colitis<sup>182</sup>. Si una polipectomía completa es confirmada por histología y biopsias de la mucosa plana inmediatamente adyacentes al sitio de la polipectomía y no se encuentra displasia allí o en cualquier lugar del colon, debe realizarse preferiblemente una colonoscopia de seguimiento con cromoendoscopia 3 meses antes del seguimiento anual recomendado, ya que al menos la mitad de tales pacientes pueden desarrollar lesiones adicionales. Sin embargo, un riesgo alto para cáncer no se ha detectado durante la vigilancia cercana<sup>183</sup>, como lo confirmó un metaanálisis en 2013<sup>184</sup>. Si la lesión es no reseable o es asociada con displasia en la mucosa adyacente, es indicada la colectomía debido al alto riesgo para cáncer colorrectal concomitante<sup>185</sup>.

32. *La resección endoscópica y la monitorización continua son estrategias de manejo apropiadas para los pacientes con adenoma esporádico y para aquellos con una lesión displásica de alto grado sin evidencia de displasia plana alrededor de la lesión o en algún otro lugar del colon (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 91%).*

Una vez detectada, el manejo subsecuente de las lesiones displásicas depende de su origen en la mucosa plana o

elevada. Es ampliamente aceptado que la detección de DAG en la mucosa plana es una indicación para la colectomía de emergencia. El manejo de los pacientes con DBG es controversial. Varios estudios han mostrado una tasa variable de progresión hacia DAG o cáncer colorrectal que tiene un rango desde el 0 al 55% durante un periodo de 5-10 años<sup>166,186</sup>.

Las opciones de manejo incluyen la vigilancia aumentada o colectomía profiláctica, ya que un 20% de los pacientes ya tendrán un cáncer no reconocido. La decisión de proceder con una vigilancia intensa o colectomía debe hacerse con el compromiso completo del paciente, el gastroenterólogo y el cirujano colorrectal. La cirugía debe considerarse especialmente para aquellos pacientes con displasia multifocal, DBG o DAG identificada en más de una ocasión.

## Pediatría y enfermedad inflamatoria intestinal

La EII tiene una incidencia de 5 a 10 de cada 100,000 niños. Existen variaciones raciales/étnicas en la prevalencia de esta enfermedad, principalmente en Europa y América del Norte, debido probablemente a la globalización y a la industrialización<sup>187-189</sup>. El diagnóstico de la EII es establecido en un 10 a 25% de los pacientes de menos de 18 años de edad. Puede ocurrir en niños a temprana edad (antes de los 5 años) o más tarde (6-18 años), pero la edad más común de aparición es durante la adolescencia<sup>190,191</sup>. La EII con aparición durante la etapa pediátrica tiene un patrón diferente y una progresión de enfermedad más agresiva, comparada con la enfermedad que comienza en la adultez<sup>192</sup>.

### Diagnóstico

33. *El diagnóstico de la EII en pacientes pediátricos debe basarse en una combinación de hallazgos obtenidos a través de la interrogación al paciente, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios de imagenología del intestino delgado, endoscopia, esofagogastroduodenoscopia, e ileo-colonoscopia, así como los hallazgos histológicos (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

Los síntomas cardinales de la EII son diarrea con sangre y dolor abdominal. Los síntomas sistémicos, como fiebre o pérdida de peso, urgencia fecal, anorexia, anemia e hipoalbuminemia, también pueden aparecer. Los síntomas pueden ser ominosos y hasta sin una afectación gastrointestinal aparente. El efecto sobre la tasa de crecimiento puede estar presente antes de los síntomas abdominales, aun hasta 5 años antes, pudiendo ser este el único signo de la enfermedad en un 5% de los pacientes<sup>193</sup>. Puede haber un retraso de 6 a 24 meses en el diagnóstico de la EII en los pacientes pediátricos<sup>190</sup>.

34. *Cuando se sospecha la EII en niños, deben descartarse tanto las infecciones intestinales bacterianas, incluyendo Salmonella, Shigella, Yersinia, Campylobacter y Clostridium difficile, como las infecciones parasitarias (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades que muestran hallazgos clínicos y de laboratorio similares, como infecciones, alergias y neoplasia. Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son los de infecciones virales, bacterianas y parasitarias<sup>194</sup>. La colitis alérgica puede mimetizar a la CUCI, particularmente en

bebés y niños preescolares. La gastroenteritis eosinofílica puede mimetizar a la EC con ulceración<sup>195</sup>.

Los estudios de laboratorio que deben solicitarse como parte del abordaje incluyen una biometría completa con conteo de plaquetas, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva (PCR), proteína total, albúmina sérica y globulinas, inmunoglobulinas, análisis de heces, examen coproparasitológico de 3 muestras, cultivos de *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* y *Campylobacter*, y determinación de toxinas y cultivo para *C. difficile*<sup>194,196,197</sup>. Los estudios serológicos ASCA, ANCA y pANCA pueden apoyar al diagnóstico, pero si son negativos no descartan la enfermedad<sup>194</sup>.

35. *Los candidatos para procedimientos endoscópicos para la confirmación del diagnóstico de la EII en pacientes pediátricos pueden determinarse a través de los niveles fecales de calprotectina como un biomarcador no invasivo (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

La calprotectina fecal es un marcador sustituto del flujo de neutrófilos en la luz intestinal, así como una prueba para el diagnóstico de la EII no invasiva. Su medición puede identificar qué pacientes son candidatos para una evaluación endoscópica, con valores iguales o mayores a 212  $\mu\text{g/g}$ <sup>198,199</sup>. Además, la medición de los niveles de calprotectina fecal es un indicador útil de actividad de enfermedad en los pacientes pediátricos ya diagnosticados con EII<sup>192</sup>.

36. *Para poder establecer la gravedad de la CUCI en pacientes pediátricos, el índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI) debe utilizarse al comienzo de la evaluación y en el seguimiento. Con respecto a la EC en pacientes pediátricos, el índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI), o su versión abreviada, debe utilizarse tanto en la evaluación basal como en la de seguimiento (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

El índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI, por sus siglas en inglés) es una medición de desenlace clínico validada desarrollada para estandarizar el reporte de la actividad de la enfermedad en la CUCI pediátrica<sup>200,201</sup>. El índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI, por sus siglas en inglés) se creó para uso en el desarrollo y estandarización de nuevas terapias en las poblaciones pediátricas. Sin embargo, su utilidad en este campo se ha cuestionado recientemente y, por lo tanto, ha quedado poco clara en relación con la valoración de la gravedad de la enfermedad y la respuesta a tratamiento dentro del marco clínico<sup>202-204</sup>.

Las complicaciones perianales de la EC en niños son comunes y ocurren en hasta un 38% de casos pediátricos con EC, las cuales pueden resultar en una morbilidad significativa cuando no son caracterizadas con precisión antes de cirugía. La evaluación eficaz de las imágenes de las fístulas perianales es esencial en la valoración y el manejo de la enfermedad perianal. La imagenología por resonancia magnética es la técnica de elección para niños por la ausencia de radiación ionizante, para abordar las complicaciones perianales así como para el manejo general de los pacientes con EII<sup>205,206</sup>.

### Tratamiento

Al igual que con adultos, la respuesta al manejo en niños es variable<sup>182</sup>. La selección del manejo de tratamiento para

inducir la remisión y el mantenimiento depende de la actividad de la enfermedad. El régimen del tratamiento *step-up* es generalmente bien aceptado. Muchos pacientes requerirán una intensificación en el tratamiento temprano debido a una forma más grave de la enfermedad<sup>192</sup>.

El manejo incluye tanto medicamentos como tratamiento de nutrición. Los fármacos utilizados están divididos en seis categorías: aminosalicilatos, corticosteroides, inmunomoduladores, antibióticos, probióticos y agentes biológicos.

37. *La nutrición enteral exclusiva puede considerarse como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión en pacientes pediátricos con EC, dada su efectividad similar a la de los esteroides, pero sin los eventos adversos en relación con el crecimiento (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 83%).*

En los niños con EC, la nutrición enteral exclusiva (NEE), es decir, la administración exclusiva de una fórmula nutricional elemental o polimérica (con la eliminación de la dieta actual) es considerada como terapia de primera línea para la inducción de la remisión. Esto es debido a las tasas de éxito: son similares a las obtenidas con el uso de esteroides, pero con numerosas ventajas ya que la NEE reduce el uso de esteroides y previene efectos adversos<sup>194,207-211</sup>. Sin embargo, el efecto no es duradero y debe considerarse el mantener la remisión a través de tratamiento con fármacos.

Por otra parte, la NEE tiene un impacto positivo sobre los perfiles de citoquinas de la mucosa. Reduce de manera activa la inflamación intestinal y mejora la recuperación del metabolismo óseo<sup>211,212</sup>. En cuanto al tipo de fórmula que debe escogerse, no existen diferencias significativas entre los efectos de las fórmulas elementales versus las no elementales (peptídicas y poliméricas). Las fórmulas semielementales y elementales generalmente no son recomendadas<sup>213</sup>. La nutrición enteral también puede tener un efecto beneficioso en los pacientes con estenosis del intestino delgado y en aquellos con fístula perianal. Además, puede usarse como terapia adyuvante a inmunomoduladores y agentes biológicos en pacientes con EC refractaria. En diferentes estudios, la duración de la terapia NEE utilizada para la inducción de remisión varía de 6 a 10 semanas<sup>211</sup>.

38. *El tratamiento de elección para la inducción de remisión en los pacientes pediátricos con CUCI leve a moderada es con aminosalicilatos o prednisolona (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%). El tratamiento de elección para la inducción de remisión en los pacientes pediátricos con CUCI grave es con corticosteroides intravenosos (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

Para inducir la remisión en los pacientes pediátricos con EC moderada a grave, si la nutrición enteral exclusiva no es una opción puede considerarse el uso de la prednisona/prednisolona oral como monoterapia.

En cuanto a la terapia con fármacos dentro de la inducción de remisión, los aminosalicilatos, como 5-ASA, son el tratamiento de primera línea para la CUCI leve a moderada. Pueden considerarse dosis más altas en una enfermedad más prolongada o más grave. El uso de terapia tópica es poco común debido a que la proctitis es infrecuente en la CUCI pediátrica<sup>192</sup>. El uso de glucocorticoides es indicado en pacientes con CUCI grave y ha mostrado ser efectiva inicialmente en el 70 al 90% de los casos; el 50% serán dependientes a los esteroides con efectos perjudiciales consecuentes en el crecimiento, para lo que, idealmente,

no debe mantenerse este tratamiento y se debe de utilizar la terapia con inmunosupresores o agentes biológicos.

39. *El tratamiento de elección para la inducción de la remisión en los pacientes pediátricos con CUCI leve a moderada es una baja dosis de aminosalicilatos o azatioprina (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%). El tratamiento de elección para el mantenimiento de la remisión en los pacientes pediátricos con CUCI grave es con tiopurinas, como la azatioprina o la 6-mercaptopurina (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%). El tratamiento de elección para el mantenimiento de la remisión en los pacientes pediátricos con CUCI grave es con tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) y libre de esteroides. Las tiopurinas no son indicadas para la inducción de remisión (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

En el mantenimiento de la remisión de la CUCI y la EC los aminosalicilatos son la terapia de primera línea. Sin embargo, un gran número de pacientes requerirán inmunomoduladores, como la azatioprina o la mercaptopurina, como terapia de mantenimiento, especialmente para aquellos pacientes que son dependiente a esteroides, intolerantes a los aminosalicilatos, o aquellos que presentan recaídas frecuentes<sup>192</sup>. La evaluación de los metabolitos de tiopurina permite la monitorización de toxicidad y la optimización del tratamiento en los pacientes pediátricos con EII no respondedores.

40. *El tratamiento con agentes anti-FNT en los pacientes con CUCI debe considerarse para los pacientes refractarios o dependientes a esteroides. El manejo step-down con anti-FNT puede considerarse en pacientes que no han recibido anteriormente tiopurinas (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%). El manejo con agentes anti-FNT puede considerarse para la terapia de inducción en los pacientes pediátricos con EC, hayan o no recibido previamente terapia con inmunomoduladores, así como en la enfermedad refractaria a esteroides (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

El uso de fármacos biológicos del factor de necrosis antitumoral alfa (anti-FNT- $\alpha$ ) es usualmente indicado para pacientes que son refractarios a esteroides o para los pacientes dependientes de esteroides. La efectividad de infliximab es confirmada para el tratamiento de la enfermedad moderada a grave en la población pediátrica con o sin la combinación de la terapia con inmunosupresores<sup>214-218</sup>. El adalimumab ha mostrado ser eficaz en los pacientes pediátricos con EC y en los no respondedores a infliximab, y también puede utilizarse para la inducción de la remisión en los pacientes pediátricos que nunca han recibido tratamiento con infliximab<sup>219-222</sup>. Hay algo de evidencia de que la combinación de adalimumab con un inmunomodulador por al menos 6 meses de tratamiento tiene un efecto reductor tanto de la tasa de fracaso para adalimumab como de la necesidad de escalar la dosis<sup>223,224</sup>.

Dadas las características más comunes de gravedad en la población pediátrica, el esquema *step-down* es utilizado cada vez más y probablemente con mejores resultados si los pacientes pediátricos con EC son tratados inicialmente con anti-FNT $\alpha$ , aunque aún hay poca evidencia para poder recomendar su uso generalizado<sup>192,225</sup>.

41. *El tratamiento quirúrgico durante la CUCI debe considerarse en los pacientes pediátricos cuando la enfermedad está limitada al íleo distal y muestren afectación al*

*crecimiento a pesar del tratamiento óptimo o en los casos de enfermedad refractaria (Nivel de evidencia: 2. Nivel de acuerdo: 100%).*

El tratamiento quirúrgico debe considerarse durante el curso de la CUCI grave en los pacientes pediátricos cuando no toleran o aceptan el tratamiento con corticosteroides, o cuando no hay mejoría después de 72 h de iniciado el tratamiento<sup>192</sup>.

42. *Hay evidencia insuficiente para recomendar el uso de probióticos en el manejo de los pacientes pediátricos con EII (Nivel de evidencia: 1. Nivel de acuerdo: 100%).*

Varios estudios muestran los beneficios de ciertos probióticos contra la pouchitis y la CUCI, pero no muestran eficacia en el manejo de la EC<sup>226,227</sup>.

Existe evidencia de ensayos controlados aleatorizados de que la cepa *E. coli* Nissle 1917 (EcN) tiene una efectividad similar a la mesalazina en el mantenimiento de remisión en los pacientes adultos con CUCI leve a moderada<sup>228</sup>. La utilidad del producto probiótico, VSL#3, para la inducción de la remisión y mantenimiento en la CUCI también se ha confirmado en los pacientes pediátricos<sup>229</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Los laboratorios Global Takeda proveyeron el apoyo financiero en relación a la logística y viáticos para todos los participantes involucrados en la formulación de este consenso. No recibieron honorarios.

## Autoría

Todos los coautores contribuyeron de igual manera a este manuscrito.

## Conflicto de intereses

El Profesor Jesús K. Yamamoto-Furusho ha recibido honorarios de Abbvie, Takeda, Janssen, UCB, Almirall, Pfizer, Novartis y Danone como ponente, líder de opinión clave y miembro de los consejos asesores nacionales e internacionales. Ha recibido fondos para la investigación de Bristol, Shire y Pfizer y es Presidente de la *Pan American Crohn's and Colitis Organisation* (PANCCO) y Tesorero de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Francisco Bosques-Padilla. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda y Ferring.

Pamela Daffra. Ninguno.

Juan De-Paula. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen y Takeda.

Josefina Etchevers. Ninguno.

María T. Galiano. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen y Takeda.

Patricio Ibañez. Ninguno.

Fabián Juliao. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Biotoscana y Takeda.

Paulo Kotze. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda, UCB y Ferring.

José M. Marroquín de la Garza. Ninguno.

Roberto Monreal-Robles. Ninguno.

José L. Rocha. Ponente para Abbvie, Janssen y Ferring.

Flavio Steinwurz. Ponente, asesor e investigador para Abbvie, Ferring, Gilead, Janssen, Pfizer, Takeda y UCB.

Rodrigo Vazquez-Frías. Ninguno.

Guillermo Veitia. Ponente para Abbvie, Janssen, Farma y Takeda.

Cyrla Zaltman. Ponente y asesor para Abbvie, Janssen, Takeda, UCB y Ferring.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Carlos Augusto Barrera-Ochoa por su ayuda en dar formato a las referencias del manuscrito y al equipo de pediatras gastroenterólogos por su contribución a la sección de la EII en niños, que incluyen a:

Alejandra Consuelo Sánchez, médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

José Antonio Chávez Barrera, jefe del departamento de Gastroenterología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Medico La Raza, IMSS.

Jorge Chávez Sáenz, jefe del servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud.

Sergio Javier Fernández Ortiz, gastroenterólogo y nutriólogo pediatra, coordinador del servicio de pediatría de ISSSTELEON.

Erick Toro Monjaraz, médico adscrito al departamento de Gastroenterología y Nutrición del Instituto Nacional de Pediatría.

Alejandra Consuelo Sánchez, médico adscrito al Departamento de Gastroenterología y Nutrición del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

José Antonio Chávez Barrera, director del Departamento de Gastroenterología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Medico La Raza, IMSS.

Jorge Chávez-Sáenz, director del Departamento de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición del Hospital General de Occidente, Secretaría de Salud.

Sergio Javier Fernández-Ortiz, gastroenterólogo pediátrico y nutricionista, coordinador de Servicios Pediátricos en el ISSSTELEON.

## Referencias

1. Mountfield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: A mismatch of perception and



- reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:720–5.
2. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohn's Colitis.* 2012;6:811–23.
  3. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1539–45.
  4. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: A meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55:1575–80.
  5. Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, et al. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum.* 2008;51:1032–5.
  6. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al. Sulphasalazine and male infertility: Reversibility and possible mechanism. *Gut.* 1981;22:445–51.
  7. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001;121:1048–53.
  8. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:395–9.
  9. Cosnes J, Carbonnel F, Carrat F, et al. Oral contraceptive use and the clinical course of Crohn's disease: A prospective cohort study. *Gut.* 1999;45:218–22.
  10. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, et al. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: A population-based cohort study. *Thromb Haemost.* 2001;85:430–4.
  11. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: A cohort study. *Lancet.* 2010;375:657–63.
  12. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: A population-based nationwide study. *Gut.* 2011;60:937–43.
  13. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005;106:401–7.
  14. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21:509–13.
  15. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:493–510.
  16. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: Safety and clinical course. *Gastroenterology.* 1993;105:1057–60.
  17. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut.* 2007;56:830–7.
  18. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:835–47.
  19. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:585.e1–e7.
  20. Arsenescu R, Arsenescu V, de Villiers WJS. TNF- $\alpha$  and the development of the neonatal immune system: Implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:559–62.
  21. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, et al. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: A worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:707–13.
  22. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:73–81.
  23. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- $\alpha$  drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:433–40.
  24. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: A meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71:1051–5.
  25. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: Managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3495–506.
  26. Kozłowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med.* 1990;88:589–92.
  27. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:228–33.
  28. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:286–92.
  29. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF- $\alpha$  therapy during pregnancy: Three-center study. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:951–8.
  30. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor therapy and fetal risk: A systematic literature review. *World J Gastroenterol.* 2013;19:2591–602.
  31. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4800–5.
  32. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: What is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1120–38.
  33. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:116–27.
  34. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2002;78:23–6.
  35. Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: Initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:2517–23.
  36. Zelinkova Z, Mensink PBF, Dees J, et al. Reproductive wish represents an important factor influencing therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:46–50.
  37. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:107–24.
  38. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150:734–57.
  39. Marchioni Beery R, Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:111–32.
  40. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: A nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:57–63.

41. Chevaux J-B, Nani A, Oussalah A, et al. Prevalence of hepatitis B and C and risk factors for nonvaccination in inflammatory bowel disease patients in Northeast France. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:916–24.
42. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: Analysis of 257 cases. *Medicine.* 2011;90:359–71.
43. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: Need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363–5.
44. Millionig G, Kern M, Ludwiczek O, et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: Need for HBV-screening? *World J Gastroenterol.* 2006;12:974–6.
45. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, et al. Hepatitis B virus infection and immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 2011;43 Suppl 1:S40–8.
46. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Sánchez-Tembleque MD. Hepatitis B and inflammatory bowel disease: Role of antiviral prophylaxis. *World J Gastroenterol.* 2013;19:1342–8.
47. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), ACIP Adult Immunization Work Group. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older—United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64:91–2.
48. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:621–30.
49. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM. Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2503–4.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1999;48:1–5.
51. Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:677–92.
52. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1834–40.
53. Chaudrey K, Salvaggio M, Ahmed A, et al. Updates in vaccination: Recommendations for adult inflammatory bowel disease patients. *World J Gastroenterol.* 2015;21:3184–96.
54. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, 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.
55. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443–68.
56. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1231–8.
57. Rahier J-F, Moutschen M, Van Gompel A, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2010;49:1815–27.
58. Cullen G, Baden RP, Cheifetz AS. Varicella zoster virus infection in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:2392–403.
59. Palefsky J. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med.* 2007;15:130–3.
60. Singh H, Demers AA, Nugent Z, et al. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: A population-based nested case-control study. *Gastroenterology.* 2009;136:451–8.
61. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:631–6.
62. Petry KU, Köchel H, Bode U, et al. Human papillomavirus is associated with the frequent detection of warty and basaloid high-grade neoplasia of the vulva and cervical neoplasia among immunocompromised women. *Gynecol Oncol.* 1996;60:30–4.
63. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6167–71.
64. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet.* 2006;367:1247–55.
65. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271–8.
66. Muñoz N, Manalastas R, Pitisuttithum P, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24–45 years: A randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2009;373:1949–57.
67. Olsson S-E, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin.* 2009;5:696–704.
68. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2013–2014. *MMWR Recomm Rep.* 2013;62:1–43.
69. Magro F, Abreu C. Immunisations in Crohn's disease: Who? Why? What? When? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28:485–96.
70. Andrisani G, Frasca D, Romero M, et al. Immune response to influenza A/H1N1 vaccine in inflammatory bowel disease patients treated with anti TNF- $\alpha$  agents: Effects of combined therapy with immunosuppressants. *J Crohns Colitis.* 2013;7:301–7.
71. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia after infliximab therapy: A review of 84 cases. *Dig Dis Sci.* 2007;52:1481–4.
72. Long MD, Farraye FA, Okafor PN, et al. Increased risk of pneumocystis jirovecii pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:1018–24.
73. Green H, Paul M, Vidal L, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:1052–9.
74. Escher M, Stange EF, Herrlinger KR. Two cases of fatal *Pneumocystis jirovecii* pneumonia as a complication of tacrolimus therapy in ulcerative colitis—a need for prophylaxis. *J Crohns Colitis.* 2010;4:606–9.
75. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60:571–607.
76. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:465–83.
77. Ritz MA, Jost R. Severe pneumococcal pneumonia following treatment with infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:327.

78. Foster KJ, Devitt N, Gallagher PJ, et al. Overwhelming pneumococcal septicaemia in a patient with ulcerative colitis and splenic atrophy. *Gut*. 1982;23:630–2.
79. Van der Hoeven JG, de Koning J, Masclee AM, et al. Fatal pneumococcal septic shock in a patient with ulcerative colitis. *Clin Infect Dis*. 1996;22:860–1.
80. Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1339–44.
81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816–9.
82. Baron RL, Stanley RJ, Lee JK, et al. A prospective comparison of the evaluation of biliary obstruction using computed tomography and ultrasonography. *Radiology*. 1982;145:91–8.
83. Targonski PV, Poland GA. Pneumococcal vaccination in adults: Recommendations, trends, and prospects. *Cleve Clin J Med*. 2007;74, 401-6, 408-10, 413-4.
84. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;1:CD000422.
85. Dotan I, Werner L, Vigodman S, et al. Normal response to vaccines in inflammatory bowel disease patients treated with thiopurines. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:261–8.
86. Melmed GY, Agarwal N, Frenck RW, et al. Immunosuppression impairs response to pneumococcal polysaccharide vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:148–54.
87. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: A prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:1042–7.
88. Yamamoto-Furusho JK, de León-Rendón JL, Rodas L. [Infection frequency in patients with chronic idiopathic ulcerative colitis]. *Rev Gastroenterol México*. 2010;77:186–92.
89. Corberand D, Bredin C, Gizard E, et al. [Disseminated *Salmonella* infection with aortic mycotic aneurysm in a ulcerative colitis patient treated with infliximab]. *Press Médicale (Paris, Fr)*. 2013;42:1658–60.
90. Chaudhuri A, Bekdash BA. Toxic megacolon due to *Salmonella*: A case report and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2002;17:275–9.
91. Tiao MM, Huang HC, Huang CB, et al. Toxic megacolon in *Salmonella* colitis: Report of two cases. *Acta Paediatr Taiwan*. 2000;41:43–6.
92. Young DK, Reid KM. Salmonella sepsis in ulcerative colitis: Report of a case and review of the literature. *J Am Osteopath Assoc*. 1987;87:488–92.
93. Szilagyi A, Gerson M, Mendelson J, et al. *Salmonella* infections complicating inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1985;7:251–5.
94. Vollaard AM, Ali S, van Asten HA, et al. Risk factors for typhoid and paratyphoid fever in Jakarta, Indonesia. *JAMA*. 2004;291:2607–15.
95. Makkuni D, Kent R, Watts R, et al. Two cases of serious food-borne infection in patients treated with anti-TNF-alpha. Are we doing enough to reduce the risk? *Rheumatology*. 2006;45:237–8.
96. Lee CK, Kim H-S, Ye BD, et al. Patients with Crohn's disease on anti-tumor necrosis factor therapy are at significant risk of inadequate response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *J Crohns Colitis*. 2014;8:384–91.
97. Sempere L, Almenta I, Barrenengoa J, et al. Factors predicting response to hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Vaccine*. 2013;31:3065–71.
98. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, et al. Kinetics of anti-hepatitis B surface antigen titers after hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:554–8.
99. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008;134:929–36.
100. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: Prevention and diagnosis. *Gut*. 2008;57:549–58.
101. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 2011;11:954–63.
102. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–104.
103. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum*. 2005;52:1766–72.
104. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, et al., Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). [Consensus guideline on tuberculosis and treatment of inflammatory bowel disease with infliximab. Spanish Working Group on Crohn Disease and Ulcerative Colitis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:29–33.
105. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J*. 2002;19:765–75.
106. Hommes DW, van Deventer SJH. Infliximab therapy in Crohn's disease: Safety issues. *Neth J Med*. 2003;61:100–4.
107. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860–6.
108. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax*. 2005;60:800–5.
109. Theis VS, Rhodes JM. Review article: Minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:19–30.
110. Papa A, Felice C, Marzo M, et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  agents. *J Crohns Colitis*. 2013;7:113–9.
111. Kotton CN. Vaccines and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2010;28:525–35.
112. Kohrt HE, Ouyang DL, Keeffe EB. Systematic review: Lamivudine prophylaxis for chemotherapy-induced reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1003–16.
113. Hsu C, Hsiung CA, Su I-J, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: A randomized trial. *Hepatology*. 2008;47:844–53.
114. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: The effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med*. 2008;148:519–28.
115. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients

- with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2521–30.
116. Allen AM, Kim WR, Larson J, et al. Efficacy and safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1655–60.
  117. Abouafia DM, Bundow D, Wilske K, et al. Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:1093–8.
  118. Viazis N, Vlachogiannakos J, Georgiou O, et al. Course of inflammatory bowel disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16:507–11.
  119. Beltrán B, Nos P, Bastida G, et al. Safe and effective application of anti-TNF-alpha in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease. *Gut*. 2006;55:1670–1.
  120. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:710–2.
  121. Galeazzi M, Giannitti C, Manganelli S, et al. Treatment of rheumatic diseases in patients with HCV and HIV infection. *Autoimmun Rev*. 2008;8:100–3.
  122. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, et al. Vedolizumab: An  $\alpha 4\beta 7$  integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6:224–33.
  123. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:2879–85.
  124. Mosli MH, MacDonald JK, Bickston SJ, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1151–9.
  125. Jin Y, Lin Y, Lin L-J, et al. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6352–60.
  126. Luthra P, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review and meta-analysis: Opportunistic infections and malignancies during treatment with anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41:1227–36.
  127. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;10:CD000544.
  128. Biancone L, Onali S, Petruzzello C, et al. Cancer and immunomodulators in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:674–98.
  129. Ariyaratnam J, Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:163–9.
  130. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:210–8.
  131. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012;143, 390.e1–399.e1.
  132. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, et al. Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *J Crohns Colitis*. 2014;8:31–44.
  133. Lewis JD, Bilker WB, Brensinger C, et al. Inflammatory bowel disease is not associated with an increased risk of lymphoma. *Gastroenterology*. 2001;121:1080–7.
  134. Askling J, Brandt L, Lapidus A, et al. Risk of haematopoietic cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2005;54:617–22.
  135. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet* (London, England). 2009;374:1617–25.
  136. Afif W, Sandborn WJ, Faubion WA, et al. Risk factors for lymphoma in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19:1384–9.
  137. Dayharsh GA, Loftus EV, Sandborn WJ, et al. Epstein-Barr virus-positive lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Gastroenterology*. 2002;122:72–7.
  138. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121–5.
  139. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:847–58.
  140. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: A nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145:1007–15.
  141. Subramaniam K, D'Rozario J, Pavli P. Lymphoma and other lymphoproliferative disorders in inflammatory bowel disease: A review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:24–30.
  142. Beigel F, Steinborn A, Schnitzler F, et al. Risk of malignancies in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines or anti-TNF alpha antibodies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23:735–44.
  143. Deepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors: Results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:99–105.
  144. Kopylov U, Vutcovici M, Kezouh A, et al. Risk of lymphoma, colorectal and skin cancer in patients with IBD treated with immunomodulators and biologics: A Quebec Claims Database Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1847–53.
  145. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:874–81.
  146. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:2146–53.
  147. Falchook GS, Vega F, Dang NH, et al. Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma: Clinicopathological features and treatment. *Ann Oncol*. 2009;20:1080–5.
  148. Thai A, Prindiville T. Hepatosplenic T-cell lymphoma and inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010;4:511–22.
  149. Mackey AC, Green L, Leptak C, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: Update. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:386–8.
  150. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, et al. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:36–41.
  151. Selvaraj SA, Chairez E, Wilson LM, et al. Use of case reports and the Adverse Event Reporting System in systematic reviews: Overcoming barriers to assess the link between Crohn's disease medications and hepatosplenic T-cell lymphoma. *Syst Rev*. 2013;2:53.
  152. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:626–9.



153. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:630–2.
154. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet.* 2007;370:890–907.
155. Coffey MJ, Wright RA. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's studies: A prospective longterm analysis. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:89–90.
156. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States: A review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:8–30.
157. Lin Y-C, Lin Y-C, Chen C-J. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2015;373:194–5.
158. Hart AL, Ng SC, editors. *Inflammatory Bowel Diseases. An Evidence-Based Practical Guide.* TFM Publishing Ltd.; 2012.
159. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;130:1030–8.
160. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126:451–9.
161. Hart AL, Ng SC. Crohn's disease. *Medicine.* 2011;39:229–36.
162. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526–35.
163. Mathy C, Schneider K, Chen Y-Y, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2003;9:351–5.
164. Claessen MMH, Vleggaar FP, Tytgat KMAJ. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2009;50:158–64.
165. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: Fact or fiction? *Gut.* 2001;48:430–4.
166. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: A population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:669–76.
167. Baars JE, Looman CWN, Steyerberg EW, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: Results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:319–28.
168. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:982–1018.
169. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: Special situations. *J Crohns Colitis.* 2013;7:1–33.
170. Elsadani NN, East JE, Walters JRF. New 2010 British Society of Gastroenterology colitis surveillance guidelines: Costs and surveillance intervals. *Gut.* 2011;60:282–3.
171. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:350–5.
172. Barclay RL, Vicari JJ, Doughty AS, et al. Colonoscopic withdrawal times and adenoma detection during screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2006;355:2533–41.
173. Toruner M, Harewood GC, Loftus EV, et al. Endoscopic factors in the diagnosis of colorectal dysplasia in chronic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:428–34.
174. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy.* 2007;39:216–21.
175. Van den Broek FJC, Fockens P, van Eeden S, et al. Narrow-band imaging versus high-definition endoscopy for the diagnosis of neoplasia in ulcerative colitis. *Endoscopy.* 2011;43:108–15.
176. Ignjatovic A, East JE, Subramanian V, et al. Narrow band imaging for detection of dysplasia in colitis: A randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:885–90.
177. Pellisé M, López-Cerón M, Rodríguez de Miguel C, et al. Narrow-band imaging as an alternative to chromoendoscopy for the detection of dysplasia in long-standing inflammatory bowel disease: A prospective, randomized, crossover study. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:840–8.
178. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2015;81:489–501.
179. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc.* 2003;58 6 Suppl:S3–43.
180. Blonski W, Kundu R, Furth EF, et al. High-grade dysplastic adenoma-like mass lesions are not an indication for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43:817–20.
181. Smith L-A, Baraza W, Tiffin N, et al. Endoscopic resection of adenoma-like mass in chronic ulcerative colitis using a combined endoscopic mucosal resection and cap assisted submucosal dissection technique. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14:1380–6.
182. Vieth M, Behrens H, Stolte M. Sporadic adenoma in ulcerative colitis: Endoscopic resection is an adequate treatment. *Gut.* 2006;55:1151–5.
183. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: A clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:275–84.
184. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:756–64.
185. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, et al. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: An indication for colectomy. *Gastroenterology.* 1981;80:366–74.
186. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CBT, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1994;107:934–44.
187. Wei Z, Baldassano SHH. Genetics of inflammatory bowel diseases. En: Mamula P, Markowitz JEBR, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* 2nd ed. London: Springer New York Heidelberg Dordrecht; 2013. p. 3–12.
188. WA F. Immunity and inflammatory bowel disease. En: Mamula P, Markowitz JEBR, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* 2nd ed. London: Springer New York Heidelberg Dordrecht; 2013. p. 13–24.
189. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD epidemiology and its natural history in the paediatric age. *Gastroenterol Res Pract.* 2013;2013:1–12.
190. Heyman MBGN. Early onset inflammatory bowel disease. En: Mamula P, Markowitz JEBR, editors. *Pediatric Inflammatory Bowel Disease.* 2nd ed. London: Springer New York Heidelberg Dordrecht; 2013. p. 59–63.
191. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr.* 2005;146:35–40.
192. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis—lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the

- management of pediatric ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1–4.
193. Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory bowel disease. *Pediatr Rev*. 2011;32:14–24.
  194. Day AS, Ledder O, Leach ST, et al. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5862–9.
  195. Van Rheeën PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3369.
  196. Martinelli M, Strisciuglio C, Veres G, et al. *Clostridium difficile* and pediatric inflammatory bowel disease: A prospective, comparative, multicenter, ESPGHAN study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20:2219–25.
  197. Sammons JS, Toltzis P. Pitfalls in diagnosis of pediatric *Clostridium difficile* infection. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29:465–76.
  198. Degraeuwe PLJ, Beld MPA, Ashorn M, et al. Faecal calprotectin in suspected paediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:339–46.
  199. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: A prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423–32.
  200. Turner D, Hyams J, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1218–23.
  201. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12:439–47.
  202. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, et al. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: Recommended cutoff values and clinimetric properties. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2085–92.
  203. Sun H, Papadopoulos EJ, Hyams JS, et al. Well-defined and reliable clinical outcome assessments for pediatric Crohn disease: A critical need for drug development. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:729–36.
  204. Compton GL, Bartlett M. Perianal disease in pediatric Crohn disease: A review of MRI findings. *Pediatr Radiol*. 2014;44:1198–208.
  205. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, et al. Imaging in the evaluation of the young patient with inflammatory bowel disease: What the gastroenterologist needs to know. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:429–39.
  206. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol*. 2014;20:13219–33.
  207. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr*. 2006;25:260–74.
  208. Soo J, Malik BA, Turner JM, et al. Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2013;58:3584–91.
  209. Heuschkel RB, Menache CC, Megerian JT, et al. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;31:8–15.
  210. Dziechciarz P, Horvath A, Shamir R, et al. Meta-analysis: Enteral nutrition in active Crohn's disease in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:795–806.
  211. Day AS, Whitten KE, Sidler M, et al. Systematic review: Nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:293–307.
  212. Bousvaros A, Sylvester F, Kugathasan S, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:885–913.
  213. Wong S, Lemberg DA, Day AS. Exclusive enteral nutrition in the management of perianal Crohn's disease in children. *J Dig Dis*. 2010;11:185–8.
  214. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132:863–73.
  215. Hyams J, Walters TD, Crandall W, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:651–62.
  216. Hyams J, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:391–9.
  217. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard J-P, et al. Efficacy of infliximab in pediatric Crohn's disease: A randomized multicenter open-label trial comparing scheduled to on demand maintenance therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:388–94.
  218. Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, et al. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;59:758–62.
  219. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:3042–9.
  220. Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, et al. Adalimumab therapy in children with Crohn disease previously treated with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60:205–10.
  221. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012;143:365–74.
  222. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Girón-Fernández-Crehuet F, et al. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn's disease in children. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105:579–84.
  223. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, et al. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;36:1040–8.
  224. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:911–22.
  225. Walters TD, Kim M-O, Denson LA, et al. Increased effectiveness of early therapy with anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  vs an immunomodulator in children with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:383–91.
  226. Whelan K, Quigley EMM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29:184–9.
  227. Fedorak R, Demeria D. Probiotic bacteria in the prevention and the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2012;41:821–42.
  228. Henker J, Müller S, Laass MW, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: An open-label pilot study. *Zeitschrift für Gastroenterol*. 2008;46:874–5.
  229. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, et al. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:437–43.