

Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización)

Guidelines for the management of ulcerative colitis in the adult population (update)

Fabián Juliao-Baños,¹ Marcela Torres-Amaya,² William Otero-Regino,³ María Teresa Vallejo,⁴ María Teresa Galiano,⁵ Jhon Feliciano,⁶ Juan Ricardo Márquez,⁷ Alejandro Concha-Mejía,⁸ Fabio Gil-Parada.⁹

ACCESO ABIERTO

Citación:

Juliao-Baños F, Torres-Amaya M, Otero-Regino W, Vallejo MT, Galiano MT, Feliciano J, Márquez JR, Concha-Mejía A, Fabio Gil-Parada F. Guía para el manejo de colitis ulcerativa en población adulta (actualización). *Rev Colomb Gastroenterol.* 2020;35(Supl 2):1-61. <https://doi.org/10.22516/25007440.636>

¹ Médico internista, especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Coordinador, Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor, Universidad de Antioquia, Medellín. Investigador principal, líder de la Guía. Medellín, Colombia.

² Química farmacéuta, magister en Epidemiología Clínica, doctorado en Salud Pública, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

³ Médico especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Profesor titular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁴ Médica cirujana, magister en Epidemiología Clínica. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁵ Médica cirujana, especialista en Gastroenterología y Endoscopista Gastrointestinal. Unidad de Gastroenterología SERVIMED S.A.S y Clínica de Marly. Bogotá, Colombia.

⁶ Médico. Especialidad de Farmacología Clínica. Maestría en Epidemiología. Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

⁷ Médico cirujano. Coloproctólogo. Director científico, Instituto de Coloproctología ICO, Clínica de las Américas. Medellín, Colombia.

⁸ Médico internista, gastroenterólogo y epidemiólogo. Clínica Colsanitas y Fundación Clínica Shaio. Profesor de Gastroenterología, Universidad de la Sabana. Bogotá, Colombia.

⁹ Médico internista, especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Magister en Epidemiología. Gastroenterólogo, Clínica Universitaria Colombia. Profesor de postgrado en Gastroenterología, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

Fecha recibido: 11/08/20
Fecha aceptado: 16/10/20



Resumen

Objetivo: desde 2015, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con el apoyo del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia, realizó la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de colitis ulcerativa. Desde la publicación de esta guía, han aparecido nuevas alternativas terapéuticas y nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, por lo cual se consideró necesaria su actualización. **Materiales y métodos:** esta actualización fue realizada por un equipo multidisciplinario con apoyo de la Asociación Colombiana de Gastroenterología y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Se desarrollaron preguntas relevantes a nuevos tratamientos y vigilancia endoscópica de los pacientes adultos con colitis ulcerativa y se realizó la búsqueda de guías nacionales e internacionales en bases de datos especializadas. Las guías fueron evaluadas en términos de calidad y aplicabilidad. El Grupo Cochrane llevó a cabo la búsqueda sistemática de la literatura. Las tablas de evidencia y recomendaciones fueron realizadas usando la metodología GRADE. **Resultados:** se realizó una actualización de la guía para el tratamiento de la colitis ulcerativa en adultos en Colombia y se diseñaron nuevos algoritmos de tratamiento, teniendo en cuenta la extensión y la actividad de la enfermedad y los diferentes niveles de atención. **Conclusiones:** se estableció la importancia para el tratamiento de la evaluación clínica y endoscópica y se especificaron las indicaciones para el adecuado tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa. Adicionalmente, se dieron recomendaciones de vigilancia endoscópica de cáncer colorrectal y la importancia de la cromosendoscopia.

Palabras clave

Colitis ulcerativa, actividad, cicatrización mucosa, terapia biológica, vigilancia endoscópica, cromosendoscopia.

Abstract

Objective: In 2015, the Asociación Colombiana de Gastroenterología (Colombian Association of Gastroenterology), with the support of the Institute of Clinical Research of the Universidad Nacional de Colombia, created the Clinical Practice Guideline for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Since then, new therapeutic alternatives and concepts about treatment goals have emerged, making it necessary to update its contents. **Materials and methods:** The present update was carried out by a multidisciplinary team with support from the Asociación Colombiana de Gastroenterología and the Clinical Research Institute of the Universidad Nacional de Colombia. Questions regarding new treatments and endoscopic surveillance of adult patients with ulcerative colitis were developed, and national and international guidelines were searched in specialized databases. The guidelines were evaluated in terms of quality and applicability. The Cochrane Group conducted a systematic search of the existing literature, and evidence tables and recommendations were made using the GRADE methodology. **Results:** The guideline for the treatment of ulcerative colitis in adults in Colombia was updated, and new treatment algorithms were designed, taking into account the extent and activity of the disease and the different levels of care. **Conclusions:** The relevance of clinical and endoscopic assessment for treatment was established, and the indications for the proper management of patients with ulcerative colitis were specified. Furthermore, recommendations were made for endoscopic surveillance of colorectal cancer, and the importance of chromoendoscopy was established.

Keywords

Ulcerative colitis, activity, mucosal healing, biological therapy, endoscopic surveillance, chromoendoscopy.

JUSTIFICACIÓN

La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad crónica multifactorial de etiología desconocida, incurable, caracterizada por la presencia de inflamación difusa en la mucosa colónica en ausencia de granulomas. La CU afecta al recto y se extiende en sentido proximal con forma variable, simétrica y circunferencial a lo largo del colón. El 75% de los pacientes con colitis distal puede tener inflamación localizada periapendicular, conocida como *parche cecal*, y el 20% de los que padecen colitis extensa hasta el ciego puede tener inflamación del íleon distal o “*backwash*” ileítis. Su curso clínico es intermitente, caracterizado por periodos de remisión y recaídas, y sus síntomas característicos son diarrea sanguinolenta asociada frecuentemente a urgencia y tenesmo rectal (1); cuando la enfermedad es extensa, se presentan síntomas sistémicos (1, 2).

Desde su descripción inicial a finales del siglo XIX, su prevalencia e incidencia han cambiado de la misma forma que otras enfermedades inmunológicas (3). Históricamente, los estudios con mayor incidencia y prevalencia para CU provienen de los países escandinavos, Reino Unido y Norteamérica (4). Su incidencia oscila entre 1,2 y 20,3 casos por cada 100.000 personas/año y la prevalencia varía de 156 a 291 casos por cada 100.000 habitantes. Una revisión sistemática de 147 estudios encontró que los países con mayor prevalencia de CU se encuentran en Europa (hasta 505 por 100.000 en Noruega) y en Norteamérica (286 por 100.000) (5). Recientes datos de Colombia muestran una prevalencia de CU de 67,07 por cada 100.000 y una incidencia anual de 15,22 por cada 100.000 personas para el año de 2017 (6).

En relación con la edad, la CU exhibe un patrón bimodal con un primer pico de aparición entre los 15 y los 30 años, y un segundo pico entre los 50 y los 70 años. El antecedente familiar de enfermedad inflamatoria intestinal es el factor de riesgo independiente más importante. El 5,7%-15,5% de los pacientes con CU tienen un familiar de primer grado afectado con esta enfermedad (7). Consistentemente se ha encontrado que el tabaquismo tiene una asociación negativa a la enfermedad (“protector”), con una razón de momios (OR) de 0,58 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,45-0,75), como se demostró en un metaanálisis (8). Los pacientes que fuman tienen un curso más leve de la enfermedad, comparado con no fumadores. La apendicectomía también es protectora para el desarrollo de CU. Un metaanálisis encontró una reducción del riesgo del 69% (OR: 0,31; IC 95%: 0,25-0,38) (9). Se ha encontrado que el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) también se asocia negativamente a esta entidad, con un OR de 0,59 (IC 95%: 0,39-0,84) y, por el contrario, la ausencia de *H. pylori* tiene un riesgo de 11,06 (IC 95%: 7,98-15,02) para la enfermedad. Se desconoce la causa de esta relación negativa, pero el

mayor número de linfocitos T reguladores en los pacientes con *H. pylori* podría ser importante (10).

En todos los estudios se ha encontrado que la CU impacta negativamente la calidad de vida de los pacientes que la padecen, afectando seriamente el desempeño laboral y las condiciones de salud. Gran parte de los pacientes que la presentan son diagnosticados tardíamente y hasta en la mitad de los casos el diagnóstico se realiza después de 1 año del inicio de los síntomas (11). En un estudio observacional realizado en la ciudad de Medellín (Colombia), se documentó que, en promedio, el diagnóstico de CU se estableció a los 9,2 meses desde el inicio de los síntomas (12).

El diagnóstico de CU se hace con base en la historia clínica, los hallazgos al examen físico, las alteraciones endoscópicas o radiológicas, los exámenes de laboratorio y las alteraciones histopatológicas características. La biopsia es confirmatoria cuando las demás manifestaciones están presentes y, dependiendo del caso, se ha descartado la presencia de causas infecciosas (bacterias, virus, parásitos y hongos) y no infecciosas de diarrea (colitis microscópica, malabsorción de ácidos biliares, sobrecrecimiento bacteriano, neoplásicas o inducidas por drogas, entre otras). La biopsia aislada, en ausencia de otras manifestaciones, no permite diagnosticar la enfermedad (1, 13).

En el año 2005 y definida por consenso de expertos, se creó la *clasificación de Montreal*, que permite clasificar la CU según su extensión y gravedad (14). Recientemente, el Colegio Americano de Gastroenterología propuso una nueva clasificación de actividad de CU, modificando la clasificación tradicional de Truelove y Witts (15), adicionando biomarcadores como la proteína C-reactiva, la calprotectina y la gravedad endoscópica (16).

Se ha encontrado que el 40% de los pacientes con diagnóstico *de novo* en CU presentan solo proctitis, el 30%-40% tiene compromiso limitado al colon izquierdo y el 20%-30% presenta pancolitis, los cuales tienen peor pronóstico. Cerca del 80% de los pacientes tienen actividad de leve a moderada al inicio de la enfermedad (17). Una reciente revisión sistemática de 30 estudios elegibles demostró extensión colónica de CU en el 17,8% a 5 años y en el 31% a 10 años de seguimiento (18). Una reciente revisión sistemática y metaanálisis encontró que el riesgo de cirugía en CU es del 4,9%, 11,6% y 15,6%, a 1, 5 y 10 años, respectivamente. Los autores concluyeron que hubo una disminución en el riesgo de cirugía en CU en los últimos años (19).

El tratamiento se hace con intervenciones farmacológicas y, en casos específicos, con cirugía. Sin embargo, y pese a la existencia de múltiples estudios aleatorizados, algunas de las situaciones clínicas relacionadas con la entidad continúan siendo respondidas mediante el juicio clínico y la opinión de expertos, lo que se ha visto reflejado en las diferencias conceptuales para el tratamiento de estos pacientes (1, 2, 15, 20, 21).

En el año 2015, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, con el apoyo del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia, desarrolló la *Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de colitis ulcerativa de pacientes adultos*. Desde la publicación de esa guía, han aparecido nuevas alternativas terapéuticas y nuevos conceptos sobre los objetivos del tratamiento, por lo cual se consideró necesaria su actualización, presentando nuevas recomendaciones para el enfoque terapéutico y la vigilancia colonoscópica de los pacientes adultos con CU, en el contexto colombiano.

OBJETIVOS

Esta guía de práctica clínica basada en la evidencia se desarrolló con los siguientes objetivos:

- Disminuir la variabilidad injustificada en el tratamiento, contribuyendo al uso racional y pertinente de los recursos destinados al cuidado de los pacientes con CU.
- Orientar el manejo de los pacientes con CU en las diferentes etapas de la enfermedad y los diferentes niveles de atención.
- Establecer las recomendaciones para la vigilancia con colonoscopia del cáncer colorrectal en pacientes adultos con CU.

POBLACIÓN

Grupo de pacientes considerados en la guía:

- Pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CU independiente del tiempo de evolución y del estado clínico de la enfermedad.

Pacientes que no serán considerados en esta guía:

- Pacientes con enfermedad de Crohn.
- Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no clasificable.
- Pacientes con complicaciones extraintestinales de CU.
- Pacientes con efectos secundarios y/o adversos del tratamiento para CU.
- Pacientes con CU en gestación o lactancia.
- Pacientes con colitis infecciosa.
- Paciente sin diagnóstico definitivo o dudoso de CU.
- Pacientes pediátricos menores de 16 años. Estos pacientes deben ser incluidos en un programa de transición de pediatría a adultos, un año antes de cumplir los 16 años.

ÁMBITO ASISTENCIAL

La presente guía pretende apoyar al personal clínico asistencial que brinda cuidado a los pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de CU en los diferentes niveles de

atención en salud. El manejo de condiciones muy específicas por parte de los profesionales de la salud involucrados en la atención de los pacientes con CU amerita recomendaciones también específicas, que exceden el alcance de la presente guía.

USUARIOS DE LA GUÍA

Los usuarios de la guía son gastroenterólogos, coloproctólogos, patólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos familiares, médicos generales, pacientes y otros profesionales de la salud interesados en el manejo de la CU. También puede ser usada por tomadores de decisiones tanto en el medio asistencial como en las aseguradoras, los pagadores del gasto en salud y por quienes generan políticas en salud.

FINANCIACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

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

ASPECTOS CLÍNICOS CENTRALES

La guía hará referencia al tratamiento médico y a la vigilancia endoscópica de la CU. No se abordarán los aspectos relacionados con el pronóstico o la rehabilitación de los pacientes con CU.

METODOLOGÍA

La presente guía siguió los métodos de desarrollo rápido de guías GRADE propuestos por la Organización Panamericana de la Salud: *Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas* (22).

COMPOSICIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR DE LA GUÍA

El grupo desarrollador de la guía (GDG) contó con la participación de expertos gastroenterólogos, coloproctólogos, cirujanos gastrointestinales, médicos internistas, médicos generales y pacientes.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Todos los miembros del GDG, del panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa, firmaron un formato de conflicto de interés. Se realizó un análisis de los conflictos y se tomó una decisión de partici-

pación completa, parcial o exclusión en el desarrollo de la guía. El análisis se encuentra en el **Anexo 1**.

DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

Se declara que la Fundación Hospital Pediátrico La Misericordia (HOMI) no influenció el contenido de la guía.

DECISIÓN SOBRE LA ACTUALIZACIÓN

La Asociación Colombiana de Gastroenterología, Cochrane STI y la Universidad Nacional de Colombia desarrollaron en el año 2015 la *Guía basada en la evidencia para el manejo de colitis ulcerativa en pacientes adultos*. El GDG decidió mediante consenso que las recomendaciones de diagnóstico y abordaje quirúrgico de la guía de colitis de 2015 se encuentran vigentes y no necesitan ser actualizadas. Por lo tanto, se actualizaron 3 preguntas:

- ¿Cuál es la eficacia y seguridad de las intervenciones terapéuticas para inducir y mantener la remisión en pacientes adultos con CU?
- ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la terapia biológica para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a grave?
- ¿Cuál es la eficacia de la tamización y la vigilancia endoscópica de cáncer colorrectal en pacientes adultos con CU?

ACTUALIZACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

El GDG formuló las preguntas que debían actualizarse en formato PICO (población, intervención, comparación y desenlaces). Las preguntas PICO se encuentran en el **Anexo 2**. El GDG realizó un ejercicio de priorización de desenlaces con el ánimo de identificar aquellos que resultan claves y que deben ser incluidos. Se identificaron y priorizaron aquellos desenlaces clínicos de seguridad, efectividad, calidad de vida y todo aquel importante para los pacientes. Cada desenlace fue clasificado como *crítico, importante no crítico y no importante para los pacientes*, con base en una escala de 9 unidades propuesta por el grupo GRADE (23). Posteriormente, se procedió a buscar la evidencia de bases de datos y a diligenciar esta plantilla.

BÚSQUEDA DE LA LITERATURA

El primer paso desarrollado fue la búsqueda de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Pubmed, Econlit, EMBASE, LILACS, Google Scholar, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), Center for Reviews and Dissemination (CRD), que incluye las bases

de datos de Health Technology Assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED).

El especialista de la información del Grupo Cochrane STI, con apoyo del GDG, desarrolló y corrió las estrategias de búsqueda. Las estrategias fueron elaboradas para cada pregunta por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas, que funcionaron como sustrato para la selección de los términos Mesh y las palabras clave. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. Las estrategias de búsqueda se encuentran disponibles en el **Anexo 3** del presente documento, junto con el diagrama PRISMA de selección de la evidencia. La búsqueda se desarrolló hasta julio de 2020.

CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo AMSTAR 2 (24). Cada revisión sistemática fue evaluada con respecto a su contenido, calidad y relevancia clínica para identificar aquellas de mayor calidad metodológica que deberían ser incluidas al interior de la guía. En caso de no identificar revisiones sistemáticas de alta calidad, se procedió a la evaluación de estudios primarios utilizando la herramienta de riesgo de sesgos sugerida por Cochrane (25). Si no se encontraba evidencia, se procedió a la identificación de guías de consenso. La síntesis de los estudios seleccionados se realizó a través de la construcción de los perfiles de evidencia, con ayuda del portal <https://grade.pro.org> y los niveles de evidencia fueron graduados según la clasificación GRADE. Los perfiles de evidencia GRADE se encuentran en el **Anexo 4**.

Para alcanzar la transparencia y simplicidad, el sistema GRADE califica la calidad de evidencia en uno de cuatro niveles: *alta, moderada, baja y muy baja*. Véase la sección *Cómo usar esta guía* para más información.

FORMULACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos. Primero, el GDG elaboró las recomendaciones preliminares considerando el balance riesgo-beneficio, las preferencias de los pacientes y el contexto de implementación. Segundo, las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de sociedades científicas, entes gubernamentales y pacientes, quienes contribuyeron a definir la fuerza de las recomendaciones.

La metodología GRADE ofrece dos grados de fuerza de recomendación: *fuerte y condicional*. Una vez se contempló el balance riesgo-beneficio, la calidad de la evidencia, los valores y preferencias y el contexto, se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

| Fuerza de la recomendación | Significado |
|-------------------------------|---|
| Fuerte a favor | Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo |
| Condiciona l a favor | Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo |
| Condiciona l en contra | Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Se sugiere no hacerlo |
| Fuerte en contra | Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. Se recomienda no hacerlo |

Finalmente, se verificó que el panel de expertos estuviera de acuerdo con las recomendaciones sugeridas y que estas incorporaran la perspectiva de los participantes. El grado de recomendación y cada recomendación fueron votadas a través de una votación electrónica. Si en la primera ronda no se logró obtener la mayoría de los votos (mayor del 70%), se procedió a otra ronda. En la reunión del panel de expertos, se obtuvo mayoría en todas las votaciones en la primera ronda.

CONTEXTUALIZACIÓN DE LA EVIDENCIA

A partir de la síntesis de evidencia, de las reuniones del GDG y del panel de expertos, se identificaron aspectos relevantes del contexto de implementación de las recomendaciones, los cuales ayudaron al proceso de generación de las recomendaciones considerando su aplicabilidad. Adicionalmente, se crearon las matrices de juicio de valor para cada grupo de recomendaciones, que contienen las apreciaciones sobre el impacto del problema, los efectos deseables, los efectos no deseados, la confianza en la evidencia, la consistencia de la evidencia, el balance de los efectos, los recursos requeridos, la calidad global de la evidencia y la equidad, aceptabilidad y factibilidad de la implementación.

INCORPORACIÓN DE LAS PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

La presente guía incluyó valores y preferencias de los pacientes provenientes de la literatura y de los aportes de un representante de pacientes al panel de expertos.

INCORPORACIÓN DE COSTOS Y ACCESO

En la presente guía se consideraron aspectos globales de costos y acceso en áreas remotas a los servicios de salud,

con el fin de formular recomendaciones implementables en el contexto colombiano.

ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Esta guía se actualizará en 3 años siguiendo la metodología utilizada en esta actualización.

PREGUNTAS CLÍNICAS

¿CUÁL ES LA ESCALA MÁS ÚTIL PARA ESTABLECER LA ACTIVIDAD DE COLITIS ULCERATIVA EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS?

Se identificó una guía de práctica clínica para el manejo de CU (AGREE II 12/23), desarrollada por el Colegio Americano de Gastroenterología en el año 2019, la cual recomienda una escala de actividad con nuevas definiciones de CU activa, moderada/grave, en remisión y fulminante. Adicionalmente, incorpora desenlaces reportados por los pacientes y resultados endoscópicos y de laboratorio. Esto se determinó mediante el índice de actividad de CU (16).

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia es muy baja con limitaciones por alto riesgo de sesgos y que proviene de consenso de expertos. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos considera que la escala es útil, dado que incluye pruebas de laboratorio que se realizan de rutina para el diagnóstico de CU y permite establecer la gravedad de una manera más eficaz, lo cual permite proveer el tratamiento adecuado. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben tener una interacción constante con el médico tratante y recibir explicación de cómo se realiza el diagnóstico (26). |
| Costos (asignación de recursos) | Las pruebas incluidas en la escala se encuentran cubiertas por el sistema de salud y el plan de beneficios. |
| Aceptabilidad y viabilidad | La medición de la cicatrización de la mucosa como mejoría clínica de la CU, al ser medida con la nueva escala, requiere endoscopias adicionales al manejo usual, lo que puede dificultarse para algunos pacientes. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 1 | Se recomienda que la actividad de colitis ulcerativa se determine mediante la utilización del índice de actividad de colitis ulcerativa desarrollado por el Colegio Americano de Gastroenterología. Calidad de evidencia muy baja ⊕⊕⊕⊕ (opinión de expertos) |

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO Y SEGURO PARA INDUCIR Y MANTENER LA REMISIÓN DE LOS PACIENTES MAYORES DE 16 AÑOS CON COLITIS ULCERATIVA, DE ACUERDO CON SU EXTENSIÓN Y GRAVEDAD?

Aspectos generales del tratamiento

Una revisión sistemática de la literatura (AMSTAR 2: críticamente baja calidad) evaluó los desenlaces clínicos a largo plazo asociados a la curación de la mucosa en pacientes con CU activa. Los autores incluyeron los estudios de pacientes con CU activa sin colectomía previa sin remisión clínica o endoscópica al inicio del tratamiento. Para la calificación del estado de curación de la mucosa, se incluyeron estudios que hubieran realizado al menos una evaluación endoscópica luego del inicio del tratamiento, entre 1 y 6 meses. Como desenlaces clínicos a largo plazo, los autores consideraron la remisión clínica a largo plazo, definida como la presencia de remisión clínica mayor o igual a 52 semanas y al menos 6 meses de remisión a partir de la primera evaluación endoscópica realizada en el seguimiento. La revisión estableció como desenlaces secundarios la tasa libre de colectomía, la frecuencia de curación de la mucosa y el tiempo libre de corticosteroides por al menos 52 semanas y al menos 6 meses posterior al primer seguimiento endoscópico. El rango de seguimiento estuvo entre 12 y 56,4 meses.

La revisión recuperó 11 estudios de cohorte prospectiva y dos ensayos clínicos con análisis *post hoc* para un total de 2073 pacientes con CU moderada a grave, quienes recibieron tratamientos no biológicos (prednisona, inmunosupresores, antibióticos y leucocitoféresis) y tratamiento biológico (influximab: seis estudios; adalimumab: un estudio). Se encontró que la obtención de la curación mucosa se asoció a una mayor remisión clínica a largo plazo (OR: 4,5; IC 95%: 2,12-9,52; 11 estudios, 1381 pacientes) una mejor tasa libre de colectomía (OR: 4,15; IC 95%: 2,53-6,81; ocho estudios, 1480 pacientes), una mejor persistencia de curación de la mucosa (OR: 8,4; IC 95%: 3,13-22,53; seis estudios, 823 pacientes), sin presentar diferencias en la frecuencia en el tiempo libre de corticosteroides (OR: 9,7; IC 95%: 0,94-99,67; tres estudios, 576 pacientes) (27).

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|--|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia es muy baja, con limitaciones por inconsistencia y alta sospecha de sesgo de publicación. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos considera que la remisión clínica y la cicatrización mucosa son los objetivos terapéuticos buscados en los pacientes colombianos con CU, dado que permiten con mayor certeza conocer la eficacia del tratamiento. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben tener una interacción constante con el médico tratante y recibir explicación de cómo se realiza el tratamiento, así como considerar los efectos a largo plazo (26). |
| Costos (asignación de recursos) | La medición de la cicatrización de la mucosa como desenlace requiere endoscopias adicionales al manejo usual, lo cual puede aumentar los costos. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel expresó que considera que la mayoría de los clínicos están de acuerdo con los desenlaces que deben buscarse en los pacientes y que están en línea con los organismos internacionales. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------------------------|-----|---|
| Objetivos del tratamiento | | |
| Fuerte a favor | 2 | Se recomienda que el objetivo del tratamiento sea la remisión clínica y la cicatrización mucosa (remisión profunda y sostenida); esta última se asocia a una menor tasa de colectomía y menor riesgo de displasia y cáncer colorrectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | La selección del tratamiento de colitis ulcerativa debe estar basada en la extensión, la gravedad y de acuerdo con el pronóstico individual de cada paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Se consideran factores de mal pronóstico en colitis ulcerativa, para ayudar a orientar el tratamiento, los pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • edad <30 años; • compromiso endoscópico grave; • colitis extensa; • hospitalización por actividad de colitis; • PCR elevada; • albúmina baja; • uso de esteroides al inicio de la enfermedad; • colangitis esclerosante asociada; • infección por <i>Clostridium</i>/citomegalovirus |

Terapias en pacientes con colitis ulcerativa activa

Terapias para inducción de la remisión (actualizado de la guía de CU 2015)

Aminosalicilatos tópicos vs. placebo

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE, puntaje AMSTAR 2 de baja calidad, evaluó la seguridad y la efectividad de los aminosalicilatos tópicos *versus* placebo para la inducción de la remisión en los pacientes con proctitis y CU de leve a moderada, actividad con extensión al recto hasta los 20 cm del reborde anal y en colon hasta el ángulo esplénico. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de mejoría sintomática, la proporción de pacientes con mejoría endoscópica (con criterio Baron), la frecuencia de mejoría endoscópica y clínica y la aparición de eventos adversos serios y no serios derivados de la terapia (eritema facial o fiebre leve, entre otros). Se recuperaron 7 ensayos clínicos controlados para un total de 476 participantes, en donde se evaluó la intervención de interés con un seguimiento de 0 a 6 semanas. Comparado con el grupo placebo, los pacientes asignados al grupo de aminosalicilatos tópicos alcanzaron una mayor frecuencia de inducción de la remisión clínica de 0 a 2 semanas (razón de riesgo [RR]: 3,84; IC 95%: 2,05-7,19), remisión endoscópica de 0 a 2 semanas (RR: 7,54; IC 95%: 2,08-27,36), remisión clínica y endoscópica de 2 a 4 semanas (RR: 10,27; IC 95%: 0,62-169,16) y remisión clínica y endoscópica de 4 semanas a 6 semanas (RR: 10,21; IC 95%: 1,52-68,49). El uso de esta intervención tampoco incrementó la frecuencia de eventos adversos (RR: 0,29; IC 95%: 0,04-2,14) o de eventos adversos serios durante la terapia (RR: 0,26; IC 95%: 0,03-2,29), ni redujo la frecuencia de cuidado intrahospitalario durante el tratamiento por deterioro clínico (RR: 0,26; IC 95%: 0,03-2,29). La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión y el riesgo de sesgo (28).

Aminosalicilatos supositorios vs. enema líquido

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE, puntaje AMSTAR 2 de baja calidad, evaluó la seguridad y la efectividad del uso de aminosalicilatos en supositorios *versus* enema líquido para la inducción de remisión en pacientes con proctitis ulcerativa de actividad leve a moderada, con extensión hasta los 20 cm del reborde anal. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica y endoscópica de 0 a 2 y de 2 a 4 semanas. Se recuperó 1 ensayo clínico controlado para un total de 39 participantes, en donde se evaluó la intervención de interés con un seguimiento de 0 a 4 semanas. Comparado con el enema líquido, el tratamiento con supositorios de aminosali-

cilatos no se asoció a una mayor o menor frecuencia de remisión clínica de 0 a 2 semanas (RR: 1,18; IC 95%: 0,58-2,42) o de 2 a 4 semanas (RR: 0,99; IC 95%: 0,72-1,36). El uso de enemas tampoco incrementó la frecuencia de remisión endoscópica de 0 a 2 semanas (RR: 1,58; IC 95%: 0,7-3,59) ni de 2 a 4 semanas (RR: 1,13; IC 95%: 0,75-1,72) cuando se comparó con la presentación en supositorios. La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la precisión y el riesgo de sesgos (28).

Aminosalicilatos tópicos una vez vs. dos veces al día

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE, puntaje AMSTAR 2 de baja calidad, evaluó la seguridad y la efectividad del uso de aminosalicilatos tópicos una vez *versus* dos veces al día para el tratamiento de los pacientes con CU de leve a moderada, con extensión desde los 20 cm del reborde anal hasta el ángulo esplénico del colon. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica (definida como DAI <3) y la proporción de eventos adversos durante el seguimiento. Se recuperaron 12 ensayos clínicos controlados para un total de 2143 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 2 a 8 semanas. La administración de aminosalicilatos tópicos dos veces al día no incrementó la frecuencia de pacientes que experimentaron remisión clínica de 2 a 4 semanas (RR: 0,94; IC 95%: 0,62-1,41), ni de 4 a 6 semanas (RR: 1,08; IC 95%: 0,85-1,36), pero tampoco se asoció a una mayor o menor frecuencia de eventos adversos derivados de la terapia (RR: 0,96; IC 95%: 0,67-1,38). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la precisión y el riesgo de sesgos (28).

Aminosalicilatos tópicos vs. orales

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, comparó la seguridad y la efectividad de los aminosalicilatos tópicos y orales para el tratamiento de los pacientes con proctitis y CU de leve a moderada con extensión desde el recto hasta los 15 cm del reborde anal y en colon sigmoides hasta 50 cm del reborde anal. Los desenlaces evaluados fueron remisión, prevención de recaídas y eventos adversos relacionados con la terapia. Se recuperaron 12 ensayos clínicos controlados para un total de 322 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 3 semanas a 24 meses. Cuando se comparó la administración de aminosalicilatos tópicos con la terapia oral, los pacientes asignados al brazo de tratamiento tópico no experimentaron una mayor o menor frecuencia de remisión clínica de 4 a 8 semanas (RR: 0,82; IC 95%: 0,52-1,28), pero sí una menor frecuencia de recaídas con la terapia tópica sobre la oral de 6 a 24 meses (RR: 0,64; IC 95%: 0,43-0,95). No hubo diferencias

estadísticamente significativas en cuanto a la frecuencia de eventos adversos (RR: 0,61; IC 95%: 0,24-1,52) entre los grupos. La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en el riesgo de sesgo, la aplicabilidad, la precisión y la consistencia de los resultados (29).

Aminosalicilatos orales vs. aminosalicilatos orales más tópicos

Una revisión sistemática con puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, comparó la seguridad y la efectividad de la administración de aminosalicilatos orales frente al uso de aminosalicilatos orales y tópicos para el tratamiento de los pacientes con CU de leve a moderada, con extensión desde proctitis hasta pancolitis. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica (definido por la resolución de la rectorragia, EAI [*endoscopic activity index*] menor de 4) y la frecuencia de recaídas. Se recuperaron 12 ensayos clínicos controlados para un total de 322 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 3 semanas a 24 meses. Comparado con la monoterapia, el tratamiento con aminosalicilatos en terapia combinada se asoció a un aumento en la frecuencia de remisión clínica (RR: 0,65; IC 95%: 0,47-0,91), sin que esto se viera reflejado en una menor frecuencia de recaídas (RR: 0,48; IC 95%: 0,17-1,38) o de eventos adversos derivados de la intervención (RR: 0,77; IC 95%: 0,55-1,19). La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la precisión, la consistencia y el riesgo de sesgos (30).

Efectividad y seguridad de 5-ASA oral para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática con puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de 5-ASA para la inducción de la remisión en pacientes con CU. Los pacientes incluidos fueron pacientes adultos con diagnóstico de CU leve a moderada, definida bajo los criterios de Truelove de 1955. Como comparaciones, los autores incluyeron el uso de 5-ASA *versus* placebo, sulfasalazina u otras formulaciones de 5-ASA, dentro de las cuales se incluyeron los esquemas de dosis (una dosis diaria *versus* dos o tres dosis al día) y los productos comerciales Asacol, Claversal, Salofak y Pentasa. Como desenlaces de efectividad, la revisión incluyó el porcentaje de pacientes que no obtuvieron remisión clínica o global de acuerdo con los criterios definidos por los autores de los estudios primarios, la mejoría clínica, la remisión o mejoría endoscópica y la falla a la adherencia al tratamiento; los desenlaces de seguridad evaluados fueron la ocurrencia de al menos un evento adverso, el porcentaje de abandono del tratamiento por eventos adversos y las pérdidas al seguimiento.

La revisión recuperó 53 estudios. Para la comparación de 5-ASA contra placebo, los autores encontraron que

el uso de 5-ASA tuvo una menor frecuencia de fallos en la inducción de la remisión clínica o global (11 estudios, 2387 pacientes; RR: 0,86%; IC 95%: 0,82-0,89), menor frecuencia de fallos en la inducción de la mejoría clínica (3 estudios, 231 pacientes; RR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,97), menor frecuencia de fallos en la inducción de la remisión endoscópica (4 estudios, 1154 pacientes; RR: 0,77; IC 95%: 0,77; IC 95%: 0,67-0,89), menor frecuencia de fallos en la inducción de mejoría endoscópica (4 estudios, 416 pacientes; RR: 0,71; IC 95%: 0,59-0,86) y una menor frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (13 estudios, 2372 pacientes; RR: 0,72; IC 95%: 0,54-0,97), sin encontrar diferencias entre las comparaciones en frecuencias de eventos adversos.

Por otro lado, para la comparación de 5-ASA *versus* sulfasalazina, la revisión reportó diferencias a favor del uso de 5-ASA en el porcentaje de abandono de tratamiento por eventos adversos (RR: 0,40; IC 95%: 0,24-0,68; 10 estudios, 640 pacientes) y la frecuencia de eventos adversos (RR: 0,48; IC 95%: 0,36-0,63; 12 estudios, 909 pacientes), sin encontrar diferencias entre las intervenciones en la reducción del fallo en la inducción de la remisión o mejoría clínica, la inducción de la remisión o mejoría endoscópica y la inducción de la remisión general.

Finalmente, al comparar entre el uso de mesalazina en dosis única mediante los productos MMX (liberación prolongada por más tiempo), Salofalk (liberación dependiente de pH) y Pentasa (liberación controlada) contra la administración de dos o tres veces por semana, los autores de la revisión no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción del fallo a la inducción de la remisión o mejoría clínica o endoscópica, ni en la frecuencia de eventos adversos o el porcentaje de abandono del tratamiento por eventos adversos. De la misma manera, al comparar las diferentes presentaciones del medicamento, la revisión no encontró diferencias ni en la inducción de la respuesta o la remisión clínica o endoscópica ni en el porcentaje de eventos adversos (31).

La calidad de la evidencia fue moderada por limitaciones en la precisión.

Evidencia clínica: corticoides orales vs. placebo (tomada de la Guía de CU 2015)

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, evaluó la efectividad del uso de glucocorticoides administrados por vía oral o parenteral (hidrocortisona, cortisona, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, betametasona, beclometasona o fluticasona) para la inducción de la remisión en los pacientes con CU activa con diferentes rangos de extensión de la enfermedad. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de no remisión clínica y endoscópica, definida como la

presencia de dos o menos deposiciones al día sin sangre, la ausencia de fiebre o taquicardia, el reporte de valores de hemoglobina y velocidad de sedimentación globular normal (o en mejoría) y la ganancia de peso. Se recuperaron 5 ensayos clínicos controlados para un total de 445 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un rango de seguimiento de 3 a 8 semanas. Cuando se comparó con placebo, la administración de glucocorticoides disminuyó la proporción de pacientes que no alcanzaron la remisión clínica (RR: 0,65; IC 95%: 0,45-0,93) (32). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la inconsistencia y en la precisión.

Efectividad y seguridad de la budesonida para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de moderada calidad, evaluó la efectividad y seguridad del uso de budesonida para la inducción de la remisión de pacientes con CU. La revisión incluyó pacientes con diagnóstico de CU cuya actividad hubiera sido medida con cualquier escala y usando la definición empleada por los autores de los estudios primarios. La comparación de interés consistió en el uso de budesonida en presentación estándar o en presentación de liberación prolongada (MMX) contra placebo, y los desenlaces de efectividad considerados fueron la remisión clínica según la definición empleada por los estudios primarios, la mejoría clínica, endoscópica o histológica, la curación endoscópica de la mucosa, los cambios en el puntaje de actividad usado por los estudios primarios, la calidad de vida, la necesidad de uso de corticoides intravenosos y la necesidad de cirugía. Como desenlace de seguridad, se consideró la frecuencia de eventos adversos. El rango de medición de los desenlaces estuvo entre 2 y 9 semanas.

Los autores encontraron 6 ensayos clínicos. Al comparar con placebo, se encontró que el uso de budesonida en 9 mg de liberación prolongada tuvo una mayor probabilidad de remisión clínica y endoscópica (RR: 2,25; IC 95%: 1,50-3,39, 3 estudios, 900 pacientes), mayor resolución de los síntomas (RR: 1,86; IC 95%: 1,25-2,77, 2 estudios, 442 pacientes), mayor mejoría (RR: 1,29; IC 95%: 1,01-1,66) y remisión endoscópica (RR: 1,56; IC 95%: 1,13-2,16), sin presentar diferencias en la frecuencia de eventos adversos o la probabilidad de mejoría clínica. Para la comparación de la dosis de budesonida de 6 mg *versus* placebo, la revisión encontró diferencias a favor de la budesonida en la mejoría de los síntomas (RR: 1,56; IC 95%: 1,04-2,35, 2 estudios, 440 pacientes), sin encontrar diferencias en la remisión o mejoría endoscópica, la frecuencia de eventos adversos o eventos adversos serios y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

De manera complementaria, la revisión realizó análisis adicionales incluyendo las comparaciones de budesonida

estándar contra prednisolona, en donde no encontró diferencias en la mejoría clínica o remisión endoscópica, la remisión histológica, la frecuencia de eventos adversos o la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos. También comparó budesonida convencional *versus* mesalazina, en donde se encontró una mayor frecuencia de remisión en el grupo que recibió mesalazina (RR: 0,72; IC 95%: 0,57-0,91), sin encontrar diferencias en la remisión o mejoría endoscópica, la remisión histológica, la frecuencia de eventos adversos o el abandono del tratamiento por eventos adversos. Finalmente, para la comparación de budesonida de liberación prolongada frente a Entocort EC, los autores no encontraron diferencias entre los medicamentos en la obtención de la remisión o mejoría clínica o endoscópica, la remisión histológica, la mejoría de los síntomas o la frecuencia de eventos adversos serios (33). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la consistencia y la precisión.

Evidencia clínica: azatioprina vs. placebo (tomada de la guía de CU 2015)

Una revisión sistemática de la literatura identificada por el grupo desarrollador de la guía NICE puntaje AMSTAR 9/11 evaluó la seguridad y la efectividad de la azatioprina para inducir la remisión en los pacientes con CU de actividad leve a moderada. Los desenlaces evaluados fueron la frecuencia de remisión clínica, definida con la escala de Truelove y Witts, y la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión endoscópica. Se recuperó un ensayo clínico controlado para un total de 80 pacientes, en donde se evaluó la intervención de interés con un seguimiento de 2 a 4 semanas. Cuando se comparó frente al grupo asignado a recibir placebo, el tratamiento con azatioprina no incrementó la frecuencia de remisión clínica (RR: 1,15; IC 95%: 0,87-1,51) o endoscópica (RR: 1,67; IC 95%: 0,83-3,36), ambos evaluados de 2 a 4 semanas (28). La calidad de la evidencia fue muy baja por algunas limitaciones en la precisión, la consistencia y el riesgo de sesgo.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia de forma global es muy baja, con limitaciones en la consistencia, la precisión y el riesgo de sesgo. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos consideró para cada una de las alternativas terapéutica disponibles para inducir la remisión en los pacientes la evidencia de eficacia y de eventos adversos, con el fin de recomendar las opciones más seguras. |

| | |
|--|---|
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia, la frecuencia y la ruta de administración (26). El paciente invitado al panel de expertos mencionó la importancia de seleccionar una alternativa que sea rápida en lograr el alivio de los síntomas y mejorar la calidad de vida. |
| Costos (asignación de recursos) | Todas las alternativas propuestas se encuentran en el plan de beneficios del país. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel considera que las alternativas propuestas para reducir la admisión serán aceptadas por los diferentes actores del sistema de salud. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|---|
| Inducción de remisión | | |
| Fuerte a favor | 3 | Se recomienda el uso de mesalazina como primera elección para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada en dosis estándar (2 a 3 g/d). Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕○ |
| Fuerte a favor | 4 | En pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada izquierda o extensa se recomienda la combinación de mesalazina tópica y oral para la inducción de la remisión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 5 | En pacientes con proctitis ulcerativa se recomienda el manejo con ASA tópico rectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 6 | Se recomienda el uso de glucocorticoides como terapia de primera línea para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa activa moderada a grave de cualquier extensión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 7 | Se recomienda el uso de budesonida MMX o prednisona oral para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa con actividad leve a moderada, que no respondan a las dosis apropiadas de 5-ASA oral más 5-ASA tópico. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | √ | La dosis sugerida de inducción de budesonida MMX es de 9 mg/d por 8 semanas. |
| Fuerte en contra | 8 | No se recomienda el uso de azatioprina para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

Terapias para el mantenimiento de la remisión

Efectividad y seguridad de azatioprina y 6-mercaptopurina para el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática de la literatura puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de azatioprina o 6-mercaptopurina vía oral en pacientes con CU en remisión. La población incluida fue pacientes con CU en remisión, la cual fue definida por los autores de la revisión como la presencia de síntomas leves o ausentes con suspensión completa del tratamiento con corticosteroides y con evidencia endoscópica de inflamación de la mucosa ausente o grado 1. Como intervenciones, la revisión incluyó los estudios que hayan evaluado el uso de azatioprina o 6-mercaptopurina oral, y las comparaciones halladas fueron azatioprina *versus* placebo, 6-mercaptopurina *versus* 5-ASA, azatioprina *versus* sulfasalazina, 6-mercaptopurina *versus* metotrexato y azatioprina *versus* ciclosporina. Los desenlaces de efectividad considerados por la revisión fueron el fallo en el mantenimiento de la remisión clínica o endoscópica a los 12 meses, definida como la presencia de recaída del cuadro o del abandono del estudio. Como desenlaces de seguridad, la revisión evaluó la frecuencia de eventos adversos y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

La revisión incluyó siete ensayos clínicos. En cuanto a los estudios que evaluaron la azatioprina, se encontró que, frente a la sulfasalazina, no hubo diferencias en la frecuencia de los pacientes que no lograron mantener la remisión ni en la frecuencia de eventos adversos (1 estudio, 25 pacientes). Igualmente, en la comparación contra ciclosporina, no se encontraron diferencias ni en el mantenimiento de la remisión, el abandono del tratamiento por eventos adversos o la ocurrencia de cualquier evento adverso (1 estudio, 16 pacientes). En la comparación de azatioprina frente a placebo, la revisión reportó diferencias a favor de la azatioprina para mantener la remisión (RR de fallo en el mantenimiento de la remisión: 0,68; IC 95%: 0,54-0,86; 4 estudios, 232 pacientes), sin encontrar diferencias en la frecuencia de eventos adversos o el abandono del tratamiento por eventos adversos. En lo que respecta a las comparaciones que incluyeron 6-mercaptopurina, se encontró que, al compararla con 5-ASA, esta presentó una menor frecuencia de fallos en el mantenimiento de la remisión (RR: 0,53; IC 95%: 0,31-0,9; 1 estudio, 22 pacientes), sin encontrar diferencias en la frecuencia de eventos adversos o el abandono del tratamiento por eventos adversos. De manera similar, al compararse contra metotrexato, 6-mercaptopurina tuvo un

mejor mantenimiento de la remisión (RR de fallo en el mantenimiento de la remisión: 0,55; IC 95%: 0,31-0,95; 1 estudio, 26 pacientes) sin encontrar diferencias en la frecuencia de abandono del tratamiento por eventos adversos (34). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la consistencia y la precisión de los resultados.

Efectividad y seguridad del uso de probióticos en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la eficacia y la seguridad del uso de probióticos, fructanos, prebióticos tipo inulina y simbióticos para la inducción o la remisión de la actividad en pacientes con CU. La población incluida fue adultos y niños con CU activa o inactiva, sin realizar otra especificación. Como intervenciones, se consideró el uso de probióticos, prebióticos (definidos como un sustrato que se usa de forma selectiva por los microorganismos huéspedes para obtener un beneficio en salud) y simbióticos, los cuales fueron definidos como compuestos que contienen la combinación de probióticos y prebióticos. El desenlace de eficacia de interés considerado fue la remisión de la enfermedad, sin otra especificación. Los comparadores no fueron reportados de forma explícita por los autores.

La revisión incluyó 18 estudios con un total de 1491 pacientes, de los cuales, 15 evaluaron la efectividad del uso de probióticos, 1 evaluó la efectividad del uso de prebiótico y 1 evaluó la efectividad del uso de simbióticos. Para el uso de probióticos *versus* control no especificado en pacientes con CU activa no se encontraron diferencias en la frecuencia de remisión al evaluarse con las escalas propuestas por los estudios primarios (RR: 1,46; IC 95%: 0,94-2,27), ni en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con CU inactiva (RR: 1,38; IC 95%: 0,86-2,21). De manera complementaria, los autores realizaron un análisis de subgrupos para evaluar la frecuencia de remisión de acuerdo con el microorganismo incluido en el producto y encontraron que el uso de la cepa VSL#3 presentó una mayor frecuencia de remisión (IC 95%: 1,99; IC 95%: 1,25-3,15), como terapia adjunta a otros tratamientos en CU activa leve a moderada. No se encontraron diferencias en la remisión en los probióticos que incluían bifidobacterias, otras no bifidobacterias y mutaflo. La revisión no brindó información sobre la eficacia de prebióticos o simbióticos, ni consideró la evaluación de eventos adversos (35).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|---|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia de forma global es muy baja por el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel de expertos consideró para cada una de las alternativas terapéuticas disponibles para mantener la remisión en los pacientes la evidencia de eficacia y de eventos adversos. Se recomienda vigilar a los pacientes por eventos adversos como azoospermia y linfoma. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia, la frecuencia y la ruta de administración (26). El paciente invitado al panel de expertos mencionó la importancia de seleccionar una alternativa que sea rápida en lograr el alivio de los síntomas y mejorar la calidad de vida. |
| Costos (asignación de recursos) | Todas las alternativas propuestas se encuentran en el plan de beneficios del país. |
| Aceptabilidad y viabilidad | El panel considera que se presentarán algunas dificultades en el acceso a 6-mercaptopurina por su costo elevado y baja disponibilidad en ciertas áreas. Los probióticos no fueron recomendados dada su evidencia de no efecto en el mantenimiento de la remisión. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|-------------------------------------|-----|---|
| Mantenimiento de la remisión | | |
| Fuerte a favor | 9 | Se recomienda el uso de inmunosupresores tiopurínicos para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa dependiente de esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 10 | Se recomienda el uso de 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa que presentan intolerancia a la administración de azatioprina. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Condicional a favor | 11 | Se sugiere el uso de VSL#3 (probiótico) para inducir la remisión en los pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada, como terapia adjunta al tratamiento con 5-ASA y esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | 12 | No se recomienda el uso de probióticos como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

Efectividad y seguridad del uso de tofacitinib vs. biológicos para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. Resultados de un metaanálisis en red

Una revisión sistemática con metaanálisis en red y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de tofacitinib *versus* placebo o medicamentos biológicos en pacientes con CU y actividad moderada a grave. Los pacientes incluidos fueron pacientes con diagnóstico de CU moderada a grave, definida como la presencia de un puntaje de 6 a 12 puntos medido con la escala de la Clínica Mayo y un puntaje del dominio endoscópico de 2 o 3, sin otra especificación clínica realizada por los autores. Las intervenciones consideradas fueron tofacitinib, adalimumab, golimumab, infliximab y vedolizumab. Los desenlaces de efectividad considerados fueron respuesta clínica, remisión clínica y estado de curación de la mucosa al final de la inducción y al finalizar la fase de mantenimiento; la respuesta clínica fue definida como: a) un descenso de 3 puntos en la escala usada (Clínica Mayo) y un descenso de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o un puntaje absoluto en este dominio de 0 o 1; la remisión clínica fue definida como la obtención de un puntaje de 2 puntos o menos evaluados con la escala de la Clínica Mayo y que ningún dominio excediera la calificación de 1 punto; la curación de la mucosa fue medida con el dominio endoscópico de la escala, y se definió curación si el puntaje fue 0 o 1. Como desenlaces de seguridad, la revisión consideró la frecuencia de cualquier evento adverso y la frecuencia de eventos adversos serios. El rango de seguimiento de los desenlaces fue entre 6 y 54 semanas.

La revisión recuperó 19 ensayos clínicos. En las comparaciones directas se encontró que todas las intervenciones consideradas presentaron una mayor respuesta clínica y remisión clínica en comparación contra placebo. Para tofacitinib, los autores reportaron una frecuencia de respuesta clínica 2,42 veces mayor que placebo (IC 95%: 1,61-3,63; 2 estudios, 577 pacientes), una remisión clínica 2,47 veces mayor que placebo (IC 95%: 1,41-4,34; 3 estudios, 577 pacientes) y una mayor frecuencia de curación de la mucosa (RR: 2,06; IC 95%: 1,25-3,39; 2 estudios, 521 pacientes). En el análisis de comparaciones indirectas entre las intervenciones, no se encontraron diferencias en la frecuencia de respuesta clínica o remisión clínica entre tofacitinib y alguno de los medicamentos biológicos incluidos.

En cuanto a la frecuencia de eventos adversos, en las comparaciones directas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de eventos adversos serios entre Tofacitinib y placebo (RR: 0,69; IC 95%: 0,43-1,09; 4 estudios, 1812 pacientes) y tampoco se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de

cualquier evento adverso y eventos adversos serios en el análisis de las comparaciones indirectas.

Finalmente, en la evaluación de la probabilidad de ser el mejor tratamiento, infliximab tuvo la mayor probabilidad de serlo en los desenlaces de respuesta clínica (60%) y curación de la mucosa (51,4%), mientras que tofacitinib tuvo una probabilidad de ser el mejor del 3,7% en curación de la mucosa (tercer lugar), 3% en remisión clínica (cuarto lugar) y 5,2% en curación de la mucosa (tercer lugar). En relación con los eventos adversos, vedolizumab presentó menor probabilidad de eventos adversos (40,2%) y eventos adversos serios (87,7%) comparado con los otros medicamentos. Tofacitinib tuvo una probabilidad del 35,6% de ser el más seguro para eventos adversos (segundo lugar) y del 6,5% de ser el más seguro para eventos adversos serios (segundo lugar) (36). La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en la evidencia directa, la precisión y la sospecha de sesgo de publicación.

Por otro lado, una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la eficacia y la seguridad del uso de tofacitinib para la inducción de remisión en pacientes con CU moderada a grave definida de acuerdo con los criterios establecidos en los estudios primarios. Como comparaciones, la revisión consideró el uso de tofacitinib *versus* placebo. Como desenlaces de eficacia, la revisión consideró la remisión o respuesta clínica, la cicatrización de la mucosa, la remisión endoscópica o de los síntomas y la calidad de vida, las cuales fueron definidas de la misma manera que la establecida por los autores de los estudios primarios. Como desenlaces de seguridad, la revisión evaluó la frecuencia de eventos adversos, eventos adversos serios e infecciones serias.

La revisión incluyó tres estudios con un total de 1220 pacientes. Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del uso de tofacitinib en los desenlaces de remisión clínica (OR: 3,84; IC 95%: 2,29-6,44), respuesta clínica (OR: 2,95; IC 95%: 2,21-3,95), remisión endoscópica (OR: 5,65; IC 95%: 2,25-14,17), remisión de los síntomas (OR: 2,85; IC 95%: 1,46-5,54), curación de la mucosa (OR: 2,7; IC 95%: 1,81-4,03) y cambios en el puntaje de calidad de vida tanto con la escala IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) (diferencia de medias [DM]: 13,3; IC 95%: 9,7-1691) como con la escala SF-36 en el dominio físico (DM: 3,45; IC 95%: 2,44-4,45) y el dominio mental (DM: 3,94; IC 95%: 2,69-5,19), aunque los pacientes que recibieron tofacitinib presentaron una mayor frecuencia de infecciones (OR: 1,51; IC 95%: 1,05-2,19). La revisión no encontró diferencias entre las comparaciones para la frecuencia de eventos adversos (OR: 0,93; IC 95%: 0,68-1,28) eventos adversos serios (OR: 0,63; IC 95%: 0,34-1,15), la frecuencia de abandono

del tratamiento por eventos adversos (OR: 0,94; IC 95%: 0,34-2,6) o la frecuencia de infecciones serias (OR: 3,17; IC 95%: 0,56-17,94) (37).

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | | Comentario |
|---|--|---|
| Calidad de la evidencia | | La calidad de la evidencia de forma global es muy baja por el riesgo de sesgos, la consistencia y la precisión. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | | El panel de expertos consideró la eficacia de tofacitinib y los eventos adversos reportados. Dado que es un medicamento reciente, aún no se conocen los eventos adversos a largo plazo, por lo que los pacientes requieren monitorización. Adicionalmente, se consideró una alternativa para pacientes que no responden o son intolerantes a antifactor de necrosis tumoral (anti-FNT). |
| Valores y preferencias | | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia, la frecuencia y la ruta de administración (Bewer, 2013). El panel considera que los pacientes lo preferirían porque se administran por vía oral. |
| Costos (asignación de recursos) | | El panel considera que los costos pueden ser los mismos que con terapia biológica. |
| Aceptabilidad y viabilidad | | El panel considera que, al ser un medicamento por vía oral, puede ser más fácil su administración en pacientes que se encuentran fuera de las ciudades principales, debido a que no requiere aplicación en centros de infusión. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|--|-----|---|
| Colitis ulcerativa moderada a grave | | |
| Condiciona a favor | 13 | Se sugiere el uso de tofacitinib para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave, no respondedores o intolerantes a anti-FNT. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | √ | Los pacientes con colitis ulcerativa que usan tofacitinib deben tener monitorización del perfil lipídico y recibir vacunación previa contra herpes zóster. |
| Punto de buena práctica | √ | Los pacientes refractarios al tratamiento o en quienes no sea posible obtener remisión deben ser remitidos a centros especializados en el manejo de pacientes con colitis ulcerativa. |

Punto de buena práctica √ En julio de 2019, la FDA recomendó utilizar tofacitinib con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso (mayores de 65 años, antecedente previo de trombosis, inmobilizados, trastornos de la coagulación, malignidad, infarto de miocardio, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, HDL <40 mg/dL, enfermedad coronaria, falla cardíaca, uso de anticonceptivos o terapia de remplazo hormonal), debido a que se encontró un riesgo incrementado de trombosis en un estudio en artritis reumatoide con la dosis de 10 mg cada 12 h. Por lo anterior, en pacientes con CU, el tratamiento de inducción con la dosis de 10 mg cada 12 h no debe darse por más de 16 semanas, y en caso de respuesta, continuar la dosis de mantenimiento de 5 mg cada 12 h. En caso de sospecha clínica de tromboembolismo venoso, debe suspenderse inmediatamente el tofacitinib.

Efectividad y seguridad del uso de cúrcuma en pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada

Una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la efectividad y la seguridad de la terapia con cúrcuma en pacientes con CU activa. Los pacientes incluidos fueron pacientes adultos con CU detectada por clínica y endoscopia, cuya actividad fuera definida como leve a moderada de acuerdo con la escala usada por los estudios primarios. La intervención de interés consistió en la terapia con cúrcuma por vía oral en adyuvancia y como comparadores consistieron en la administración de placebo o ningún tratamiento en adyuvancia. Los desenlaces de efectividad fueron la proporción de pacientes que hubieran alcanzado la remisión medida con las escalas CAI (*Colitis Activity Index*) SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*) y UCDAI (*Colitis Disease Activity Index*), el mantenimiento de la remisión, los cambios en los puntajes de actividad de la enfermedad, la remisión endoscópica (curación de la mucosa) y la respuesta clínica. Como desenlaces de seguridad, los autores consideraron la frecuencia de eventos adversos. El rango de seguimiento de los desenlaces fue entre 4 semanas y 12 meses.

La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos con un total de 241 participantes. Los autores no encontraron diferencias entre las comparaciones en la remisión clínica (OR: 4,33; IC 95%: 0,78-24) ni en la frecuencia de pacientes que presentaron cambios en el puntaje de actividad (cúrcuma, rango del 20% al 61%; placebo, rango del 12,5% al 36%) o curación mucosa (cúrcuma, rango del 22% al 34%; placebo, rango del 0% al 30%). En cuanto a los desenlaces de segu-

ridad, no se encontraron diferencias en la interrupción del tratamiento (OR calculado con los datos reportados: 1,15; IC 95%: 0,41-3,21; **Figura 1**) o en la frecuencia de eventos adversos (38).

La calidad de la evidencia fue muy baja por limitaciones en el riesgo de sesgos, la consistencia, la precisión y el sesgo de publicación.

Efectividad y seguridad del cannabis en pacientes con colitis ulcerativa

Una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada, evaluó la efectividad y la seguridad del uso de *cannabis* en pacientes con CU. Los pacientes incluidos fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de CU activa o quiescente, definida por escala de la Clínica Mayo o DAI (*Disease Activity Index*). La intervención de interés fue el uso de *cannabis* o compuestos derivados de este en cualquier presentación y administración; como comparadores, los autores consideraron al placebo o cualquier terapia activa para el tratamiento de la CU. Los desenlaces de efectividad evaluados por la revisión fue la remisión clínica definida tal como fue catalogada por los estudios primarios, el mantenimiento de la remisión, la respuesta clínica, la remisión endoscópica, la respuesta histológica, la calidad de vida y la mejoría de los síntomas. Como desenlaces de seguridad, la revisión evaluó la frecuencia de eventos adversos, la frecuencia de eventos adversos serios y el abandono del tratamiento por eventos adversos.

La revisión incluyó dos ensayos clínicos (92 pacientes), con un período de seguimiento de 10 semanas. La revisión detectó que los pacientes que usaron cannabinoides tuvieron una mayor frecuencia de eventos adversos (RR: 1,28; IC 95%: 1,05-1,56; 1 estudio, 60 pacientes), sin encontrar diferencias significativas en la remisión clínica (RR: 0,94; IC 95%: 0,39-2,25; 1 estudio, 60 pacientes), la respuesta clínica (RR: 1,37; IC 95%: 0,59-3,21; 1 estudio, 60 participantes), el control de los síntomas (DM en escala de dolor: 0,32; IC 95%: -0,51-1,15; DM sangrado rectal: -0,09; IC 95%: -0,47-0,29), la frecuencia de deposiciones (DM: 0; IC 95%: -0,35-0,35), la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 0,12; IC 95%: 0,01-2,11) o el abandono del tratamiento por eventos adversos (RR: 2,14; IC 95%: 0,83-5,51) (39).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión de los resultados.

| Dirección | n.º | Resumen |
|---|-----|---------|
| Colitis ulcerativa activa | | |
| No existe suficiente evidencia que permita recomendar o no el uso de la cúrcuma o del <i>cannabis</i> en pacientes con colitis ulcerativa activa. | | |

Efectividad y seguridad del trasplante de microbiota de materia fecal en pacientes con colitis ulcerativa activa

Una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad críticamente baja, evaluó la efectividad y la seguridad del trasplante de microbiota de materia fecal en pacientes con CU activa. Los pacientes incluidos fueron pacientes adultos con CU activa tanto clínica como endoscópica medida con la escala de la Clínica Mayo y la escala SCCAI (*Simple Clinical Colitis Activity Index*). La intervención de interés fue el trasplante de microbiota de materia fecal en cualquier modalidad y los comparadores fueron el uso de placebo, definido como el excipiente del trasplante de materia fecal sin microbiota, o el trasplante autólogo de material fecal. Los desenlaces de efectividad considerados fueron la remisión clínica con remisión o respuesta endoscópica, la remisión clínica sola y la remisión endoscópica sola. Como desenlaces de seguridad, los autores consideraron la frecuencia de eventos adversos serios. El rango de seguimiento de los desenlaces fue entre 7 y 12 semanas. La revisión recuperó cuatro ensayos clínicos con un total de 277 pacientes. Los autores encontraron que el trasplante de microbiota de materia fecal tiene una mejor remisión clínica sola (RR: 0,76; IC 95%: 0,62-0,93) y remisión clínica con respuesta endoscópica (RR: 0,8; IC 95%: 0,71-0,89), al compararse contra placebo. La revisión no encontró diferencias en la remisión endoscópica sola (RR: 0,85; IC 95%: 0,96-1,05) o en la frecuencia de eventos adversos serios (RR: 1,4; IC 95%: 0,55-3,58) (40).

La calidad de la evidencia fue baja por limitaciones en la precisión y el sesgo de publicación.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia fue baja por las limitaciones en la precisión y el sesgo de publicación. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El balance riesgo-beneficio del trasplante de microbiota de material fecal es adecuado para ser recomendado. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de las revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben ser consultados para la selección de la terapia (Bewer, 2013). |
| Costos (asignación de recursos) | El panel considera que es una tecnología costosa para nuestro medio y no se encuentra en el plan de beneficios. |
| Aceptabilidad y viabilidad | Muy pocos centros en Colombia saben cómo realizar el trasplante de microbiota de material fecal, por lo que su implementación presenta desafíos. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------------------------|-----|--|
| Colitis ulcerativa activa | | |
| Condiciona a favor | 14 | Se sugiere el trasplante de microbiota de materia fecal para el tratamiento de la colitis ulcerativa moderada a grave refractaria a tratamiento médico. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | El trasplante de materia fecal debe hacerse en centros especializados con experiencia en este procedimiento. |

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD Y LA SEGURIDAD DE LA TERAPIA BIOLÓGICA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA MODERADA A GRAVE?

Evidencia clínica: eficacia/efectividad de agentes antagonistas del FNT- α e inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$ para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontró una revisión sistemática y puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada (41), la cual evaluó la eficacia de las terapias biológicas (adalimumab, infliximab, golimumab y vedolizumab) en adultos con CU activa moderada a grave. Los desenlaces clínicos evaluados fueron respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa, tanto en inducción como en mantenimiento.

En tres estudios que involucraron a 741 pacientes, adalimumab en inducción demostró beneficios respecto a placebo para la respuesta clínica (OR: 1,89; IC 95%: 1,41-2,5), remisión clínica (OR: 1,82; IC 95%: 1,19-2,83) y curación de la mucosa (OR: 1,53; IC 95%: 1,14-2,07). La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos. Para terapia de mantenimiento proveniente de dos estudios con 260 pacientes, no se encontraron diferencias significativas para los desenlaces de respuesta clínica (OR: 1,33; IC 95%: 0,77-2,22) o curación de la mucosa (OR: 1,49; IC 95%: 0,95-2,39). Para la remisión clínica, el OR fue de 1,97 con un IC 95% de 1,13-3,5. La calidad de la evidencia fue de baja a muy baja por la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Para golimumab en inducción, se encontró un estudio comparado con placebo que incluyó a 309 pacientes. Este estudio demostró resultados favorables para golimumab para respuesta clínica (OR: 2,54; IC 95%: 1,79-3,70), remisión clínica (OR: 3,54; IC 95%: 2,00-6,56) y curación de la mucosa (OR: 1,91; IC 95%: 1,33-2,73). Para terapia de mantenimiento, golimumab fue superior a placebo en los desenlaces de respuesta clínica (OR: 2,27; IC 95%: 1,39-

3,60) y remisión clínica (OR: 1,79; IC 95%: 1,09-3,04). La calidad de la evidencia fue alta.

En relación con infliximab *versus* placebo en inducción, se encontraron dos estudios con 486 pacientes, que demostraron resultados favorables para la intervención con el FNT- α en los desenlaces de respuesta clínica (OR: 4,11; IC 95%: 2,84-6,1), remisión clínica (OR: 5,12; IC 95%: 3,18-8,58) y curación de la mucosa (OR: 3,42; IC 95%: 2,00-5,94). La calidad de la evidencia fue moderada por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos. Para terapia de mantenimiento proveniente de un estudio con 129 pacientes, no se encontraron diferencias significativas con infliximab frente a placebo en la respuesta clínica (OR: 1,66; IC 95%: 0,79-3,50), remisión clínica (OR: 1,24; IC 95%: 0,61-2,67) y curación de la mucosa (OR: 1,98; IC 95%: 0,96-4,04). La calidad de la evidencia fue baja por presencia de riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión.

Para el inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab, se encontró un estudio con 206 pacientes bajo terapia de inducción. Vedolizumab fue superior a placebo en respuesta clínica (OR: 3,17; IC 95%: 1,72-6,16), remisión clínica (OR: 4,42; IC 95%: 1,72-14,00) y curación de la mucosa (OR: 2,97; IC 95%: 1,59-5,37). La calidad de la evidencia fue alta. En terapia de mantenimiento, se encontró un estudio con 151 pacientes que comparó vedolizumab frente a placebo, siendo favorable el primero para respuesta clínica (OR: 5,27; IC 95%: 2,68-11,6), remisión clínica (OR: 3,63; IC 95%: 1,75-7,72) y curación de la mucosa (OR: 4,79; IC 95%: 2,33-9,93) (41). La calidad de la evidencia fue alta.

Otra revisión sistemática más actualizada realizó comparaciones indirectas, con puntaje AMSTAR 8/11 (41), entre los diferentes medicamentos biológicos para la CU moderada a grave: adalimumab, golimumab, infliximab y vedolizumab. Solo infliximab 5 mg/kg fue superior a adalimumab en la remisión clínica a las 6-8 semanas (OR: 2,35; IC 95%: 1,35-4,14) y respuesta clínica a las 6-8 semanas (OR: 2,10; IC 95%: 1,33-3,27). Infliximab también fue superior a golimumab en la respuesta clínica a las 6-8 semanas (OR: 1,60; IC 95%: 1,01-2,56). Para curación de la mucosa, infliximab fue superior a adalimumab y golimumab (OR: 2,01; IC 95%: 1,28-3,16; y OR: 1,67; IC 95%: 1,04-2,67, respectivamente). No hubo diferencias entre las diferentes comparaciones para remisión clínica a las 48-54 semanas (42). La calidad de la evidencia fue baja por la presencia de riesgo de sesgos y evidencia indirecta.

Un estudio de 769 pacientes comparó vedolizumab con adalimumab en adultos con CU moderada a grave. En la semana 52, el grupo con vedolizumab, comparado con el grupo de adalimumab, logró una mayor tasa de remisión clínica (31,3% vs. 22,5%; IC 95%: 2,5-15,0; $p = 0,006$) y de

respuesta endoscópica (39,7% vs. 27,7%; IC 95%: 5,3-18,5; $p < 0,001$), aunque no hubo diferencia en la remisión clínica libre de esteroides (43).

Evidencia clínica: eficacia/efectividad y seguridad de CT-P13, un biosimilar del agente antagonista del FNT- α infliximab para el tratamiento de colitis ulcerativa

Se encontró una revisión sistemática puntaje AMSTAR, de calidad moderada (44), donde se evaluó la efectividad y la seguridad de biosimilares de agentes anti-FNT- α en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los desenlaces clínicos evaluados fueron respuesta clínica (a las 8-14 semanas), remisión clínica (a las 8-14 semanas), efectos adversos globales, infecciones, reacciones a la infusión, respuesta clínica sostenida (a las 30-32 semanas) y remisión clínica sostenida (a las 51 semanas). No se encontraron ensayos clínicos controlados, ni estudios de otros biosimilares diferentes a CT-P13.

Para la CU y el desenlace de respuesta clínica, se identificaron cinco estudios observacionales con un total de 180 pacientes, con una tasa conjunta de respuesta clínica de 0,74 (IC 95%: 0,65-0,82). La tasa conjunta de remisión clínica fue de 0,50 (IC 95%: 0,41-0,59). Por su parte, la tasa conjunta de respuesta clínica sostenida y de remisión clínica sostenida fue de 0,96 (IC 95%: 0,58-1) y de 0,83 (IC 95%: 0,19-0,99), respectivamente. En cuanto a la seguridad, tres estudios observacionales que incluyeron a 78 pacientes tuvieron una tasa conjunta de eventos adversos globales de 0,08 (IC 95%: 0,03-0,17). De la misma forma, se encontró una tasa conjunta de infecciones de 0,03 (IC 95%: 0,01-0,08; 4 estudios, 140 pacientes) y una tasa conjunta de reacciones a la infusión de 0,03 (IC 95%: 0,01-0,08; 4 estudios, 140 pacientes) (44). La calidad de la evidencia fue muy baja por la presencia de riesgo de sesgos.

Evidencia clínica: eficacia/efectividad de ustekinumab para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a grave

Un estudio reciente con ustekinumab, un antagonista de la subunidad p40, que comparten la IL-12 e IL-23, en pacientes con CU moderada a grave, encontró una tasa de remisión clínica a la semana 8 de 15,6% con una dosis intravenosa de 130 mg y de 15,5% con una dosis intravenosa de 6 mg/kg comparada con una tasa de 5,3% con placebo ($p < 0,001$, para ambas comparaciones). El grupo de pacientes con respuesta clínica fue aleatorizado y el tratamiento se continuó con 90 mg subcutáneos cada 12 semanas, cada 8 semanas o placebo, con lo que se logró una tasa de remisión clínica de 38,4%, 43,8% y 24,0%, respectivamente

($p = 0,002$ y $p < 0,001$); de igual manera, se logró respuesta endoscópica en el 43,6%, 51,1% y 28,6%, respectivamente ($p = 0,002$ y $p < 0,001$) (45).

Evidencia clínica: seguridad de agentes antagonistas del FNT- α e inhibidores de integrinas $\alpha 4\beta 7$ para el tratamiento de colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontró una revisión sistemática puntaje AMSTAR 2, de calidad moderada (46), donde se evaluó el perfil de seguridad de medicamentos biológicos en pacientes con CU activa moderada a grave. Los desenlaces clínicos evaluados fueron cualquier evento adverso, eventos adversos serios, infección y reacción en el lugar de la infección, tanto en inducción como en mantenimiento.

En dos ensayos clínicos que involucraron a 849 pacientes, adalimumab en inducción no tuvo diferencias significativas comparado con placebo para cualquier efecto adverso (OR: 1,18; IC 95%: 0,87-1,61) e infección (OR: 1,04; IC 95%: 0,71-1,53). Tuvo mayor posibilidad de reacción en el sitio de inyección respecto a placebo (OR: 2,16; IC 95%: 1,01-4,62). Para el desenlace de eventos adversos serios, se obtuvo un OR de 0,48 (IC 95%: 0,26-0,89). Para la terapia de mantenimiento proveniente de dos estudios con 790 pacientes, no tuvo diferencias significativas comparado con placebo para cualquier efecto adverso (OR: 1,33; IC 95%: 0,65-2,71), evento adverso serio (OR: 1,10; IC 95%: 0,73-1,67) e infección (OR: 1,23; IC 95%: 0,31-1,65). Tuvo mayor posibilidad de reacción en el sitio de la inyección con respecto a placebo (OR: 3,27; IC 95%: 1,77-6,02). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Para golimumab en inducción se encontró un ensayo clínico comparado con placebo que incluyó a 732 pacientes. Este estudio no encontró diferencias significativas entre los dos grupos para el desenlace de cualquier evento adverso (OR: 1,05; IC 95%: 0,78-1,41), reacción en el sitio de la inyección (OR: 2,52; IC 95%: 0,9-7,02) e infección (OR: 0,96; IC 95%: 0,61-1,51). El desenlace de eventos adversos serios tuvo un OR de 0,44 (IC 95%: 0,21-0,92). Para la terapia de mantenimiento se encontró un ensayo clínico que incluyó a 464 pacientes. Este estudio no encontró diferencias significativas respecto a placebo para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 1,42; IC 95%: 0,93-2,15), reacción en el sitio de la inyección (OR: 1,35; IC 95%: 0,75-2,41), infección (OR: 1,62; IC 95%: 1,07-2,47) y eventos adversos serios (OR: 1,54; IC 95%: 0,77-3,06). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión.

En cuanto a infliximab en mantenimiento se encontró un ensayo clínico comparado con placebo que incluyó a 242

pacientes. No hubo diferencias significativas para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 1,23; IC 95%: 0,59-2,59), evento adverso serio (OR: 0,79; IC 95%: 0,44-1,45), reacción en el sitio de la infección (OR: 0,91; IC 95%: 0,4-2,1) e infección (OR: 1,23; IC 95%: 0,73-2,05). La calidad de la evidencia fue baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Para el inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$, vedolizumab, se encontró un estudio con 374 pacientes bajo terapia de inducción. Vedolizumab no tuvo diferencias significativas respecto a placebo para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 0,77; IC 95%: 0,51-1,18), infección (OR: 0,92; IC 95%: 0,51-1,67). Para el desenlace de eventos adversos serios, el OR fue de 0,32 (IC 95%: 0,11-0,95). La calidad de la evidencia fue moderada a baja por algunas limitaciones en la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión. En terapia de mantenimiento, se identificó un ensayo clínico que incluyó a 925 pacientes, donde vedolizumab frente a placebo no tuvo diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,01; IC 95%: 0,71-1,44), eventos adversos serios (OR: 0,91; IC 95%: 0,6-1,69) e infección (OR: 1,15; IC 95%: 0,87-1,54). La calidad de la evidencia fue baja por la presencia de riesgo de sesgos e imprecisión.

Esta misma revisión sistemática realizó comparaciones indirectas entre varios agentes biológicos para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a grave. No hubo diferencias significativas cuando se comparó adalimumab *versus* golimumab en el desenlace de cualquier evento adverso, tanto en inducción como en mantenimiento (OR: 1,14; IC 95%: 0,6-2,3; y OR: 0,94; IC 95%: 0,94; IC 95%: 0,29-2,95, respectivamente). Tampoco hubo diferencias significativas para eventos adversos serios (OR: 1,14; IC 95%: 0,18-6,38 en inducción; OR: 0,73; IC 95%: 0,27-1,3 en mantenimiento), reacción en el sitio de la inyección (OR: 0,88; IC 95%: 0,14-6,26 en inducción; OR: 2,44; IC 95%: 0,45-12,95 en mantenimiento) e infecciones (OR: 1,06; IC 95%: 0,59-1,93; en inducción, OR: 0,76; IC 95%: 0,33-1,69 en mantenimiento). Así mismo, tampoco se encontraron diferencias significativas al comparar adalimumab *versus* vedolizumab para los desenlaces de cualquier evento adverso (OR: 1,53; IC 95%: 0,75-3,29 en inducción; OR: 1,30; IC 95%: 0,43-4,14 en mantenimiento), eventos adversos serios (OR: 1,53; IC 95%: 0,24-11,01 en inducción; OR: 1,20; IC 95%: 0,55-2,7 en mantenimiento) e infecciones (OR: 1,13; IC 95%: 0,56-2,2 en inducción; OR: 1,06; IC 95%: 0,47-12,28 en mantenimiento).

Cuando se comparó adalimumab *versus* infliximab para terapia de mantenimiento, no se encontraron diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,07; IC 95%: 0,28-3,91), eventos adversos serios (OR: 1,40; IC 95%: 0,56-3,47), reacción en el sitio de la infección (OR:

3,60; IC 95%: 0,57-24,17) e infección (OR: 1,00; IC 95%: 0,41-2,37).

Ahora bien, para la comparación entre golimumab y vedolizumab tampoco se encontraron diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,33; IC 95%: 0,61-2,92 en inducción; OR: 1,39; IC 95%: 0,39-5,24 en mantenimiento), eventos adversos serios (OR: 1,37; IC 95%: 0,17-12,69 en inducción; OR: 1,39; IC 95%: 0,39-5,24 en mantenimiento), e infecciones (OR: 1,07; IC 95%: 0,49-2,2 en inducción; OR: 1,40; IC 95%: 0,58-3,44 en mantenimiento). Cuando se comparó golimumab *versus* infliximab para terapia de mantenimiento, no se encontraron diferencias significativas para cualquier evento adverso (OR: 1,16; IC 95%: 0,27-4,75), eventos adversos serios (OR: 1,90; IC 95%: 0,65-5,79) e infección (OR: 1,47; IC 95%: 0,17-12,41).

Por último, cuando se comparó infliximab *versus* vedolizumab para mantenimiento, tampoco se obtuvieron diferencias significativas en cualquier evento adverso (OR: 1,22; IC 95%: 0,3-5,36), eventos adversos serios (OR: 0,87; IC 95%: 0,33-2,29) e infección (OR: 1,07; IC 95%: 0,41-2,7) (46).

Todas las comparaciones indirectas tuvieron una calidad de la evidencia baja por la presencia de riesgo de sesgos, evidencia indirecta e imprecisión.

Evidencia clínica: calidad de vida en el tratamiento con agentes antagonistas del FNT- α e inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$ en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave

Se encontró una revisión sistemática y puntaje AMSTAR, de calidad moderada (47), donde se comparó el impacto de las intervenciones para CU moderada a grave sobre la calidad de vida relacionada con la salud. Los desenlaces incluyeron el cambio en los puntajes de calidad de vida y la proporción de pacientes con mejoría en la calidad de vida.

Esta revisión sistemática realizó comparaciones indirectas entre varios agentes biológicos para el tratamiento de los pacientes con CU moderada a grave. Se encontró que, comparado con placebo, infliximab (MD: 18,58; IC 95%: 13,19-23,97) y vedolizumab (MD: 18,00; IC 95%: 11,08-24,92) alcanzaron una mayor mejoría en el puntaje medio del IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*), seguidos de golimumab (MD: 10,97; IC 95%: 5,94-16,00) y adalimumab (MD: 9,00; IC 95%: 2,65-15,35). Comparada cada intervención entre sí, infliximab fue superior a adalimumab (MD: 9,58; IC 95%: 1,25-17,91) y golimumab (MD: 7,61; IC 95%: 0,24-14,99).

De igual forma, todas las intervenciones estuvieron asociadas a una mayor proporción de pacientes con un incre-

mento clínicamente significativo en el puntaje del IBDQ de al menos 16 puntos desde la línea de base comparadas con placebo (infliximab: OR: 2,35; IC 95%: 1,62-3,41; vedolizumab: OR: 1,98; IC 95%: 1,34-3,16; adalimumab: OR: 1,38; IC 95%: 1,07-1,79). No obstante, no se encontraron diferencias significativas para la comparación adalimumab *versus* vedolizumab (OR: 0,70; IC 95%: 0,41-1,19) (47). La calidad de la evidencia fue moderada a muy baja por problemas de imprecisión, evidencia indirecta y sesgo de reporte.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|---|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia fue baja por la evidencia indirecta y el riesgo de sesgos. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel consideró la seguridad de la terapia biológica y el beneficio para pacientes teniendo en cuenta la gravedad y la falla terapéutica. El panel expresa la necesidad de monitorizar los niveles de los medicamentos y de anti-FNT con el fin de ajustar la terapia. |
| Valores y preferencias | El paciente invitado al panel expresó que la terapia biológica fue una buena alternativa dada la falla terapéutica que presentó con la primera línea de tratamiento. Hasta el momento no ha presentado síntomas o eventos adversos. |
| Costos (asignación de recursos) | El tratamiento con terapia biológica implica altos costos para el sistema de salud. El panel propone su uso como terapia de segunda línea, así como el uso de biosimilares como una alternativa igual de eficaz y segura. |
| Aceptabilidad y viabilidad | Esta terapia puede tener dificultades de acceso debido a la falta de recursos de las áreas remotas. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|---|
| Fuerte a favor | 15 | Se recomienda el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) (infliximab, adalimumab y golimumab), inhibidor de integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab) e inhibidor de IL-12 e IL-23 (ustekinumab) en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. En pacientes sin respuesta previa a los anti-FNT se prefiere utilizar ustekinumab o tofacitinib. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes con falla previa a los anti-FNT se sugiere utilizar ustekinumab o tofacitinib. Vedolizumab tiene el riesgo más bajo de infección entre los biológicos (48). |

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no respuesta inicial, pérdida de respuesta o no tolerancia a un primer biológico, se sugiere utilizar un segundo biológico con diferente mecanismo de acción. Si se presenta pérdida de respuesta a un anti-FNT, se recomienda medir los niveles del medicamento (infliximab, adalimumab) y anticuerpos anti-FNT. Si los niveles del medicamento están por debajo del rango terapéutico y no hay anticuerpos contra él, se recomienda aumentar la dosis o acortar los intervalos. Si los niveles están en el rango terapéutico, se recomienda cambiar a otro biológico con diferente mecanismo de acción. |
| Fuerte a favor | 16 | Se recomienda el uso del biosimilar del agente antagonista del FNT- α infliximab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | No se debe realizar intercambio entre el innovador y el biosimilar en caso de falla terapéutica inicial de uno de ellos. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de realizarse intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse al médico tratante para farmacovigilancia y debe tener consentimiento por parte del paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección. Los pacientes con colitis ulcerativa mayores de 65 años tienen mayor riesgo de linfoma con el uso de tiopurinas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En estos casos debe usarse monoterapia con anti-FNT. |

¿CUÁL ES LA EFICACIA DE LA TAMIZACIÓN Y DE LA VIGILANCIA COLONOSCÓPICA PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA?

Una revisión sistemática puntaje AMSTAR II, de calidad alta, evaluó la efectividad de las estrategias para la detección colonoscópica de cáncer colorrectal (CCR) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (incluidos los pacientes con CU) con el fin de realizar el diagnóstico y la vigilancia de CCR y reducir la mortalidad asociada. Se identificaron 5 estudios observacionales con 7199 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Tres estudios encontraron una tasa alta de detección de cáncer en los pacientes que se sometieron a vigilancia comparados con quienes no fueron vigilados. El CCR fue detectado en 1,83% de los pacientes no vigilados comparado con el 3,17% de los pacientes vigilados (OR: 0,58; IC 95%: 0,42-0,80). En términos de tasa de mortalidad asociada a CCR, el 8% de los pacientes vigilados murió de CCR y el 22% lo hizo en el grupo de pacientes no vigilados (OR: 0,36; IC 95%: 0,19-0,69). Dos estudios reportaron una mayor tasa de detección de CCR en estadios tempranos en pacientes vigilados que en los no vigilados (OR: 5,40; IC 95%: (1,51-19,30), aunque la diferencia no es significativa. Una mayor tasa de CCR en estadios avanzados fue reportada en pacientes no vigilados comparada con la de pacientes vigilados (OR: 0,46; IC 95%: 0,08-2,51), aunque el hallazgo no es estadísticamente significativo (49). La calidad de la evidencia es muy baja por el alto riesgo de sesgo, la heterogeneidad y la inconsistencia.

Una revisión sistemática puntaje AMSTAR II, de calidad baja, evaluó la eficacia comparativa de las diferentes técnicas de detección de displasia en pacientes con CU. Se incluyeron 8 ensayos clínicos aleatorizados con 924 pacientes, donde se evaluó la vigilancia colonoscópica con endoscopia de luz blanca estándar (ELBE), endoscopia de luz blanca de alta definición (ELBAD), endoscopia de imágenes de banda estrecha (NBI) y cromoendoscopia con tinción.

Los resultados mostraron que la cromoendoscopia *versus* la ELBE y ELBAD, en comparaciones directas, fue más efectiva para la detección de cualquier displasia ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre las otras diferentes técnicas de endoscopia para la detección de displasia ($p > 0,05$). A continuación, se presentan los estimadores para cada una de las comparaciones.

| Detección de cualquier neoplasia | Efecto de comparaciones directas | Estudios |
|--|----------------------------------|----------------------------|
| Cromoendoscopia vs. endoscopia de luz blanca estándar | OR: 4,37; IC 95%: 1,97-9,68 | 1 estudio (165 pacientes) |
| Endoscopia con NBI vs. endoscopia de luz blanca estándar | OR: 0,68; IC 95%: 0,20-2,30 | 1 estudio (42 pacientes) |
| Cromoendoscopia vs. endoscopia de luz blanca de alta definición | OR: 3,05; IC 95%: 1,07-8,71 | 1 estudio (103 pacientes) |
| Endoscopia con NBI vs. endoscopia de luz blanca de alta definición | OR: 1,09; IC 95%: 0,46-2,58 | 2 estudios (160 pacientes) |
| Cromoendoscopia vs. endoscopia con NBI | OR: 0,95; IC 95%: 0,56-1,63 | 3 estudios (454 pacientes) |

En cuanto a la detección de neoplasias avanzadas, ninguna de las técnicas de vigilancia endoscópica mostró superioridad sobre las otras en comparaciones directas ($p > 0,05$). Al realizar las comparaciones indirectas, ninguna de las técnicas mostró superioridad ($p > 0,05$). El uso de cromoendoscopia comparado con el uso de ELBE (OR: 1,96; IC 95%: 0,72-5,34), NBI (OR: 1,41; IC 95%: 0,7-2,84) y ELBAD (OR: 2,37; IC 95%: 0,81-6,94) no mostró diferencias significativas en la detección de cualquier displasia (50). La calidad de la evidencia es baja por riesgo de sesgo e imprecisión.

| Factores que pueden fortalecer una recomendación | Comentario |
|--|--|
| Calidad de la evidencia | La calidad de la evidencia es de baja calidad por riesgo de sesgo e imprecisión. |
| Balance entre los efectos deseables e indeseables | El panel consideró que los beneficios son mayores a los riesgos dado que la endoscopia tiene una muy baja tasa de complicaciones y la detección de cáncer de colon en estadios tempranos aumentará la supervivencia de los pacientes. |
| Valores y preferencias | La evidencia proveniente de revisiones sistemáticas reporta que los pacientes consideran que deben tener comunicación constante con los clínicos y recibir respuesta oportuna a las preguntas (Bewer, 2013). |
| Costos (asignación de recursos) | La endoscopia se encuentra en el plan de beneficios, así como en los programas de vigilancia de cáncer de colon. |
| Aceptabilidad y viabilidad | La vigilancia colonoscópica es aceptada y de fácil acceso por los pacientes y el personal de salud. Se requiere disponibilidad de las tinciones apropiadas de acuerdo con el tipo de tecnología disponible. El índigo carmín no tiene indicación INVIMA para uso en medicina y la endoscopia con NBI se encuentra en pocos sitios en Colombia. |

| Dirección | n.º | Resumen |
|-----------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 17 | Se recomienda la vigilancia endoscópica en pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa (siguiendo los criterios de calidad de la colonoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal), para la detección temprana de lesiones malignas o premalignas y para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Fuerte a favor | 18 | Se recomienda que se realice preferiblemente la vigilancia endoscópica con cromoendoscopia con tinción y biopsias dirigidas en pacientes adultos diagnosticados con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |

| | | |
|--------------------------------|---|---|
| Punto de buena práctica | ✓ | Si se dispone de cromoendoscopia digital y se cuenta con experiencia en la identificación de las lesiones, esta puede ser una opción para tomar biopsias dirigidas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no contar con la experiencia con cromoendoscopia con tinción o endoscopias con cromoendoscopia digital, se deberán tomar biopsias en los 4 cuadrantes cada 10 cm, desde el colon ascendente hasta el colon descendente, y cada 5 cm, en el sigmoides y el recto. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Debe realizarse colonoscopia después de 8 años del diagnóstico de colitis ulcerativa con cromoendoscopia y biopsias dirigidas de áreas anormales. Es preferible que el paciente se encuentre en remisión clínica. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En todo paciente, independientemente de la edad de inicio de la enfermedad, se debe determinar el riesgo individual. En pacientes de bajo riesgo, definido como colitis ulcerativa sin actividad endoscópica, el seguimiento endoscópico se realiza cada 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes en riesgo moderado, definido como colitis extensa con actividad endoscópica leve o con antecedente de cáncer de colon en familiar de primer grado mayor de 50 años, debe realizarse seguimiento endoscópico entre 1 y 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes de alto riesgo, definido como colitis extensa, con actividad endoscópica moderada o grave, o con antecedente de estenosis o displasia en los 5 años previos, o historia familiar de cáncer de colon en familiares de primer grado menores de 50 años, o con antecedente de colangitis esclerosante primaria, debe realizarse anualmente. |

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

¿Cuál es la escala más útil para establecer la actividad de colitis ulcerativa en pacientes diagnosticados?

| Dirección | n.º | Resumen |
|-----------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 1 | Se recomienda que la actividad de colitis ulcerativa se determine mediante la utilización del Índice de actividad de colitis ulcerativa desarrollado por el Colegio Americano de Gastroenterología. Calidad de evidencia muy baja ⊕⊕○○ (opinión de expertos) |

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para inducir y mantener la remisión de los pacientes mayores de 16 años con colitis ulcerativa de acuerdo con su extensión y gravedad?

| Dirección | n.º | Resumen |
|----------------------------------|-----|--|
| Objetivos del tratamiento | | |
| Fuerte a favor | 2 | Se recomienda que el objetivo del tratamiento sea la remisión clínica y la cicatrización mucosa (remisión profunda y sostenida); esta última se asocia a una menor tasa de colectomía y menor riesgo de displasia y cáncer colorrectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | La selección del tratamiento de colitis ulcerativa debe estar basada en la extensión, la gravedad y de acuerdo con el pronóstico individual de cada paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Se consideran factores de mal pronóstico en colitis ulcerativa, para ayudar a orientar el tratamiento, los pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: <ul style="list-style-type: none"> • edad <30 años; • compromiso endoscópico grave; • colitis extensa; • hospitalización por actividad de colitis; • PCR elevada; • albúmina baja; • uso de esteroides al inicio de la enfermedad; • colangitis esclerosante asociada; • infección por <i>Clostridium</i>/citomegalovirus. |
| Inducción de remisión | | |
| Fuerte a favor | 3 | Se recomienda el uso de mesalazina como primera elección para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada en dosis estándar (2 a 3 g/d). Calidad de evidencia moderada ⊕⊕⊕○ |
| Fuerte a favor | 4 | En pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada izquierda o extensa se recomienda la combinación de mesalazina tópica y oral para la inducción de la remisión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 5 | En pacientes con proctitis ulcerativa se recomienda el manejo con ASA tópico rectal. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 6 | Se recomienda el uso de glucocorticoides como terapia de primera línea para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa activa moderada a grave de cualquier extensión. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

| | | |
|-------------------------------------|----|---|
| Fuerte a favor | 7 | Se recomienda el uso de budesonida MMX o prednisona oral para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa con actividad leve a moderada, que no respondan a las dosis apropiadas de 5-ASA oral más 5-ASA tópico. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | La dosis sugerida de inducción de budesonida MMX es de 9 mg/d por 8 semanas. |
| Fuerte en contra | 8 | No se recomienda el uso de azatioprina para inducir la remisión en pacientes con colitis ulcerativa leve a moderada. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Mantenimiento de la remisión | | |
| Fuerte a favor | 9 | Se recomienda el uso de inmunosupresores tiopurínicos para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa dependiente de esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte a favor | 10 | Se recomienda el uso de 6-mercaptopurina para mantener en remisión a los pacientes con colitis ulcerativa que presentan intolerancia a la administración de azatioprina. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Condiciona a favor | 11 | Se sugiere el uso de VSL#3 (probiótico) para inducir la remisión en los pacientes con colitis ulcerativa activa leve a moderada, como terapia adjunta al tratamiento con 5-ASA y esteroides. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Fuerte en contra | 12 | No se recomienda el uso de probióticos como terapia de mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |

¿Cuál es la efectividad y la seguridad del uso de otras alternativas terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave?

| Dirección | n.º | Resumen |
|---|-----|---|
| Colitis ulcerativa moderada a severa | | |
| Condiciona a favor | 13 | Se sugiere el uso de tofacitinib para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave, no respondedores o intolerantes a anti-FNT. Calidad de evidencia muy baja ⊕○○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes con colitis ulcerativa que usan tofacitinib deben tener monitorización del perfil lipídico y recibir vacunación previa contra herpes zóster. |

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes refractarios al tratamiento o en quienes no sea posible obtener remisión deben ser remitidos a centros especializados en el manejo de pacientes con colitis ulcerativa. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En julio de 2019, la FDA recomendó utilizar tofacitinib con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo venoso (mayores de 65 años, antecedente previo de trombosis, inmobilizados, trastornos de la coagulación, malignidad, infarto de miocardio, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, HDL <40 mg/dL, enfermedad coronaria, falla cardíaca, uso de anticonceptivos o terapia de remplazo hormonal), debido a que se encontró un riesgo incrementado de trombosis en un estudio en artritis reumatoide con la dosis de 10 mg cada 12 h. Por lo anterior, en pacientes con CU, el tratamiento de inducción con la dosis de 10 mg cada 12 h no debe darse por más de 16 semanas, y en caso de respuesta, continuar la dosis de mantenimiento de 5 mg cada 12 h. En caso de sospecha clínica de tromboembolismo venoso, debe suspenderse inmediatamente el tofacitinib. |
| | | No existe suficiente evidencia que permita recomendar o no el uso de la cúrcuma o del <i>cannabis</i> en pacientes con colitis ulcerativa activa. |
| Condiciona a favor | 14 | Se sugiere el trasplante de microbiota de materia fecal para el tratamiento de la colitis ulcerativa moderada a grave refractaria a tratamiento médico. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | El trasplante de materia fecal debe hacerse en centros especializados con experiencia en este procedimiento. |

¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la terapia biológica para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave?

| Dirección | n.º | Resumen |
|-----------------------|-----|---|
| Fuerte a favor | 15 | Se recomienda el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α) (infliximab, adalimumab y golimumab), inhibidor de integrina α4β7 (vedolizumab) e inhibidor de IL-12 e IL-23 (ustekinumab) en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. En pacientes sin respuesta previa a los anti-FNT se prefiere utilizar ustekinumab o tofacitinib. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |

| | | |
|--------------------------------|----|---|
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes con falla previa a los anti-FNT se sugiere utilizar ustekinumab o tofacitinib. Vedolizumab tiene el riesgo más bajo de infección entre los biológicos. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no respuesta inicial, pérdida de respuesta o no tolerancia a un primer biológico, se sugiere utilizar un segundo biológico con diferente mecanismo de acción. Si se presenta pérdida de respuesta a un anti-TNF, se recomienda medir los niveles del medicamento (infliximab, adalimumab, golimumab) y anticuerpos anti-TNF. Si los niveles del medicamento están por debajo del rango terapéutico y no hay anticuerpos contra él, se recomienda aumentar la dosis o acortar los intervalos. Si los niveles están en el rango terapéutico, se recomienda cambiar a otro biológico con diferente mecanismo de acción. |
| Fuerte a favor | 16 | Se recomienda el uso del biosimilar del agente antagonista del FNT- α infliximab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave para la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | No se debe realizar el intercambio entre el innovador y el biosimilar en caso de falla terapéutica inicial de uno de ellos. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de realizarse intercambio no médico entre un biológico innovador con un biosimilar, debe informarse al médico tratante para farmacovigilancia y debe tener consentimiento por parte del paciente. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con anti-FNT tienen mayor riesgo de infección. Los pacientes con colitis ulcerativa mayores de 65 años tienen mayor riesgo de linfoma con el uso de tiopurinas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes masculinos menores de 35 años no se recomienda el uso de terapia combinada anti-FNT con tiopurinas por el riesgo de linfoma hepatoesplénico, lo mismo en pacientes con historia de malignidad. En estos casos debe usarse monoterapia con anti-FNT. |

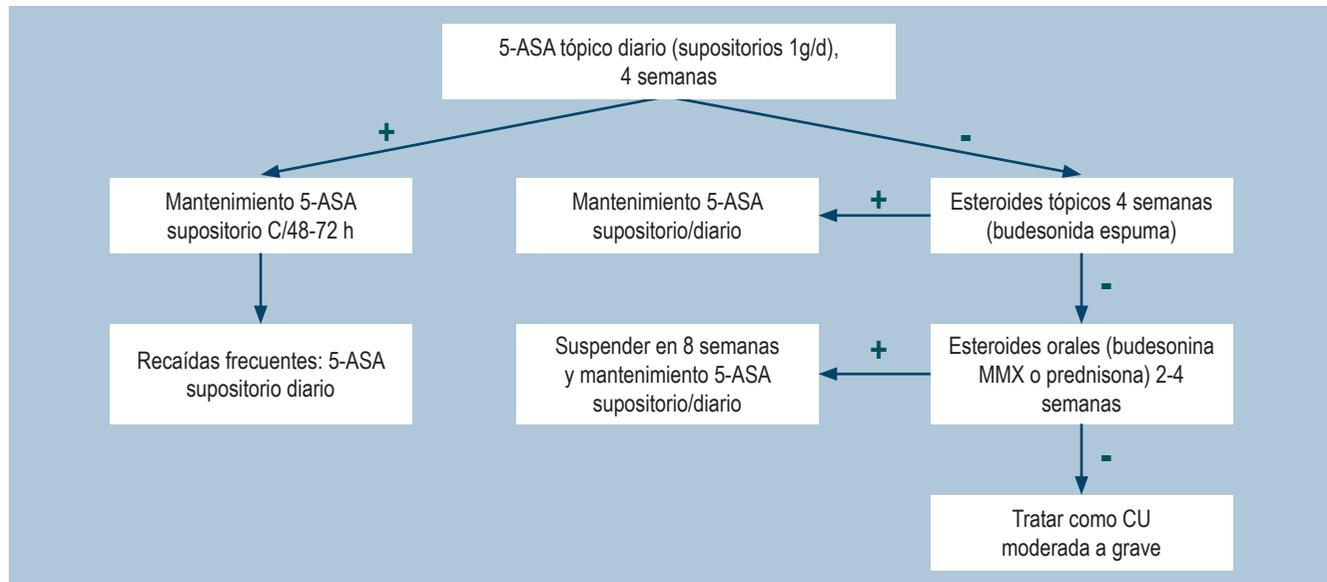
¿Cuál es la eficacia de la tamización y la vigilancia colonoscópica para la detección de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa?

| Dirección | n.º | Resumen |
|--------------------------------|-----|--|
| Fuerte a favor | 17 | Se recomienda la vigilancia endoscópica en pacientes diagnosticados con colitis ulcerativa (siguiendo los criterios de calidad de la colonoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal) para la detección temprana de lesiones malignas o premalignas y para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Fuerte a favor | 18 | Se recomienda que se realice preferiblemente la vigilancia endoscópica con cromoendoscopia con tinción y biopsias dirigidas en pacientes adultos diagnosticados con colitis ulcerativa. Calidad de evidencia baja ⊕⊕○○ |
| Punto de buena práctica | ✓ | Si se dispone de cromoendoscopia digital y se cuenta con experiencia en la identificación de las lesiones, esta puede ser una opción para tomar biopsias dirigidas. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En caso de no contar con la experiencia con cromoendoscopia con tinción o endoscopias con cromoendoscopia digital, se deberán tomar biopsias en los 4 cuadrantes cada 10 cm, desde el colon ascendente hasta el colon descendente, y cada 5 cm, en el sigmoide y recto. |
| Punto de buena práctica | ✓ | Debe realizarse colonoscopia después de 8 años del diagnóstico de colitis ulcerativa con cromoendoscopia y biopsias dirigidas de áreas anormales. Es preferible que el paciente se encuentre en remisión clínica. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En todo paciente, independientemente de la edad de inicio de la enfermedad, se debe determinar el riesgo individual. En pacientes de bajo riesgo, definido como colitis ulcerativa sin actividad endoscópica, el seguimiento endoscópico se realiza cada 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes en riesgo moderado, definido como colitis extensa con actividad endoscópica leve o con antecedente de cáncer de colon en familiar de primer grado mayor de 50 años, debe realizarse seguimiento endoscópico entre 1 y 3 años. |
| Punto de buena práctica | ✓ | En pacientes de alto riesgo, definido como colitis extensa, con actividad endoscópica moderada o grave, o con antecedente de estenosis o displasia en los 5 años previos, o historia familiar de cáncer de colon en familiares de primer grado menores de 50 años, o con antecedente de colangitis esclerosante primaria, debe realizarse anualmente. |

ALGORITMOS

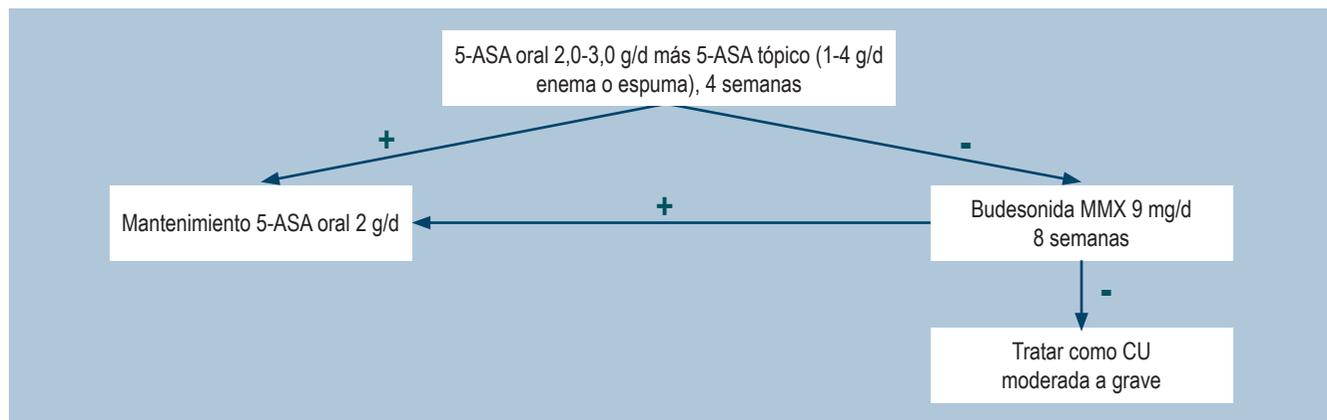
ALGORITMO 1

Proctitis ulcerativa activa leve



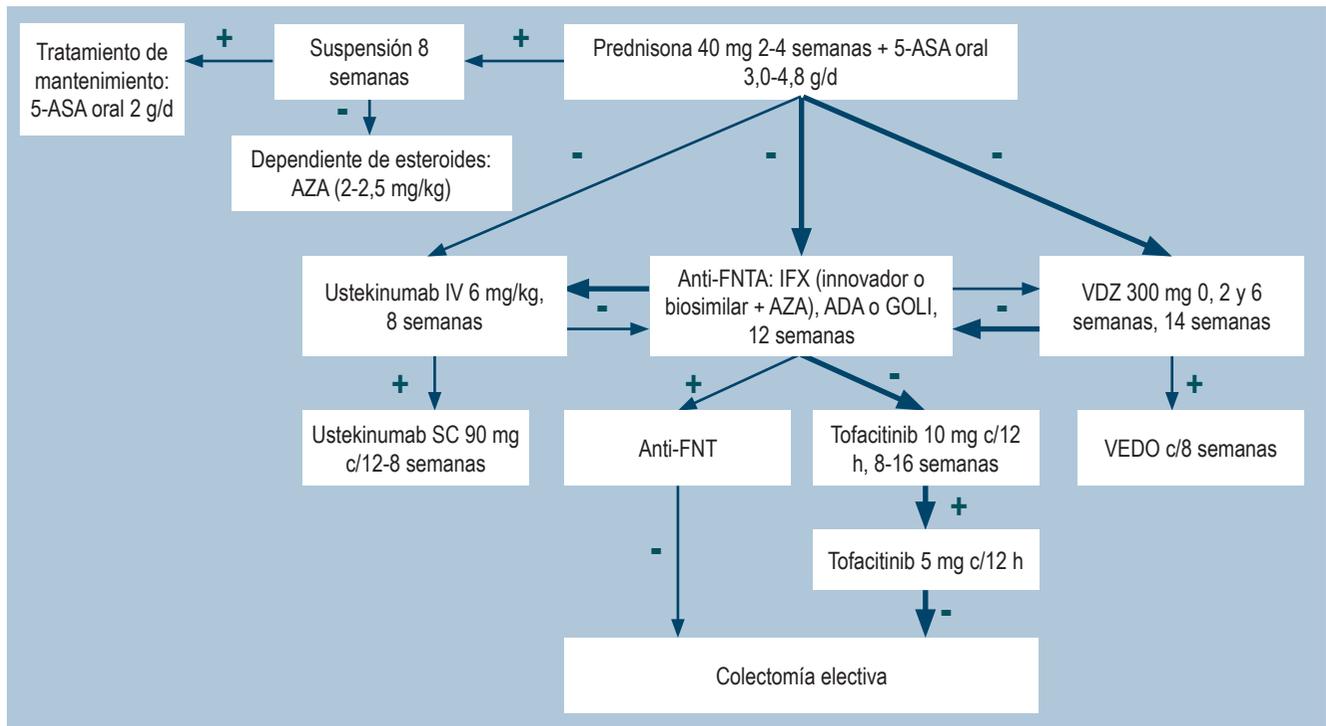
ALGORITMO 2

Colitis ulcerativa izquierda o extensa activa leve



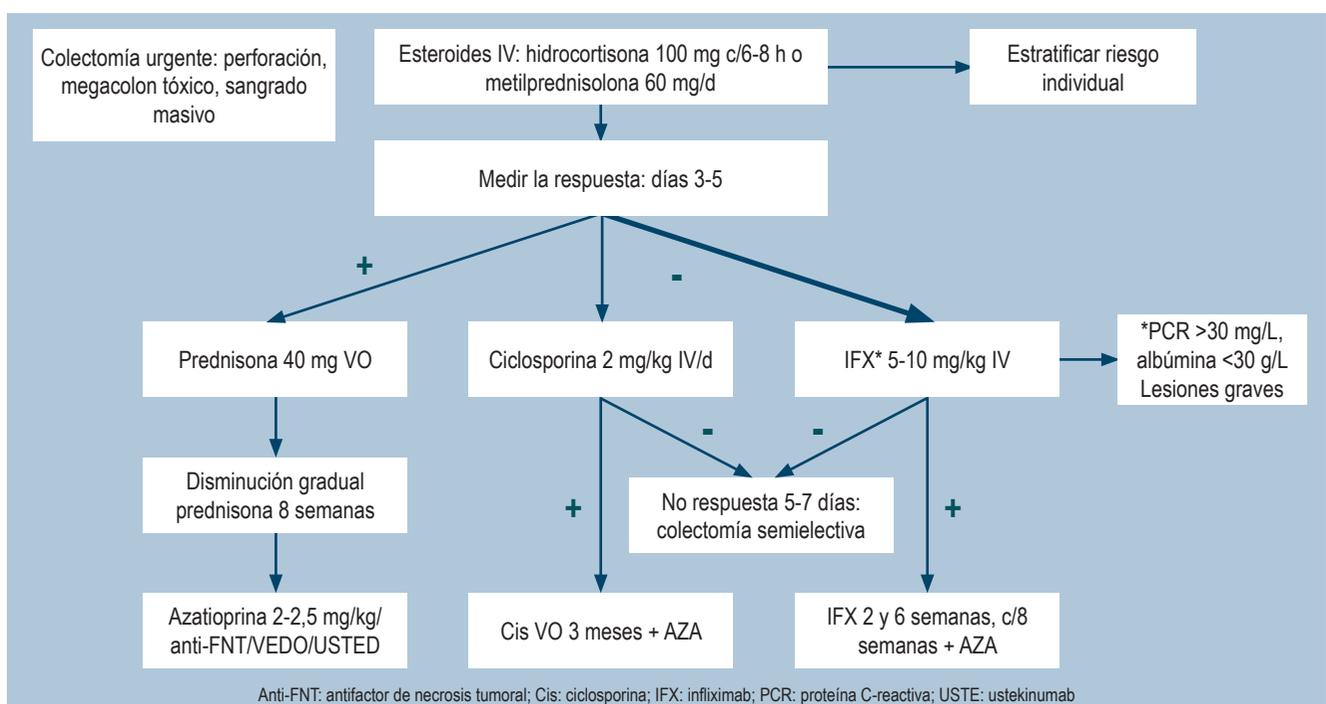
ALGORITMO 3

Colitis ulcerativa izquierda o extensa activa moderada-grave



ALGORITMO 4

Colitis ulcerativa aguda grave



Anti-FNT: antígeno de necrosis tumoral; Cis: ciclosporina; IFX: infliximab; PCR: proteína C-reactiva; USTE: ustekinumab

ANEXOS

ANEXO 1

Análisis de conflictos de interés

| Experto | Declaración | Tipo de conflicto | Decisión |
|----------------------|--|----------------------|---|
| Fabián Juliao | Conferencista e invitado de Janssen, Takeda, Abbvie y RB Pharmaceutical. Terapia biológica: infliximab, adalimumab y vedolizumab | Económico directo | Exclusión de la pregunta de terapia biológica |
| Alejandro Concha | No declarado | Sin conflicto | Participación completa |
| María Teresa Galiano | Ponente y asesor para Abbvie, Janssen y Takeda. Terapia biológica para colitis ulcerativa | Económico directo | Exclusión de la pregunta de terapia biológica |
| Juan Márquez | Parte del centro de investigaciones: Instituto de Coloproctología ICO S.A.S, que realiza ensayos clínicos. Ponente de Abbvie. Protocolo Abbvie PI-ABS-1146: estudio de unas moléculas nuevas (biológicos) para determinar la eficacia en la colitis ulcerativa | Económico directo | Exclusión de la pregunta de terapia biológica |
| William Otero | Invitado de Abbvie a una conferencia no relacionada con colitis ulcerativa | Económico no directo | Participación completa |
| Fabio Gil | Invitado de Abbvie a una conferencia no relacionada con colitis ulcerativa | Económico no directo | Participación completa |

ANEXO 2

Preguntas pico

¿Cuál es la eficacia y la seguridad de las intervenciones terapéuticas para inducir y mantener la remisión en pacientes adultos con colitis ulcerativa?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|--|---|
| Población mayor de 16 años con diagnóstico confirmado de CU activo o en remisión | <ul style="list-style-type: none"> Mesalazina/mesalamina (5-ASA) oral, tópica Mesalazina de liberación prolongada Esteroides IV Esteroides orales (prednisolona, prednisona, budesonida) Inmunomoduladores (azatioprina/6-mercaptopurina, metotrexato) Tofacitinib Cúrcuma Trasplante de materia fecal Probióticos <i>Cannabis</i> | <ul style="list-style-type: none"> Tasa de respuesta Tasa de remisión Tasa de remisión libre de esteroides Tasa de recaída Tasa de cicatrización mucosa Tasa de hospitalización Tasa de colectomía Tasa de eventos adversos (infecciones, cáncer y otros) Adherencia al tratamiento Calidad de vida Cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico |

¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la terapia biológica para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave?

| Población | Intervención/comparador | Desenlaces |
|--|---|---|
| Población mayor de 16 años con diagnóstico confirmado de colitis ulcerativa activa o en remisión | <ul style="list-style-type: none"> Infliximab Adalimumab Golimumab Vedolizumab Certolizumab pegol Ustekinumab Biosimilares anti-FNT: <ul style="list-style-type: none"> Infliximab Adalimumab | <ul style="list-style-type: none"> Tasa de respuesta Tasa de remisión Tasa de remisión libre de esteroides Tasa de recaída Tasa de cicatrización mucosa Tasa de hospitalización Tasa de colectomía Tasa de eventos adversos (infecciones, cáncer y otros) Adherencia al tratamiento Calidad de vida Cicatrización de la mucosa como objetivo terapéutico |

ANEXO 3

Estrategias de búsqueda

| Reporte de búsqueda electrónica #1 | | | |
|---|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización | | |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE □ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations □ MEDLINE Daily Update | | |
| Plataforma | Ovid | | |
| Fecha de búsqueda | 02/02/2019 | | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | | |
| Otros límites | Filtro: revisiones sistemáticas | | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32555) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32777) 3. 1 or 2 (41312) 4. exp Child/ (1808600) 5. child\$.tw. (1170547) 6. 4 or 5 (2137708) 7. 3 not 6 (36390) 8. exp Mesalamine/ (3286) 9. mesalazine.tw. (1231) 10. mesalamine.tw. (807) 11. (aminosalicylic adj5 acid).tw. (2809) 12. aminosalicylate.tw. (510) 13. exp Hydrocortisone/ (70871) 14. hydrocortisone.tw. (15080) 15. exp Budesonide/ (4246) 16. budesonide.tw. (4498) 17. exp Prednisone/ (38215) 18. prednisone.tw. (23879) 19. exp Prednisolone/ (49318) 20. prednisolone.tw. (22535) 21. exp Methylprednisolone/ (18659) 22. methylprednisolone.tw. (13616) 23. exp Glucocorticoids/ (184416) 24. glucocorticoid\$.tw. (59562) 25. exp Azathioprine/ (14255) 26. 'azathioprine.tw. (13507) 27. exp 6-Mercaptopurine/ (19150) 28. mercaptopurin\$.tw. (4086) 29. (thiopurine adj5 derivative).tw. (6) </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <ol style="list-style-type: none"> 30. (thiopurine adj5 series).tw. (2) 31. (purinethiol adj5 derivative).tw. (0) 32. exp Adjuvants, Immunologic/ (161148) 33. immunomodula\$.tw. (46045) 34. tofacitinib.tw. (602) 35. exp Probiotics/ (14619) 36. probiotic\$.tw. (16131) 37. exp Fecal Microbiota Transplantation/ (708) 38. (fecal adj5 transplant\$.tw. (943) 39. (stool adj5 transplant\$.tw. (95) 40. (intestinal adj5 transfer\$.tw. (624) 41. (feces adj5 infusion\$.tw. (33) 42. exp Curcuma/ (1691) 43. curcuma\$.tw. (2472) 44. tu?meric\$.tw. (2194) 45. (zedoary adj2 zedoaria\$.tw. (6) 46. exp Cannabis/ (8166) 47. cannabi\$.tw. (26130) 48. hemp\$.tw. (1149) 49. mari?uana\$.tw. (11613) 50. ganja\$.tw. (99) 51. hashish\$.tw. (530) 52. bhang\$.tw. (39) 53. charas.tw. (29) 54. or/8-53 (565457) 55. 7 and 54 (5797) 56. limit 55 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (258) </td> </tr> </table> | <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32555) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32777) 3. 1 or 2 (41312) 4. exp Child/ (1808600) 5. child\$.tw. (1170547) 6. 4 or 5 (2137708) 7. 3 not 6 (36390) 8. exp Mesalamine/ (3286) 9. mesalazine.tw. (1231) 10. mesalamine.tw. (807) 11. (aminosalicylic adj5 acid).tw. (2809) 12. aminosalicylate.tw. (510) 13. exp Hydrocortisone/ (70871) 14. hydrocortisone.tw. (15080) 15. exp Budesonide/ (4246) 16. budesonide.tw. (4498) 17. exp Prednisone/ (38215) 18. prednisone.tw. (23879) 19. exp Prednisolone/ (49318) 20. prednisolone.tw. (22535) 21. exp Methylprednisolone/ (18659) 22. methylprednisolone.tw. (13616) 23. exp Glucocorticoids/ (184416) 24. glucocorticoid\$.tw. (59562) 25. exp Azathioprine/ (14255) 26. 'azathioprine.tw. (13507) 27. exp 6-Mercaptopurine/ (19150) 28. mercaptopurin\$.tw. (4086) 29. (thiopurine adj5 derivative).tw. (6) | <ol style="list-style-type: none"> 30. (thiopurine adj5 series).tw. (2) 31. (purinethiol adj5 derivative).tw. (0) 32. exp Adjuvants, Immunologic/ (161148) 33. immunomodula\$.tw. (46045) 34. tofacitinib.tw. (602) 35. exp Probiotics/ (14619) 36. probiotic\$.tw. (16131) 37. exp Fecal Microbiota Transplantation/ (708) 38. (fecal adj5 transplant\$.tw. (943) 39. (stool adj5 transplant\$.tw. (95) 40. (intestinal adj5 transfer\$.tw. (624) 41. (feces adj5 infusion\$.tw. (33) 42. exp Curcuma/ (1691) 43. curcuma\$.tw. (2472) 44. tu?meric\$.tw. (2194) 45. (zedoary adj2 zedoaria\$.tw. (6) 46. exp Cannabis/ (8166) 47. cannabi\$.tw. (26130) 48. hemp\$.tw. (1149) 49. mari?uana\$.tw. (11613) 50. ganja\$.tw. (99) 51. hashish\$.tw. (530) 52. bhang\$.tw. (39) 53. charas.tw. (29) 54. or/8-53 (565457) 55. 7 and 54 (5797) 56. limit 55 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (258) |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32555) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32777) 3. 1 or 2 (41312) 4. exp Child/ (1808600) 5. child\$.tw. (1170547) 6. 4 or 5 (2137708) 7. 3 not 6 (36390) 8. exp Mesalamine/ (3286) 9. mesalazine.tw. (1231) 10. mesalamine.tw. (807) 11. (aminosalicylic adj5 acid).tw. (2809) 12. aminosalicylate.tw. (510) 13. exp Hydrocortisone/ (70871) 14. hydrocortisone.tw. (15080) 15. exp Budesonide/ (4246) 16. budesonide.tw. (4498) 17. exp Prednisone/ (38215) 18. prednisone.tw. (23879) 19. exp Prednisolone/ (49318) 20. prednisolone.tw. (22535) 21. exp Methylprednisolone/ (18659) 22. methylprednisolone.tw. (13616) 23. exp Glucocorticoids/ (184416) 24. glucocorticoid\$.tw. (59562) 25. exp Azathioprine/ (14255) 26. 'azathioprine.tw. (13507) 27. exp 6-Mercaptopurine/ (19150) 28. mercaptopurin\$.tw. (4086) 29. (thiopurine adj5 derivative).tw. (6) | <ol style="list-style-type: none"> 30. (thiopurine adj5 series).tw. (2) 31. (purinethiol adj5 derivative).tw. (0) 32. exp Adjuvants, Immunologic/ (161148) 33. immunomodula\$.tw. (46045) 34. tofacitinib.tw. (602) 35. exp Probiotics/ (14619) 36. probiotic\$.tw. (16131) 37. exp Fecal Microbiota Transplantation/ (708) 38. (fecal adj5 transplant\$.tw. (943) 39. (stool adj5 transplant\$.tw. (95) 40. (intestinal adj5 transfer\$.tw. (624) 41. (feces adj5 infusion\$.tw. (33) 42. exp Curcuma/ (1691) 43. curcuma\$.tw. (2472) 44. tu?meric\$.tw. (2194) 45. (zedoary adj2 zedoaria\$.tw. (6) 46. exp Cannabis/ (8166) 47. cannabi\$.tw. (26130) 48. hemp\$.tw. (1149) 49. mari?uana\$.tw. (11613) 50. ganja\$.tw. (99) 51. hashish\$.tw. (530) 52. bhang\$.tw. (39) 53. charas.tw. (29) 54. or/8-53 (565457) 55. 7 and 54 (5797) 56. limit 55 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (258) | | |
| # de referencias identificadas | 258 | | |
| # de referencias sin duplicados | 247 | | |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | |
|--|---|
| Tipo de búsqueda | Actualización |
| Base de datos | EMBASE |
| Plataforma | EMBASE.com |
| Fecha de búsqueda | 02/02/2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <p>1. 'ulcerative colitis'/exp (69934)</p> <p>2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (57591)</p> <p>3. #1 OR #2 (76181)</p> <p>4. 'child'/exp (2681753)</p> <p>5. child*:ab,ti (1666883)</p> <p>6. #4 OR #5 (3150722)</p> <p>7. #3 NOT #6 (68532)</p> <p>8. 'mesalazine'/exp (16653)</p> <p>9. mesalazine:ab,ti (2445)</p> <p>10. mesalamine:ab,ti (1952)</p> <p>11. (aminosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (3694)</p> <p>12. (5 NEAR/5 asa):ab,ti (4821)</p> <p>13. aminosalicylate:ab,ti (762)</p> <p>14. 'hydrocortisone'/exp (128502)</p> <p>15. hydrocortisone:ab,ti (20802)</p> <p>16. 'budesonide'/exp (19397)</p> <p>17. budesonide:ab,ti (7716)</p> <p>18. 'prednisone'/exp (166138)</p> <p>19. prednisone:ab,ti (43781)</p> <p>20. 'prednisolone'/exp (122304)</p> <p>21. prednisolone:ab,ti (36472)</p> <p>22. 'methylprednisolone'/exp (88449)</p> <p>23. methylprednisolone:ab,ti (23111)</p> <p>24. 'glucocorticoid'/exp (707105)</p> <p>25. glucocorticoid*:ab,ti (82222)</p> <p>26. 'azathioprine'/exp (89585)</p> <p>27. 'azathioprine':ab,ti (24216)</p> <p>28. 'mercaptopurine'/exp (26270)</p> <p>29. mercaptopurin*:ab,ti (6272)</p> <p>30. '6 mercaptopurine derivative'/exp (979)</p> <p>31. (mercaptopurine NEAR/5 derivative):ab,ti (27)</p> <p>32. (thiopurine NEAR/5 derivative):ab,ti (7)</p> <p>33. (thiopurine NEAR/5 series):ab,ti (6)</p> <p>34. (purinethiol NEAR/5 derivative):ab,ti (0)</p> <p>35. 'immunomodulating agent'/exp (1160071)</p> <p>36. immunomodula*:ab,ti (75631)</p> <p>37. 'tofacitinib'/exp (3199)</p> <p>38. tofacitinib:ab,ti (1783)</p> <p>39. 'probiotic agent'/exp (30379)</p> <p>40. probiotic*:ab,ti (25649)</p> <p>41. 'fecal microbiota transplantation'/exp (2145)</p> <p>42. (fecal NEAR/5 transplant*):ab,ti (2031)</p> <p>43. (stool NEAR/5 transplant*):ab,ti (184)</p> <p>44. (intestinal NEAR/5 transfer*):ab,ti (766)</p> <p>45. (feces NEAR/5 infusion*):ab,ti (43)</p> <p>46. 'curcuma'/exp (3783)</p> <p>47. curcuma*:ab,ti (4402)</p> <p>48. tu?meric*:ab,ti (3629)</p> <p>49. (zedoary NEAR/2 zedoaria*):ab,ti (10)</p> <p>50. 'cannabis'/exp (32545)</p> <p>51. cannabis*:ab,ti (40001)</p> <p>52. hemp*:ab,ti (1682)</p> <p>53. mari?uana*:ab,ti (16433)</p> <p>54. ganja*:ab,ti (177)</p> <p>55. hashish*:ab,ti (825)</p> <p>56. bhang*:ab,ti (77)</p> <p>57. charas:ab,ti (37)</p> <p>58. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 (1582660)</p> <p>59. #7 AND #58 (24006)</p> <p>60. #7 AND #58 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim) AND [embase]/lim AND [2015-2019]/py (353)</p> |
| # de referencias identificadas | 353 |
| # de referencias sin duplicados | 318 |

Reporte de búsqueda electrónica #3

| | |
|--|--|
| Tipo de búsqueda | Nueva |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick |
| Plataforma | Wiley |
| Fecha de búsqueda | 05/02/2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees (1331) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (2875) 3. #1 or # (23028) 4. MeSH descriptor: [Child] explode all trees (1111) 5. child*:ab,ti (86882) 6. #4 or #5 (86978) 7. #3 not #6 (2906) 8. MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees 504 9. mesalazine:ab,ti (406) 10. mesalamine:ab,ti (300) 11. (aminosalicylic NEAR/5 acid):ab,ti (326) 12. (5 NEAR/5 asa):ab,ti (521) 13. (aminosalicylate):ab,ti (34) 14. MeSH descriptor: [Hydrocortisone] explode all trees (5628) 15. hydrocortisone:ab,ti (1779) 16. MeSH descriptor: [Budesonide] explode all trees (1655) 17. budesonide:ab,ti (3382) 18. MeSH descriptor: [Prednisone] explode all trees (3614) 19. prednisone:ab,ti (5287) 20. MeSH descriptor: [Prednisolone] explode all trees (4417) 21. prednisolone:ab,ti (3585) 22. MeSH descriptor: [Methylprednisolone] explode all trees (2361) 23. methylprednisolone:ab,ti (2513) 24. MeSH descriptor: [Glucocorticoids] explode all trees (4206) 25. glucocorticoid*:ab,ti (3237) 26. MeSH descriptor: [Azathioprine] explode all trees (1159) 27. azathioprine:ab,ti (1810) 28. MeSH descriptor: [Mercaptopurine] explode all trees (338) 29. (mercaptopurin*):ab,ti (384) 30. (thiopurine NEAR/5 derivative):ab,ti (0) 31. (thiopurine NEAR/5 series):ab,ti (1) 32. (purinethiol NEAR/5 derivative):ab,ti (0) 33. MeSH descriptor: [Adjuvants, Immunologic] explode all trees (1988) 34. immunomodula*:ab,ti (3151) 35. tofacitinib:ab,ti (370) 36. MeSH descriptor: [Probiotics] explode all trees (1709) 37. probiotic*:ab,ti (3769) 38. MeSH descriptor: [Fecal Microbiota Transplantation] explode all trees (21) 39. (fecal NEAR/5 transplant*):ab,ti (244) 40. (stool NEAR/5 transplant*):ab,ti (23) 41. (intestinal NEAR/5 transfer*):ab,ti (13) 42. (feces NEAR/5 infusion*):ab,ti (9) 43. MeSH descriptor: [Curcuma] explode all trees (62) 44. curcuma*:ab,ti (123) 45. tu?meric*:ab,ti (1322985) 46. (zedoary NEAR/2 zedoaria*):ab,ti (2) 47. MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees (286) 48. cannabi*:ab,ti (1737) 49. hemp*:ab,ti (57) 50. mari?uana*:ab,ti (1322985) 51. ganja*:ab,ti (16) 52. hashish*:ab,ti (10) 53. bhang*:ab,ti (4) 54. charas:ab,ti (1) 55. #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50 or #51 or #52 or #53 or #54 (1322985) 56.#7 and #55 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Jan 2019, in Cochrane Reviews, Clinical Answers (24) |
| # de referencias identificadas | 24 |
| # de referencias sin duplicados | 21 |

Reporte de búsqueda electrónica #1

| | | |
|--|---|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización | |
| Bases de datos | <ul style="list-style-type: none"> • MEDLINE • MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations • MEDLINE Daily Update | |
| Plataforma | Ovid | |
| Fecha de búsqueda | 06/02/2019 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Filtro: revisiones sistemáticas | |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. exp Colitis, Ulcerative/ (32561) 2. (ulcer\$ adj5 colitis).tw. (32782) 3. 1 or 2 (41319) 4. exp Child/ (1808941) 5. child\$.tw. (1170778) 6. 4 or 5 (2138082) 7. 3 not 6 (36397) 8. exp Colonoscopy/ (28005) 9. colonoscop\$.tw. (23758) 10. colo?scopy.tw. (502) 11. exp Endoscopy/ (328156) 12. exp Endoscopy, Gastrointestinal/ (83710) 13. endoscop\$.tw. (167309) 14. or/8-13 (398624) 15. neoplas\$.mp. (2695462) 16. tumor\$.mp. (1654976) | <ol style="list-style-type: none"> 17. cancer\$.mp. (1441716) 18. malignan\$.mp. (483341) 19. dysplasia.mp. (68577) 20. or/15-19 (3535008) 21. follow\$.mp. (3109726) 22. detect\$.mp. (1937507) 23. screen\$.mp. (662099) 24. diagnos\$.mp. (4378734) 25. assess\$.mp. (2640971) 26. surveillance.mp. (186649) 27. monitoring.mp. (552539) 28. or/21-27 (9702662) 29. 7 and 14 and 20 and 28 (1589) 30. limit 29 to (yr="2015 -Current" and "reviews (best balance of sensitivity and specificity)") (76) |
| # de referencias identificadas | 76 | |
| # de referencias sin duplicados | 76 | |

Reporte de búsqueda electrónica #2

| | | |
|-----------------------------------|-------------------------|--|
| Tipo de búsqueda | Actualización | |
| Base de datos | EMBASE | |
| Plataforma | EMBASE.com | |
| Fecha de búsqueda | 06/02/2019 | |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 | |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna | |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas | |

| | | |
|--|---|--|
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. 'ulcerative colitis'/exp (69948) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (57599) 3. #1 OR #2 (76196) 4. 'child'/exp (2682129) 5. child*:ab,ti (1667138) 6. #4 OR #5 (3151161) 7. #3 NOT #6 (68546) 8. 'colonoscopy'/exp (70459) 9. colonoscop*:ab,ti (51668) 10. colo?scopy:ab,ti (384) 11. 'endoscopy'/exp (582171) 12. 'digestive tract endoscopy'/exp (196094) 13. endoscop*:ab,ti (293362) 14. #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 (709544) 15. neoplas* (1143514) 16. tumor* (2979663) | <ol style="list-style-type: none"> 17. cancer* (3838559) 18. malignan* (916353) 19. dysplasia (124748) 20. #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 (5468935) 21. follow* (4736989) 22. detect* (2802512) 23. screen* (1209211) 24. diagnos* (6280598) 25. assess* (4626986) 26. surveillance (277377) 27. monitoring (894998) 28. #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 (14596755) 29. #7 AND #14 AND #20 AND #28 (4742) 30. #7 AND #14 AND #20 AND #28 AND [embase]/lim AND [2015-2015]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) (12) |
| # de referencias identificadas | 12 | |
| # de referencias sin duplicados | 11 | |

| Reporte de búsqueda electrónica #3 | |
|--|---|
| Tipo de búsqueda | Actualización |
| Base de datos | Cochrane Library http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick |
| Plataforma | Wiley |
| Fecha de búsqueda | 06/02/2019 |
| Rango de fecha de búsqueda | 2015 a 2019 |
| Restricciones de lenguaje | Ninguna |
| Otros límites | Revisiones sistemáticas |
| Estrategia de búsqueda (resultados) | <ol style="list-style-type: none"> 1. MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees (1331) 2. (ulcer* NEAR/5 colitis):ab,ti (2875) 3. #1 or #2 (3028) 4. MeSH descriptor: [Child] explode all trees (1111) 5. child*:ab,ti (86882) 6. #4 or #5 (86978) 7. #3 not #6 (2906) 8. MeSH descriptor: [Colonoscopy] explode all trees (1840) 9. colonoscop*:ab,ti (3808) 10. colo?scopy:ab,ti (51) 11. MeSH descriptor: [Endoscopy] explode all trees (15946) 12. MeSH descriptor: [Endoscopy, Gastrointestinal] explode all trees (4230) 13. endoscop*:ab,ti (16702) 14. #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 (29169) 15. neoplas* (67126) 16. tumor* (46462) 17. cancer* (133419) 18. malignan* (16482) 19. dysplasia (2997) 20. #15 or #16 or #17 or #18 or #19 (162961) 21. follow* (349603) 22. detect* (68762) 23. screen* (47105) 24. diagnos* (167854) 25. assess* (352547) 26. surveillance (6678) 27. monitoring (46728) 28. #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 (664738) 29. #7 and #14 and #20 and #28 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and Jan 2019, in Cochrane Reviews, Clinical Answers (7) |
| # de referencias identificadas | 7 |
| # de referencias sin duplicados | 5 |

ANEXO 4

Perfiles de evidencia

Pregunta: trasplante de microbiota de material fecal comparado con placebo en pacientes con colitis ulcerativa.

Configuración: pacientes adultos con colitis ulcerativa activa clínica y endoscópicamente de acuerdo con las escalas usadas convencionalmente en la evaluación de actividad de la enfermedad.

Bibliografía: Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, Moayyedi P. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1702-9.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|-----------------|------------------------|---------------------|------------------------|---|--|-----------------|-----------------------|--|------------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Trasplante de microbiota de material fecal | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Remisión clínica con remisión o respuesta endoscópica (seguimiento: rango 7 semanas a 12 semanas; evaluado con: número de pacientes que no presentaron remisión clínica o remisión o respuesta endoscópica) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | Serio ^a | No es serio | Serio ^b | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c | 81/140 (57,9%) | 106/137 (77,4%) | RR 0,76 (0,62 a 0,93) | 186 menos por 1000 (de 294 menos a 54 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 7 a 12 semanas; evaluado con: remisión endoscópica) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | No es serio | Muy serio ^d | No es serio | Muy serio ^e | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^c | 103/140 (73,6%) | 123/137 (89,8%) | RR 0,85 (0,69 a 1,05) | 135 menos por 1000 (de 278 menos a 45 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- Valor I2 = 31%.
- Intervalo de confianza cruza por 0,75.
- Autores declaran presentar conflictos de interés. No se reporta fuente de financiación de la revisión.
- Muy alta heterogeneidad (I2 = 77%), hay intervalos que no se solapan.
- Intervalo del estimador de resumen cruza por 0,75 y valor nulo.

Pregunta: probióticos comparados con placebo en pacientes con colitis ulcerativa en remisión.

Configuración: pacientes de cualquier edad con colitis ulcerativa en remisión. La definición de *remisión* fue aquella reportada por los autores de los estudios primarios (clínica, endoscópica e histológica).

Bibliografía: Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(2). pii: E293.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|-----------------------|--|--------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Probióticos | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Recaída (seguimiento: 12 meses; evaluado con: puntaje SCCAI >4 o cambios histológicos) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 15/20 (75,0%) | 11/12 (91,7%) | OR 0,27 (0,03 a 2,68) | 169 menos por 1000 (de 669 menos a 51 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

a. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador de asociación cruza por 0,75, valor nulo y 1,25.

Pregunta: cúrcuma comparada con placebo en pacientes con colitis ulcerativa.

Configuración: pacientes adultos con colitis ulcerativa activa clínica y endoscópicamente de acuerdo con las escalas usadas convencionalmente en la evaluación de actividad de la enfermedad.

Bibliografía: Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X, Asteriou E, Forbes A, Bogdanos DP. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11). pii: E1737.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Certainty assessment | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|--|--------------------|----------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|--|------------------|-------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cúrcuma | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 4 semanas a 12 meses; evaluado con: remisión clínica de acuerdo con la definición establecida por los estudios primarios) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | Muy serio ^b | No es serio | Muy serio ^c | Ninguno | 64/100 (64,0%) | 40/101 (39,6%) | OR 4,33 (0,78 a 24,00) | 343 más por 1000 (de 58 menos a 544 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos (seguimiento: rango 4 semanas a 12 meses; evaluado con: discontinuación del tratamiento, sin otra especificación) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | Serio ^d | Serio ^e | Muy serio ^c | Ninguno | 19/122 (15,6%) ^f | 17/126 (13,5%) ^f | OR 1,15 (0,41 a 3,21) ^f | 17 más por 1000 (de 75 menos a 199 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Hay una inconsistencia entre los reportes de la evaluación del riesgo de sesgo. De acuerdo con el reporte, hay un estudio (Banerjee) con bajo puntaje Jadad y la gráfica muestra otro estudio (Hanai) con alto riesgo de sesgo de reporte selectivo).
- Muy alta heterogeneidad (I² = 73%).
- Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 0,75, valor nulo y 1,25.
- Alta heterogeneidad (I² = 34%) calculado con la información reportada por los autores de la revisión.
- Desenlace de seguridad de interés: eventos adversos.
- Datos estimados con lo reportado por los autores.

Pregunta: *cannabis* comparada con placebo en pacientes con colitis ulcerativa.

Configuración: pacientes adultos con colitis ulcerativa activa o quiescente, de acuerdo con las definiciones y las escalas de medición de actividad usadas por los estudios primarios.

Bibliografía: Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;(11):CD012954.

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Certainty assessment | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|--|--------------------|-----------------|----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------|---------------|---------------------------------|--|------------------|-------------|
| | | | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | <i>Cannabis</i> | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Remisión clínica (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: cambios en el puntaje de actividad seleccionado por los estudios primarios) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 7/29 (24,1%) | 8/31 (25,8%) | RR 0,94 (0,39 a 2,25) | 15 menos por 1000 (de 157 menos a 323 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Respuesta clínica (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: respuesta clínica definida de acuerdo con los autores de los estudios primarios) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Muy serio ^a | Ninguno | 9/29 (31,0%) | 7/31 (22,6%) | RR 1,37 (0,59 a 3,21) | 84 más por 1000 (de 93 menos a 499 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos (seguimiento: 10 semanas; evaluado con: cualquier evento adverso) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | No es serio | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | 29/29 (100,0%) | 24/31 (77,4%) | RR 1,28 (1,05 a 1,56) | 217 más por 1000 (de 39 más a 434 más) | ⊕⊕⊕○ MODERADO | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza del estimador cruza por 0,75, valor nulo y 1,25.

b. Bajo tamaño de muestra. Intervalo de confianza cruza por 1,25.

Pregunta: tofacitinib comparado con vedolizumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | Certainty | Importancia | |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|-----------------|-------------|--------------------------|--|------------------|---------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tofacitinib | Vedolizumab | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic</i> score de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,76 (0,37 a 1,60) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic</i> score de 2 puntos o menor, con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 5 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,58 (0,19 a 1,82) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic</i> score - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,71 (0,32 a 1,57) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^g | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^h | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,71 (0,82 a 3,57) | 2 menos por 1000 (de 4 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- 2 estudios, vedolizumab vs. placebo; 2 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.
- Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- 2 estudios, vedolizumab vs. placebo; 3 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- 2 estudios, vedolizumab vs. placebo; 4 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- Intervalo de confianza cruza por valor nulo y 1,25.

Pregunta: tofacitinib comparado con placebo en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|---|-----------------|----------------|---------------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tofacitinib | Placebo | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic</i> score de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 281/440 (63,9%) | 58/137 (42,3%) | RR 2,42 (1,61 a 5,86) | 601 más por 1000 (de 258 más a 1000 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic</i> score de 2 puntos o menor, con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | No es serio | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 89/440 (20,2%) | 18/137 (13,1%) | RR 2,47 (1,41 a 4,34) | 193 más por 1000 (de 54 más a 439 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic</i> score - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^c | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 159/417 (38,1%) | 24/104 (23,1%) | RR 2,06 (1,25 a 3,39) | 245 más por 1000 (de 58 más a 552 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^b | 57/1332 (4,3%) | 31/480 (6,5%) | RR 0,69 (0,43 a 1,09) | 20 menos por 1000 (de 37 menos a 6 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1,25.
- Intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 0,75 y valor nulo.

Pregunta: tofacitinib comparado con infliximab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | | | | № de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|----------------|------------|--------------------------|--|------------------|-------------|
| № de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tofacitinib | Infliximab | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic score</i> de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,47 (0,89 a 2,43) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> de 2 puntos o menor, con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 7 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,48 (0,83 a 2,65) | 1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,48 (0,83 a 2,65) | 1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^h | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,04 (0,58 a 1,89) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. 4 estudios, infliximab vs. placebo; 2 estudios, tofacitinib vs. placebo.

b. La revisión no realiza la evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.

c. Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.

d. Bajo tamaño de muestra. El intervalo de confianza del estimador de resumen cruza por 1,25.

e. Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.

f. 4 estudios, infliximab vs. placebo; 3 estudios, tofacitinib vs. placebo.

g. Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.

h. 4 estudios, infliximab vs. placebo; 4 estudios, tofacitinib vs. placebo.

Pregunta: tofacitinib comparado con golimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|-----------------|-----------|--------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tofacitinib | Golimumab | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic score</i> de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 5 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,88 (0,53 a 1,48) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> de 2 puntos o menor, con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,14 (0,53 a 2,44) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 5 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,85 (0,46 a 1,54) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 7 ^g | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,26 (0,64 a 2,47) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

a. 3 estudios, golimumab *vs.* placebo; 2 estudios, tofacitinib *vs.* placebo.

b. La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.

c. Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.

d. Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.

e. Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.

f. 3 estudios, golimumab *vs.* placebo; 3 estudios, tofacitinib *vs.* placebo.

g. 3 estudios, golimumab *vs.* placebo; 4 estudios, tofacitinib *vs.* placebo.

Pregunta: tofacitinib comparado con adalimumab en pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave.

Configuración: pacientes con colitis ulcerativa moderada a grave. La gravedad de la colitis fue medida con la escala de la Clínica Mayo. Se definió como moderada a grave si esta mostraba un puntaje de 6 a 12 y, además, el dominio endoscópico tenía un puntaje de 2 o 3.

Bibliografía: Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(4):454-65.

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|------------------------|---|-----------------|------------|--------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Tofacitinib | Adalimumab | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Mejoría clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: reducción <i>Mayo Clinic score</i> de al menos 3 puntos y al menos 30% con una reducción de al menos 1 punto en el dominio de sangrado rectal o que este dominio tuviera un puntaje de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Serio ^d | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,73 (0,45 a 1,19) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Remisión clínica (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> de 2 puntos o menor, con puntaje máximo de 1 en cada subdominio) | | | | | | | | | | | | |
| 7 ^f | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,78 (0,39 a 1,55) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Curación de la mucosa (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: <i>Mayo Clinic score</i> - dominio endoscópico con valor de 0 o 1) | | | | | | | | | | | | |
| 6 ^a | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 0,79 (0,45 a 1,40) | 1 menos por 1000 (de 1 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Eventos adversos serios (seguimiento: rango 6 semanas a 54 semanas; evaluado con: frecuencia de eventos adversos serios) | | | | | | | | | | | | |
| 4 ^h | Ensayos aleatorios | Serio ^b | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^g | Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación ^e | | | RR 1,17 (0,64 a 2,14) | 1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Explicaciones

- 4 estudios, adalimumab vs. placebo; 2 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- La revisión no realiza evaluación de riesgo de sesgos de los estudios incluidos. Estudio OCTAVE presenta riesgo de sesgo intermedio para ocultamiento y cegamiento y riesgo de sesgo bajo para aleatorización y alto riesgo de sesgo de reporte selectivo.
- Resultados de un metaanálisis en red. No se encuentran comparaciones directas.
- Intervalo del estimador de resumen cruza por 0,75 y valor nulo.
- Revisión financiada por la industria, donde se incluyeron únicamente ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica.
- 4 estudios, adalimumab vs. placebo; 3 estudios, tofacitinib vs. placebo.
- Intervalo de confianza amplio; cruza por 0,75 y 1,25.
- 4 estudios, adalimumab vs. placebo; 4 estudios, tofacitinib vs. placebo.

Pregunta: ¿Debería realizarse la detección endoscópica comparado con la no detección para la vigilancia de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa?
Bibliografía: Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017; (9):CD000279. DOI: 10.1002/14651858.CD000279.pub4

| Nº de estudios | Diseño de estudio | Certainty assessment | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|---|--------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------|----------------------------------|--|------------------|-------------|
| | | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Detección endoscópica | No detección | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Detección de cáncer colorrectal | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | Serio ^b | Serio ^c | No es serio | Ninguno | 53/2895 (1,8%) | 135/4256 (3,2%) | OR 0,58 (0,42 a 0,80) | 13 menos por 1000 (de 18 menos a 6 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Mortalidad por cáncer colorrectal | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | No es serio | Serio ^c | No es serio | Ninguno | 15/176 (8,5%) | 79/354 (22,3%) | OR 0,36 (0,19 a 0,69) | 129 menos por 1000 (de 171 menos a 58 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Detección de cáncer colorrectal en estadios tempranos | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Ninguno | 17/110 (15,5%) | 0,0% | OR 5,40 (1,51 a 19,30) | 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Colectomía | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | No es serio | Serio ^c | Muy serio ^d | Ninguno | 33 casos, 51 controles - | 0,0% | OR 0,49 (0,27 a 0,88) | - 0 menos por 1000 (de 0 menos a 0 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |
| Detección de cáncer colorrectal estados avanzados | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Estudios observacionales | Muy serio ^a | Muy serio ^e | Serio ^c | Muy serio ^d | Ninguno | 17/110 (15,5%) | 9/117 (7,7%) | OR 5,40 (1,51 a 19,30) | 233 más por 1000 (de 35 más a 540 más) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Se presenta alto riesgo de sesgo por sesgo de selección de participantes, sesgo de detección, sesgo de memoria y cortos seguimientos.
- Se presenta moderada inconsistencia: I² = 48%.
- Los pacientes presentan enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa.
- El tamaño de la muestra no tiene suficiente poder para observar diferencias (n<300).
- Se presenta alta inconsistencia: I² = 71%.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con endoscopia de luz blanca para la detección de neoplasias en pacientes con colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|---------------------------------|---|--------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Endoscopia de luz blanca | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Cualquier lesión displásica | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | 14/50 (28,0%) | 6/53 (11,3%) | OR 3,05 (1,07 a 8,71) | 167 más por 1000 (de 7 más a 413 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

a. No se presenta cegamiento de los investigadores y los participantes para la intervención y los desenlaces. Sin embargo, debido a la naturaleza, es esperado.

b. El tamaño de la muestra es menor de 300, lo cual no permite tener suficiente poder en el estudio para ver diferencias.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con endoscopia de luz blanca para la detección de neoplasias en pacientes con colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|----------------------------------|--|--------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Endoscopia de luz blanca | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Cualquier lesión displásica | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | 32/84 (38,1%) | 10/81 (12,3%) | OR 4,37 (1,97 a 9,68) | 258 más por 1000 (de 94 más a 453 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |
| Neoplasia avanzada | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | No es serio | Serio ^b | Ninguno | 8/84 (9,5%) | 2/81 (2,5%) | OR 4,16 (0,86 a 20,21) | 71 más por 1000 (de 3 menos a 314 más) | ⊕⊕○○ BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

a. No se presenta cegamiento de los investigadores y los participantes para la intervención y los desenlaces. Sin embargo, debido a la naturaleza, es esperado.

b. El tamaño de la muestra es menor de 300, lo cual no permite tener suficiente poder en el estudio para ver diferencias.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con imágenes de banda ancha para la detección de displasias en la vigilancia de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-2526. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-------------------------|--------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Imágenes de banda ancha | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Displasia (análisis en red) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Muy serio ^b | Serio ^c | Ninguno | | | OR 1,41 (0,70 a 2,84) | 1 menos por 1000 (de 3 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Se presenta sesgo de detección, no es clara la aleatorización y no existe cegamiento debido a la naturaleza de la intervención.
- El análisis proviene de *network* metaanálisis.
- El número total de participantes no da suficiente poder; se refleja en los intervalos de confianza, que superan el 1,25% del estimador.

Pregunta: cromoendoscopia comparada con ecoendoscopia de luz blanca para la detección de displasias en la vigilancia de colitis ulcerativa.

Bibliografía: Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. doi: 10.1093/ibd/izy188

| Certainty assessment | | | | | | | Nº de pacientes | | Efecto | | Certainty | Importancia |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|--|------------------|-------------|
| Nº de estudios | Diseño de estudio | Riesgo de sesgo | Inconsistencia | Evidencia indirecta | Imprecisión | Otras consideraciones | Cromoendoscopia | Ecoendoscopia de luz blanca | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Displasia (análisis en red) | | | | | | | | | | | | |
| 8 | Ensayos aleatorios | Serio ^a | No es serio | Muy serio ^b | Serio ^c | Ninguno | 0/0 | 0/0 | OR 1,96 (0,72 a 5,34) | 2 menos por 1000 (de 5 menos a 1 menos) | ⊕○○○ MUY BAJA | CRÍTICO |

IC: intervalo de confianza; OR: razón de momios.

Explicaciones

- Se presenta sesgo de detección, no es clara la aleatorización y no existe cegamiento debido a la naturaleza de la intervención.
- El análisis proviene de *network* metaanálisis.
- El número total de participantes no da suficiente poder; se refleja en los intervalos de confianza, que superan el 1,25% del estimador.

Question: Should adalimumab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-----------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|--|---------------|------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Adalimumab | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | No serious imprecision | None | 205/370 (55.4%) | 157/371 (42.3%) | OR 1.89 (1.41 to 2.5) | 158 more per 1000 (from 85 more to 224 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 65/370 (17.6%) | 39/371 (10.5%) | OR 1.82 (1.19 to 2.83) | 71 more per 1000 (from 18 more to 144 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 172/370 (46.5%) | 134/371 (36.1%) | OR 1.53 (1.14 to 2.07) | 103 more per 1000 (from 31 more to 178 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Very serious ^{1,2} | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ³ | None | 80/171 (46.8%) | 41/90 (45.6%) | OR 1.33 (0.77 to 2.22) | 71 more per 1000 (from 64 fewer to 194 more) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Very serious ^{1,2} | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 52/171 (30.4%) | 20/89 (22.5%) | OR 1.97 (1.13 to 3.5) | 139 more per 1000 (from 22 more to 279 more) | ⊕⊕○○ LOW | |
| Mucosal healing (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point at the end of maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Very serious ^{1,2} | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ³ | None | 98/171 (57.3%) | 43/89 (48.3%) | OR 1.49 (0.95 to 2.39) | 99 more per 1000 (from 13 fewer to 208 more) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

¹ Some studies with unclear risk of bias in allocation concealment and blinding of care providers, participants, or outcome assessors.

² One study non-randomized (Suzuki 2014).

³ Include "no effect" AND appreciable harm or benefit.

Date: 2019-03-04

Question: Should golimumab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-----------|----------------------|----------------|------------------------|---|-----------|----------|------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Golimumab | | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 133/257 (51.8%) | 76/256 (29.7%) | OR 2.54 (1.79 to 3.7) | 221 more per 1000 (from 134 more to 313 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 48/257 (18.7%) | 16/256 (6.3%) | OR 3.54 (2 to 6.56) | 128 more per 1000 (from 55 more to 242 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 111/257 (43.2%) | 73/256 (28.5%) | OR 1.91 (1.33 to 2.73) | 147 more per 1000 (from 61 more to 236 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 72/153 (47.1%) | 49/156 (31.4%) | OR 2.27 (1.39 to 3.6) | 196 more per 1000 (from 75 more to 308 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 51/153 (33.3%) | 35/156 (22.4%) | OR 1.79 (1.09 to 3.04) | 117 more per 1000 (from 15 more to 244 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |

Date: 2019-03-04

Question: Should infliximab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Quality assessment | | | | | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|-----------------|----------------|------------------------|---|------------------|------------|
| | | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Other considerations | Infliximab | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 162/242 (66.9%) | 81/244 (33.2%) | OR 4.11 (2.84 to 6.1) | 339 more per 1000 (from 253 more to 420 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 88/242 (36.4%) | 25/244 (10.2%) | OR 5.12 (3.18 to 8.58) | 266 more per 1000 (from 164 more to 392 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 8 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 73/121 (60.3%) | 38/123 (30.9%) | OR 3.42 (2 to 5.94) | 296 more per 1000 (from 163 more to 417 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 55/84 (65.5%) | 24/45 (53.3%) | OR 1.66 (0.79 to 3.5) | 121 more per 1000 (from 59 fewer to 267 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 42/84 (50%) | 20/45 (44.4%) | OR 1.24 (0.61 to 2.67) | 54 more per 1000 (from 116 fewer to 237 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Mucosa healing (maintenance) (follow-up mean 54 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 55/84 (65.5%) | 22/45 (48.9%) | OR 1.98 (0.96 to 4.04) | 166 more per 1000 (from 10 fewer to 306 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

¹ Unclear selection and attrition bias.

² Include "no effect" AND appreciable harm or benefit.

Date: 2019-03-05

Question: Should vedolizumab vs placebo be used for moderately-to-severely active UC?

Bibliography: Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, et al. (2016) Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS ONE 11(10): e0165435. doi:10.1371/journal.pone.0165435

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-------------|----------------------|----------------|------------------------|---|--------------|----------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Vedolizumab | | Placebo | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Clinical response (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: Clinical response at the end of induction was defined as a reduction in complete Mayo score of >3 points and >30% change from baseline with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of >1 point or absolute rectal bleeding sub score of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 69/130 (53.1%) | 20/76 (26.3%) | OR 3.17 (1.72 to 6.16) | 268 more per 1000 (from 117 more to 424 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical remission (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 30/130 (23.1%) | 5/76 (6.6%) | OR 4.42 (1.72 to 14) | 172 more per 1000 (from 42 more to 431 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Mucosa healing (induction) (follow-up mean 6 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 64/130 (49.2%) | 19/76 (25%) | OR 2.97 (1.59 to 5.37) | 247 more per 1000 (from 96 more to 392 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical response (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: Durable clinical response, defined as clinical response at both start and end of maintenance, was used for treatment efficacy in a maintenance setting) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 43/72 (59.7%) | 19/79 (24.1%) | OR 5.27 (2.68 to 11.6) | 385 more per 1000 (from 219 more to 546 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Clinical remission (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A complete Mayo score of <2 points and no individual subscore >1 point at end of the maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 33/72 (45.8%) | 5/79 (6.3%) | OR 3.63 (1.75 to 7.72) | 134 more per 1000 (from 42 more to 280 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |
| Mucosa healing (maintenance) (follow-up mean 52 weeks; assessed with: A Mayo endoscopic subscore of <1 point at the end of maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 43/72 (59.7%) | 19/79 (24.1%) | OR 4.79 (2.33 to 9.93) | 362 more per 1000 (from 184 more to 518 more) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH | CRITICAL | |

Date: 2019-03-05

Question: Should biosimilar of infliximab (CT-P13) be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakubara A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumour necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1043-57.

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------------|----------------------|----------------|--|----------|------------------|----------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Biosimilar of infliximab (CT-P13) | | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Clinical response rates at 8-14 weeks (follow-up 14-54 weeks; assessed with: In general, decrease of Mayo score of ≥ 3 [or partial Mayo score of ≥ 2]) | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ² | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 135/180 (75%) | - | Pooled clinical response rates 0.74 (0.65 to 0.82) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |
| Clinical remission rates at 8-14 weeks (follow-up 14-54 weeks; assessed with: Partial Mayo score of ≤ 2 or < 2) | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 107/202 (53%) | - 0% | Pooled clinical remission rates 0.50 (0.41 to 0.59) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |
| Overall adverse events (follow-up 14-54 weeks) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 5/78 (6.4%) | - | Pooled rates of overall adverse events 0.08 (0.03 to 0.17) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |
| Infections (follow-up 14-54 weeks) | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 3/140 (2.1%) | - | Pooled rates of infections 0.03 (0.01 to 0.08) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |
| Infusion reactions (follow-up 14-54 weeks) | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 4/140 (2.9%) | - | Pooled rates of infusion reactions 0.03 (0.01 to 0.08) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |
| Sustained clinical response at 30-32 weeks after switching from infliximab to CT-P13 | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | 0% | Rate sustained clinical response (30-32 weeks) 0.96 (0.58 to 1) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |
| Sustained clinical remission at 51 weeks after switching from infliximab to CT-P13 (Copy) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Observational studies | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | 0% | Rate sustained clinical remission (51 weeks) 0.83 (0.19 to 0.99) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL | |

¹ All studies received 2-5 stars in the assessment by the Newcastle-Ottawa Scale.

² I²= 34.3%

³ i²=0%

Date: 2019-03-05

Question: Should biologic drugs (safety profile) be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8);870-9.

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|--|------------------|----------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Biologic drugs (safety profile) | | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Adalimumab any adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 208/530 (39.2%) | 118/319 (37%) | OR 1.18 (0.87 to 1.61) | 39 more per 1000 (from 32 fewer to 116 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | | |
| Adalimumab serious adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 20/530 (3.8%) | 24/319 (7.5%) | OR 0.48 (0.26 to 0.89) | 38 fewer per 1000 (from 8 fewer to 55 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | | |
| Adalimumab injection vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 86/530 (16.2%) | 20/319 (6.3%) | OR 1.04 (0.71 to 1.53) | 2 more per 1000 (from 17 fewer to 30 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | | |
| Adalimumab injection site reaction vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 32/530 (6%) | 9/319 (2.8%) | OR 2.16 (1.01 to 4.62) | 31 more per 1000 (from 0 more to 90 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | | |
| Adalimumab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 304/434 (70%) | 252/356 (70.8%) | OR 1.33 (0.65 to 2.71) | 55 more per 1000 (from 96 fewer to 160 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| | | | | | | | | 0% | | - | | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|---|------------------|----------|
| Adalimumab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 64/434 (14.7%) | 46/356 (12.9%) | OR 1.10 (0.73 to 1.67) | 11 more per 1000 (from 31 fewer to 69 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Adalimumab injection site reaction vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 51/434 (11.8%) | 14/356 (3.9%) | OR 3.27 (1.77 to 6.02) | 79 more per 1000 (from 28 more to 158 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Adalimumab injection vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 250/434 (57.6%) | 173/356 (48.6%) | OR 1.23 (0.31 to 1.65) | 52 more per 1000 (from 259 fewer to 123 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab any adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 158/402 (39.3%) | 126/330 (38.2%) | OR 1.05 (0.78 to 1.41) | 12 more per 1000 (from 57 fewer to 84 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab serious adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 11/402 (2.7%) | 20/330 (6.1%) | OR 0.44 (0.21 to 0.92) | 33 fewer per 1000 (from 5 fewer to 47 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab injection site reaction vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 15/402 (3.7%) | 5/330 (1.5%) | OR 2.52 (0.9 to 7.02) | 22 more per 1000 (from 1 fewer to 82 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|--|------------------|----------|
| Golimumab injection vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 47/402 (11.7%) | 5/330 (1.5%) | OR 0.96 (0.61 to 1.51) | 1 fewer per 1000 (from 6 fewer to 8 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 226/308 (73.4%) | 103/156 (66%) | OR 1.42 (0.93 to 2.15) | 74 more per 1000 (from 16 fewer to 147 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 35/308 (11.4%) | 12/156 (7.7%) | OR 1.54 (0.77 to 3.06) | 37 more per 1000 (from 17 fewer to 126 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab injection site reaction vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 46/308 (14.9%) | 18/156 (11.5%) | OR 1.35 (0.75 to 2.41) | 34 more per 1000 (from 26 fewer to 124 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Golimumab injection vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision ² | None | 120/308 (39%) | 44/156 (28.2%) | OR 1.62 (1.07 to 2.47) | 107 more per 1000 (from 14 more to 210 more) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Infliximab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 106/121 (87.6%) | 103/121 (85.1%) | OR 1.23 (0.59 to 2.59) | 24 more per 1000 (from 80 fewer to 86 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

| | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------|----------------|----------------|------------------------|---|------------------|----------|
| Infliximab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 26/121 (21.5%) | 31/121 (25.6%) | OR 0.79 (0.44 to 1.45) | 42 fewer per 1000 (from 125 fewer to 77 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Infliximab injection site reaction vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 12/121 (9.9%) | 13/121 (10.7%) | OR 0.91 (0.4 to 2.1) | 9 fewer per 1000 (from 62 fewer to 94 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Infliximab injection vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 26/121 (21.5%) | 47/121 (38.8%) | OR 1.23 (0.73 to 2.05) | 50 more per 1000 (from 72 fewer to 177 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Vedolizumab any adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 90/225 (40%) | 69/149 (46.3%) | OR 0.77 (0.51 to 1.18) | 64 fewer per 1000 (from 158 fewer to 41 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Vedolizumab serious adverse event vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | 5/225 (2.2%) | 10/149 (6.7%) | OR 0.32 (0.11 to 0.95) | 45 fewer per 1000 (from 3 fewer to 59 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Vedolizumab injection vs placebo (induction) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 31/225 (13.8%) | 22/149 (14.8%) | OR 0.92 (0.51 to 1.67) | 10 fewer per 1000 (from 66 fewer to 77 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

| Vedolizumab any adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|-----------------|-----------------|------------------------|--|------------------|----------|
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 497/650 (76.5%) | 16/275 (5.8%) | OR 1.01 (0.71 to 1.44) | 1 more per 1000 (from 16 fewer to 24 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Vedolizumab serious adverse event vs placebo (maintenance) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 77/650 (11.8%) | 37/275 (13.5%) | OR 0.91 (0.6 to 1.39) | 11 fewer per 1000 (from 49 fewer to 43 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Vedolizumab injection vs placebo (maintenance) (Copy) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | 371/650 (57.1%) | 155/275 (56.4%) | OR 1.15 (0.87 to 1.54) | 34 more per 1000 (from 35 fewer to 102 more) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Adalimumab any adverse event vs golimumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.14 (0.6 to 2.3) | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Adalimumab serious event vs golimumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.14 (0.18 to 6.38) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Adalimumab injection site reaction vs golimumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 0.88 (0.14 to 6.26) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Adalimumab injection vs golimumab (induction) NMA | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.06 (0.59 to 1.93) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |
| Adalimumab any adverse event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.53 (0.75 to 3.29) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | 0% | - | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|---|---|-------------------------|----|---|------------------|----------|
| Adalimumab serious event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.53 (0.24 to 11.01) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab injection vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.13 (0.56 to 2.2) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.33 (0.61 to 2.92) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious event vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.37 (0.17 to 12.69) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab injection vs vedolizumab (induction) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.07 (0.49 to 2.2) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab any adverse event vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 0.94 (0.29 to 2.95) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab serious adverse event vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 0.73 (0.27 to 1.3) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab injection site reaction vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 2.44 (0.45 to 12.95) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab injection vs golimumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 0.76 (0.33 to 1.69) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

| | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|---|---|-------------------------|----|---|------------------|----------|
| Adalimumab any adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.07 (0.28 to 3.91) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab serious adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.40 (0.56 to 3.47) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab injection site reaction vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 3.60 (0.57 to 24.17) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab injection vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.00 (0.41 to 2.37) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab any adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.30 (0.43 to 4.14) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Adalimumab serious adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.20 (0.55 to 2.7) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Adalimumab injection vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis (Copy) | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.06 (0.47 to 2.28) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.16 (0.27 to 4.75) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious adverse event vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.90 (0.65 to 5.79) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |

| | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------|------|---|---|-------------------------|----|---|------------------|----------|
| Golimumab injection site reaction vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.47 (0.17 to 12.41) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab injection vs infliximab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.31 (0.49 to 3.48) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab any adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.39 (0.39 to 5.24) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab serious adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.66 (0.61 to 4.67) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Golimumab injection vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.40 (0.58 to 3.44) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Infliximab any adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | Serious | Serious ² | None | - | - | OR 1.22 (0.3 to 5.36) | 0% | - | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Infliximab serious adverse event vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 0.87 (0.33 to 2.29) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Infliximab injection vs vedolizumab (maintenance) NMA Network Meta-Analysis | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ² | None | - | - | OR 1.07 (0.41 to 2.7) | 0% | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |

¹ Particularly in the case of the “Incomplete outcome data (attrition bias)” domain.

² 95% CI include “no effect” AND appreciable harm or benefit.

Date: 2019-03-05

Question: Should biologic drugs (health-related quality of life) be used for moderate-to-severe ulcerative colitis?

Bibliography: Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme OM Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1174-85.

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|----------------------|---|---------|--|------------------|----------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | | | Biologic drugs (health-related quality of life) | Control | Relative (95% CI) | Absolute | | |
| Infliximab versus placebo IBDQ Score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | 529 | - | - | MD 18.58 higher (13.19 to 23.97 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Vedolizumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 18.00 higher (11.08 to 24.92 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Golimumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious risk of bias | Serious ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 640 | - | - | MD 10.97 higher (5.94 to 16 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Adalimumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 9.00 higher (2.65 to 15.35 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Adalimumab versus golimumab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 1.97 lower (10.07 lower to 6.13 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL | |
| Adalimumab versus infliximab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 9.58 lower (17.91 to 1.25 lower) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |
| Adalimumab versus vedolizumab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 9.00 lower (18.39 lower to 0.39 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL | |

| Golimumab versus infliximab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
|---|-------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------------|------------|----|------------------------|--|---------------|----------|
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | Serious ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 7.61 lower (14.99 to 0.24 lower) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Golimumab versus vedolizumab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | Serious ³ | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 7.03 lower (15.59 lower to 1.52 higher) | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| Vedolizumab versus infliximab IBDQ score NMA (measured with: Mean difference in IBDQ score at induction therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 363 | - | - | MD 0.58 lower (9.35 lower to 8.2 higher) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| Vedolizumab versus placebo IBDQ score (measured with: Mean difference in IBDQ score at maintenance therapy; better indicated by lower values) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | Very serious ⁴ | Serious ⁵ | No serious indirectness | Serious ¹ | Reporting bias ² | 248 | - | - | MD 21.10 higher (11.94 to 30.26 higher) | ⊕○○○ VERY LOW | CRITICAL |
| Infliximab versus placebo response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Randomised trials | Serious ⁴ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 486/0 (0%) | - | OR 2.35 (1.62 to 3.41) | - | ⊕⊕○○ LOW | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Vedolizumab versus placebo response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | | | |
| 1 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 374/0 (0%) | - | OR 1.98 (1.34 to 3.16) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Adalimumab versus placebo response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | 940/0 (0%) | - | OR 1.38 (1.07 to 1.79) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |
| Adalimumab versus vedolizumab response at induction therapy (assessed with: An increase in the IBDQ total score of ≥16 points from baseline corresponds to clinically meaningful IBDQ response) | | | | | | | | | | | | |
| 3 | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | Reporting bias ² | - | - | OR 0.70 (0.41 to 1.19) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL |
| | | | | | | | | 0% | | - | | |

¹ Confidence intervals cross the one boundary of margin of equivalence* (MD: -16 to 16).

² Asymmetry in comparison-adjusted funnel plot. Downgraded by one level.

³ Confidence and prediction intervals do not agree in one direction in relation to clinically important effect.

⁴ Majority of evidence is from studies judged at high risk of bias.

⁵ Small number of studies. Predictive intervals could not be estimated.

Date: 2019-03-08

Question: Should infliximab vs adalimumab be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Trigos-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network metaanalysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1411-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|---------------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------|----------------------|----------------|------------------------|----------|------------------|---------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Infliximab | | Adalimumab | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Clinical remission at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - 0% | OR 2.35 (1.35 to 4.14) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | | |
| Clinical response at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - 0% | OR 2.10 (1.33 to 3.27) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | | |
| Mucosa healing at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | Serious ¹ | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - 0% | OR 2.01 (1.28 to 3.16) | - | ⊕⊕⊕○ MODERATE | | |

¹ Risk of bias of one study was unclear due to the method of randomization and allocation concealment.

Date: 2019-03-08

Question: Should infliximab vs golimumab be used for ulcerative colitis?

Bibliography: Trigos-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network metaanalysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018;40:1411-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>

| No of studies | Design | Risk of bias | Quality assessment | | | | Other considerations | No of patients | | Effect | | Quality | Importance |
|--------------------------------|-------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|------------------------|------------|----------------------|----------------|------------------------|----------|--------------|---------|------------|
| | | | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | Infliximab | | Golimumab | Relative (95% CI) | Absolute | | | |
| Clinical response at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - 0% | OR 1.60 (1.01 to 2.56) | - | ÅÅÅÅ HIGH | | |
| Mucosa healing at 6-8 weeks | | | | | | | | | | | | | |
| - | Randomised trials | No serious risk of bias | No serious inconsistency | No serious indirectness | No serious imprecision | None | - | - 0% | OR 1.67 (1.04 to 2.67) | - | ÅÅÅÅ HIGH | | |

REFERENCIAS

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756-1770. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32126-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32126-2)
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreriro M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):649-70. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>
3. Kaplan GG, Ng SC. Understanding and preventing the global increase of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;152(2):313-21. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.020>
4. Loftus Jr EV, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am*. 2002;31(1):1-20. [https://doi.org/10.1016/S0889-8553\(01\)00002-4](https://doi.org/10.1016/S0889-8553(01)00002-4)
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood F, Tang W, Benchimol E, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32448-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32448-0)
6. Juliao-Baños F, Damas OM, Arrubla M, Calixto O, Camargo J, Cruz L, et al. The Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in Colombia is Increasing: Report on the National Prevalence of IBD and Description of IBD Phenotype. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-405. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)37865-5](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)37865-5)
7. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart D, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606-19. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60150-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60150-0)
8. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2113-16. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2001.03944.x>
9. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: Results of a metaanalysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(1):171-6. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.01680.x>
10. Sonnenberg A, Genta RM. Low prevalence of *Helicobacter pylori* infection among patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:469-76. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04969.x>
11. Lönnfors S, Vermeire S, Avenado L. IBD and health-related quality of life -- Discovering the true impact. *J Crohn Colitis*. 2014;8(10):1281-6. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2014.03.005>
12. Juliao F, Ruiz M, Flórez JF, Donado J, Marín J, Monsalve C, et al. Fenotipo e historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Medellín-Colombia. *Rev Col Gastro*. 2010;23(3):240-51.
13. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):144-64. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy113>
14. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19(Suppl A):5-36. <https://doi.org/10.1155/2005/269076>
15. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4947.1041>
16. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
17. Rioux K. What is the prognosis of ulcerative colitis? *Inflamm Bowel disease*. 2008; 14(Suppl 2):S52-3. <https://doi.org/10.1002/ibd.20574>
18. Roda G, Narula N, Pinotti R, Skamnelos A, Katsanos K, Ungaro R, et al. Systematic review with meta-analysis: proximal disease extension in limited ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1481-92. <https://doi.org/10.1111/apt.14063>
19. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan G. Risk of Surgery for Inflammatory Bowel Diseases Has Decreased Over Time: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-Based Studies. *Gastroenterology*. 2013;145(5):996-1006. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.07.041>
20. Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, Tremaine WJ. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):769-808. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.008>
21. Singh S, Allegretti JR, Siddique SM, Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1465-96. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.007>
22. Directriz para el fortalecimiento de los programas nacionales de guías informadas por la evidencia. Una herramienta para la adaptación e implementación de guías en las Américas. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/49145>
23. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>

24. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
25. Higgins JPT, Deeks JJ, Davenport C, Clarke MJ (editores). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.2.0 (actualizada en febrero de 2017), Cochrane, 2017.
26. Bewtra M, Johnsson R. Assessing Patient Preferences for Treatment Options and Process of Care in Inflammatory Bowel Disease: A Critical Review of Quantitative Data. *Patient*. 2013;6(4):241-55. <https://doi.org/10.1007/s40271-013-0031-2>
27. Shah SC, Colombel JF, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated with Improved Long-term Outcomes of Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(9):1245-55. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.01.015>
28. National Clinical Guideline Centre (UK). *Ulcerative Colitis: Management in Adults, Children and Young People* [Internet]. Londres: Royal College of Physicians; 2013. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247597/PubMed>
29. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD004115. <https://doi.org/10.1002/14651858>
30. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP, Moayyedi P. Efficacy of Oral vs. Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(2):167-76. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.410>
31. Wang Y, Parker CE, Bhanji T, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub4>
32. Ford A, Bernstein C, Khan K, Abreu M, Marshall J, Talley N, et al. Glucocorticosteroid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):590-9; quiz 600. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.70>
33. Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10):CD007698. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007698.pub3>
34. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD000478. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
35. Astó E, Méndez I, Audivert S, Farran-Codina A, Espadaler J. The Efficacy of Probiotics, Prebiotic Inulin-Type Fructans, and Synbiotics in Human Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(2).pii:E293. <https://doi.org/10.3390/nu11020293>
36. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):454-65. <https://doi.org/10.1111/apt.14449>
37. Paschos P, Katsoula A, Giouleme O, Sarigianni M, Liakos A, Athanasiadou E, et al. Tofacitinib for induction of remission in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):572-82. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0276>
38. Grammatikopoulou MG, Gkiouras K, Theodoridis X, Asteriou E, Forbes A, Bogdanos DP. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2018;10(11).pii: E1737. <https://doi.org/10.3390/nu10111737>
39. Kafil TS, Nguyen TM, MacDonald JK, Chande N. Cannabis for the treatment of ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11):CD012954. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012954>
40. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, Colombel JF, Ponsioen C, Reinisch W, et al. Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(10):1702-9. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001228>
41. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling C, Medjedovic J, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0165435. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165435>
42. Trigos-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate to severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:1411-9. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>
43. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV Jr, Danese S, Colombel JF, Törüneret M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905725>
44. Komaki Y, Yamada A, Komaki F, Micic D, Ido A, Sakubara A. Systematic review with meta-analysis: the efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of anti-tumor necrosis factor- α agent (infliximab), in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:1043-57. <https://doi.org/10.1111/apt.13990>
45. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien Ch, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and

- Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019;381(13):1201-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1900750>
46. Mocko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(8):870-9. <https://doi.org/10.1002/phar.1785>
47. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme OM, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1174-85. <https://doi.org/10.1111/apt.15005>
48. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients with Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(10):P2179-2191.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>
49. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(9):CD000279. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000279.pub4>
50. Bessissow T, Dulai PS, Restellini S, Landry T, Bisschops R, Murad MH, et al. Comparison of Endoscopic Dysplasia Detection Techniques in Patients with Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(12):2518-26. <https://doi.org/10.1093/ibd/izy188>