



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

José María
Giráldez Montero

Tesis doctoral

Monitorización de la
inmunogenicidad de la terapia
anti-TNF- α en la enfermedad
inflamatoria intestinal como
estrategia de eficiencia

Santiago de Compostela, 2023



TESE DE DOUTORAMENTO

**MONITORIZACIÓN DE LA
INMUNOGENICIDAD DE LA TERAPIA
ANTI-TNF- α EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL COMO
ESTRATEGIA DE EFICIENCIA**

José María Giráldez Montero

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE
LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOUTORAMENTO EN
INVESTIGACIÓN E DESENVOLVEMENTO DE MEDICAMENTOS

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2023





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en la enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia

D. José María Giráldez Montero

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

- 1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
- 2) En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
- 3) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
- 4) Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, 26 de Julio de 2023

Fdo. José María Giráldez Montero





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR DE LA TESIS

Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en la enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia

D. Manuel Campos Toimil

Dña. María Jesús Lamas Díaz

D. Jaime González López

INFORMA/N:

Que la presente tesis, corresponde con el trabajo realizado por D. José María Giráldez Montero, bajo mi dirección/tutoración, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En Santiago de Compostela, 26 de Julio de 2023.

Fdo. Dra. María Jesús Lamas

Fdo. Prof. Dr. Manuel Campos Toimil

Fdo. Dr. Jaime González López





Conflicto de interés

El doctorando, José María Giráldez Montero, declara
no tener ningún conflicto de intereses en relación con esta tesis doctoral.

Fdo. José María Giráldez Montero



Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) mediante el proyecto PI17/00190 “Biología de sistemas en la caracterización de la respuesta a los fármacos biológicos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal” y cofinanciado por la Unión Europea.



Cita

Nuestra mayor gloria no se basa en no haber fracasado nunca,
sino en habernos levantado cada vez que caímos.

Confucio

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera expresar mis agradecimientos a mis directores de tesis por haberme dado la oportunidad de trabajar con ellos en este proyecto, a Chus por ser mi inspiración y haberme enseñado a amar esta profesión, a Jaime por haberme enseñado tantas cosas, por su tremenda generosidad y paciencia, y a Manuel por su ánimo, tutela y trabajo. Sin sus apoyos, confianza, disponibilidad y conocimientos, difícilmente este proyecto habría prosperado.

También, quiero agradecer a todas las personas que de una forma u otra han posibilitado que este proyecto se llevara a cabo.

Al Servicio de Digestivo, por el reclutamiento de pacientes en especial a Rocío y Manuel.

A todo el Servicio de Farmacia por vuestra ayuda y estímulo constante.

A los pacientes por su generosidad infinita.

A mi madre Loli y mis 3 niñas:
Goretti, Martina y Sofía
Sentido de mi vida

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso inflamatorio de naturaleza idiopática que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) como principales entidades. La incidencia de EII está aumentando en España y afecta a una población cada vez más joven, lo que supone un notable problema de salud pública por su creciente incidencia, aparición en las primeras décadas de la vida, y por la condición crónica y a veces invalidante.

El descubrimiento de nuevos mecanismos de acción y la optimización de los tratamientos convencionales, han mejorado drásticamente este escenario, pero todavía un tercio de los pacientes son no respondedores primarios, y aproximadamente otro 30% pierden la respuesta a las terapias biológicas que inhiben el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) con el tiempo.

Existen distintos mecanismos que pueden ser responsables del fallo del tratamiento o pérdida de eficacia de estas terapias biológicas. La inmunogenicidad de los anti-TNF- α se asocia con una pérdida en la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos. En el caso de adalimumab (ADL) e infliximab (IFX), la inmunogenicidad está fuertemente ligada a los niveles subterapéuticos de fármaco en suero y a la falta de respuesta clínica. Otro de los factores que pueden influir en la pérdida de respuesta al fármaco son los anticuerpos frente al fármaco (ADA).

En los últimos años, la curación de la mucosa se ha convertido en un objetivo terapéutico en el manejo clínico de pacientes con EC y CU, ya que se ha asociado con mejores resultados clínicos a largo plazo. La mayoría de los estudios sobre la cicatrización de la mucosa se centran en las puntuaciones endoscópicas, pero algunos expertos han sugerido que la inflamación histológica es un mejor predictor de futuras recaídas clínicas que la apariencia endoscópica por sí sola. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento han pasado de simplemente aliviar los síntomas clínicos a lograr la remisión clínica, la remisión sin esteroides y, finalmente, lograr la cicatrización de la mucosa.

A través de los ítems de las escalas de actividad de la enfermedad se puede medir la efectividad del tratamiento, sin embargo, el aumento de los estudios vida real ha llevado al uso de medidas indirectas, como la persistencia del tratamiento, para evaluar la respuesta en enfermedades crónicas como la EII. Los estudios a largo plazo de la terapia anti-TNF- α son limitados y mostraron tasas de persistencia entre 2,1-8,1 años.

Nosotros llevamos a cabo un estudio unicéntrico, observacional en la Unidad de EII del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela que incluye pacientes con EII tratados con IFX y ADL desde marzo de 2015 hasta noviembre

de 2020. Se incluyeron un total de 451 pacientes, 309 con EC y 142 con CU. El objetivo principal fue determinar la influencia del desarrollo de ADA en la persistencia del tratamiento anti-TNF- α en pacientes con EC y CU. Los objetivos secundarios fueron determinar la persistencia en el tratamiento con IFX y ADL en pacientes con EC y CU, las tasas de retención y las principales razones de retirada del tratamiento. Otro objetivo secundario fue determinar los factores relacionados con el paciente, enfermedad y tratamiento farmacológico que influyen, tanto en la persistencia, como en la formación de ADA, además de determinar la relación existente entre las reacciones adversas (RA) y el desarrollo de ADA.

La duración del seguimiento, para la población total del estudio fue de 9,80 (8,63 - 10,68) años. Los pacientes con ADA positivos presentaron una menor persistencia que los pacientes sin ADA, con una media de 47,9 vs 58,6 meses ($p= 0,035$). En cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA, fue mayor en pacientes con CU ($p=0,00022$) y en pacientes a tratamiento con IFX ($p= 0,018$). La terapia combinada con inmunosupresor (IMM) se asoció con una menor formación de ADA (OR 0,30, IC95% 0,13-0,65; $p= 0,03$).

La presencia de ADA no se asoció con un mayor porcentaje de suspensiones de tratamiento por RA, sin embargo, las reacciones infusionales fueron mayores en el grupo de pacientes con ADA positivos ($p=0,04$).

La persistencia global del tratamiento fue de 5,83 años, y mayor en primera línea de tratamiento ($p= 0,002$), y en EC ($p= 0,021$). No se observaron diferencias en cuanto al tipo de fármaco utilizado. La persistencia asociada con las concentraciones de fármaco en rango terapéutico mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,034$) con respecto a concentraciones por debajo del mismo, 7,89 vs 5,84 años, respectivamente. También se observó que la persistencia en presencia de ADA era menor, 6,33 vs 4,44 años, ($p= 0,034$).

En la cohorte de EC, las concentraciones de fármaco fuera del objetivo, la presencia de ADA y la localización ileal fueron factores predictores de una menor persistencia del anti-TNF- α en primera línea. En el subgrupo ADL, el tabaquismo ($p= 0,109$) y VSG 30 mm/h ($p= 0,099$) se asociaron con mayor persistencia y ninguno en el caso del IFX.

En la cohorte de CU, sólo la presencia de ADA fue el factor predictor de menor persistencia en primera línea ($p=0,002$). No se alcanzó significación estadística para ningún factor en la segunda línea de tratamiento en ambas cohortes.

Las tasas de retención en EC fueron mayores que en CU (61,9% vs 51,2%)

y las principales causas de retirada fueron la baja efectividad y la cirugía en la EC y la baja efectividad y las reacciones infusionales en la CU, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento e independientemente del fármaco utilizado.

Nuestros resultados sugieren que la inmunogenicidad juega un papel importante en el tratamiento con agentes anti-TNF. La presencia de anticuerpos se relaciona con una pérdida de la persistencia y desarrollo de reacciones adversas, y las concentraciones de fármaco en rango terapéutico con una mayor persistencia al tratamiento.

El conocimiento de los factores asociados con la formación de ADA y con la persistencia del tratamiento con agentes anti-TNF puede ser útil para personalizar estrategias terapéuticas en estos pacientes para mejorar la respuesta al tratamiento y la calidad de vida.

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an idiopathic inflammatory process that includes Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) as main entities. The incidence of IBD is increasing in Spain and affects an increasingly younger population, which represents a notable public health problem due to its increasing incidence, onset in the first decades of life, and due to the chronic and sometimes disabling condition.

The discovery of new mechanisms of action and the optimization of conventional treatments have drastically improved this scenario, but still a third of the patients are primary non-responders, and approximately another 30% lose response to biological therapies that inhibit the factor of alpha tumor necrosis (anti-TNF- α) over time.

There are different mechanisms that may be responsible for treatment failure or loss of efficacy of these biological therapies. The immunogenicity of anti-TNF- α is associated with a loss of response to treatment and the appearance of adverse effects. In the case of adalimumab (ADL) and infliximab (IFX), immunogenicity is strongly linked to subtherapeutic serum drug levels and lack of clinical response. Another factor that can influence the loss of response to the drug is the antibodies against the drug (ADA).

In recent years, mucosal healing has become a therapeutic goal in the clinical management of patients with CD and UC, as it has been associated with better long-term clinical outcomes. Most studies on mucosal healing focus on endoscopic scores, but some experts have suggested that histologic inflammation is a better predictor of future clinical relapse than endoscopic appearance alone. Therefore, the goals of treatment have shifted from simply relieving clinical symptoms to achieving clinical remission, remission without steroids, and finally achieving mucosal healing.

Through the items of the disease activity scales, the effectiveness of the treatment can be measured, however, the increase in real life studies has led to the use of indirect measures, such as the persistence of treatment, to evaluate the response in chronic diseases such as IBD. Long-term studies of anti-TNF- α therapy are limited and have shown persistence rates between 2.1-8.1 years.

We carried out a single-center, observational study in the IBD Unit of the Digestive System Service of the Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela that included IBD patients treated with IFX and ADL from March 2015 to November 2020. A total of 451 patients, 309 with CD and 142 with UC. The main objective was to determine the influence of the development of ADA on the persistence of anti-TNF- α treatment in patients with CD and UC. The secondary objectives were to determine the persistence in treatment with IFX and

ADL in patients with CD and UC, the retention rates and the main reasons for treatment withdrawal. Another secondary objective was to determine the factors related to the patient, the disease, and the drug treatment that influence both the persistence and the formation of ADA, in addition to determining the relationship between adverse reactions (AR) and the development of ADA.

The duration of follow-up for the total study population was 9.80 (8.63 - 10.68) years. Patients with positive ADA had less persistence than patients without ADA, with a mean of 47.9 vs 58.6 months ($p= 0.035$). Regarding the accumulated risk of developing ADA, it was higher in patients with UC ($p=0.00022$) and in patients treated with IFX ($p=0.018$). Combination immunosuppressant (IMM) therapy was associated with decreased ADA formation (OR 0.30, 95% CI 0.13-0.65; $p=0.03$).

The presence of ADA was not associated with a higher percentage of treatment suspensions due to AR, however, infusion reactions were higher in the group of patients with positive ADA ($p=0.04$).

The overall persistence of treatment was 5.83 years, and higher in the first line of treatment ($p= 0.002$), and in CD ($p= 0.021$). No differences were observed regarding the type of drug used. The persistence associated with drug concentrations in the therapeutic range showed a statistically significant difference ($p= 0.034$) with respect to concentrations below it, 7.89 vs 5.84 years, respectively. It was also observed that persistence in the presence of ADA was lower, 6.33 vs 4.44 years, ($p= 0.034$).

In the CD cohort, off-target drug concentrations, the presence of ADA, and ileal location were predictors of less first-line anti-TNF- α persistence. In the ADL subgroup, smoking ($p= 0.109$) and ESR 30 mm/h ($p= 0.099$) were associated with greater persistence and none in the case of IFX.

In the UC cohort, only the presence of ADA was the predictor of lower first-line persistence ($p=0.002$). Statistical significance was not reached for any factor in the second line of treatment in both cohorts.

Retention rates in CD were higher than in UC (61.9% vs 51.2%) and the main causes of withdrawal were low effectiveness and surgery in CD and low effectiveness and infusion reactions in UC. both in the first and second line of treatment and regardless of the drug used.

Our results suggest that immunogenicity plays an important role in treatment with anti-TNF agents. The presence of antibodies is related to a loss of persistence and development of adverse reactions, and drug concentrations in the therapeutic range with greater persistence to treatment.

Knowledge of the factors associated with the formation of ADA and with the persistence of treatment with anti-TNF agents may be useful to personalize therapeutic strategies in these patients to improve treatment response and quality of life.

Índice General

1. INTRODUCCIÓN.....	43
1.1 Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	43
1.1.1 Epidemiología.....	43
1.1.2 Mecanismos implicados en la etiopatogenia de la EII	45
1.1.2.1 Estilos de vida	46
1.1.2.2 Factores ambientales	46
1.1.2.3 Sistema inmunológico.....	47
1.1.2.3.1 Disfunción epitelial.....	47
1.1.2.3.2 Respuesta inmunitaria.....	50
1.1.2.4 Factores genéticos	52
1.1.2.5 Microflora intestinal.....	53
1.1.3 Manifestaciones clínicas	54
1.1.4 Diagnóstico	55
1.1.4.1 Biomarcadores serológicos y fecales	56
1.1.4.2 Estudio de extensión	59
1.1.4.3 Confirmación histológica.....	60
1.1.4.4 Actividad clínico-endoscópica.....	61
1.1.4.4.1 Índices de actividad	61
1.1.4.4.2 Índices endoscópicos de actividad.....	64
1.1.4.5 Pruebas de imagen.....	65
1.1.4.5.1 Técnicas endoscópicas.....	65
1.1.4.5.2 Técnicas radiológicas y de imagen seccional.....	66
1.1.5 Tratamiento	67
1.1.5.1 Tratamientos clásicos	69
1.1.5.1.1 Aminosalicilatos	69
1.1.5.1.2 Corticoides	72
1.1.5.1.3 Inmunomoduladores.....	74
1.1.5.2 Tratamientos Biológicos	80
1.1.5.2.1 Anti-TNF- α	81
1.1.5.2.2 Vedolizumab e inhibidores de moléculas de adhesión	86
1.1.5.2.3 Ustekinumab y agentes anti-interleucina-23	87
1.1.5.2.4 Antagonistas Janus Kinasa (I-JAK) y otras nuevas pequeñas moléculas.	88
1.1.5.3 Algoritmos en el manejo de la enfermedad	89

1.2. Farmacocinética	90
1.2.1 Optimización mediante monitorización terapéutica de fármaco	93
1.2.2 TDM proactiva y reactiva	94
1.2.3 Método de dosificación individualizada	97
1.2.4 Inmunogenicidad	99
1.2.4.1 Factores que condicionan la inmunogenicidad.....	100
1.2.4.1.1 Factores relacionados con el paciente	100
1.2.4.1.2 Factores relacionados con el tratamiento.....	101
1.2.4.1.3 Factores relacionados con las técnicas de detección de Ab...	103
1.2.4.1.4 Propiedades estructurales	104
1.2.4.2 El efecto de ADA sobre la eficacia del tratamiento.....	104
1.2.4.3 Estrategias para disminuir la inmunogenicidad	105
1.3. Justificación del estudio.....	105
2. HIPÓTESIS.....	111
3. OBJETIVOS	115
4. MATERIAL Y MÉTODO	119
4.1 Diseño y población a estudio	119
4.1.1 Criterios de inclusión.....	119
4.1.1.1 Análisis de persistencia	119
4.1.1.2 Análisis de la inmunogenicidad.....	119
4.1.2 Criterios de exclusión.....	120
4.1.2.1 Análisis de persistencia	120
4.1.2.2 Análisis de la inmunogenicidad.....	120
4.2 Aspectos éticos del estudio.....	120
4.3 Descripción de variables.....	120
4.3.1 Relacionadas con el paciente.....	121
4.3.2 Relacionadas con la enfermedad.....	121
4.3.3 Relacionadas con el tratamiento farmacológico.....	121
4.4 Métodos	121
4.4.1 Registro de datos	121
4.4.2 Estudio de la persistencia	122
4.4.3 Estudio de la inmunogenicidad	122
4.4.4 Criterios de agrupación de variables	123
4.4.5 Toma de muestras	123

4.4.5.1 Determinaciones analíticas.....	123
4.4.5.2 Especificaciones técnicas	125
4.4.5.2.1 Cálculo de las concentraciones	125
4.4.5.3 Preparación de los Reactivos para determinación de anti-IFX o anti-ADL	125
4.4.5.3.1 Cálculo de las concentraciones	125
4.5 Análisis estadístico	126
4.5.1 Tamaño muestral	126
4.5.2 Tratamiento y análisis de variables	126
4.5.3 Software utilizado	127
5. RESULTADOS	131
5.1 Análisis de persistencia	131
5.1.1 Características de la población	131
5.1.2 Análisis exploratorio.....	134
5.1.2.1 Diagnóstico	135
5.1.2.2 Línea de tratamiento	136
5.1.2.3 Fármaco.....	137
5.1.2.4 TDM.....	138
5.1.2.5 ADA	139
5.1.3 Cohorte con Enfermedad de Crohn	140
5.1.3.1 Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α	141
5.1.3.1.1 Por línea de tratamiento	141
5.1.3.1.2 Por fármaco	142
5.1.3.2 Factores que afectan a la persistencia de los tratamientos biológicos ...	142
5.1.3.2.1 Primera línea	142
Validación de supuestos	145
5.1.3.2.2 Segunda línea	147
Modelo inicial	147
Modelo final	147
Validación de supuestos	147
5.1.4 Cohorte de Colitis Ulcerosa.....	148
5.1.4.1 Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α	149
5.1.4.1.1 Por línea de tratamiento	150
5.1.4.1.2 Por fármaco	150
5.1.4.2 Factores que afectan a la persistencia de los tratamientos biológicos ...	151
5.1.4.2.1 Primera línea	151
Modelo inicial	151
Validación de supuestos	153
5.1.4.2.2 Segunda línea	155

Modelo inicial.....	155
Modelo final	155
5.2 Análisis de inmunogenicidad.....	156
5.2.1 Características de la población.....	156
5.2.2 Influencia de las variables en el desarrollo de ADA	157
5.2.2.1 Diagnóstico	159
5.2.2.2 Sexo	160
5.2.2.3 Hábito tabáquico	161
5.2.2.4 Inmunosupresor (IMM).....	162
5.2.2.5 Línea de tratamiento.....	163
5.2.2.6 Fármaco.....	164
5.2.2.7 Albúmina.....	165
5.2.2.8 PCR	166
5.2.2.9 VSG.....	167
5.2.2.10 Calprotectina	168
5.2.2.11 TDM.....	169
5.2.3 Influencia de la inmunogenicidad en la seguridad y en las causas de interrupción del tratamiento	170
5.2.3.1 Causas de suspensión del tratamiento relacionado con ADA.....	170
5.2.3.2 Reacciones adversas relacionadas con ADA	170
6. DISCUSIÓN	175
6.1 Persistencia	175
6.1.1 Diagnóstico	175
6.1.2 Localización y gravedad	176
6.1.3 Línea de tratamiento e influencia del fármaco	176
6.1.4 Tasas de retención	177
6.1.5 Variables relacionadas con el paciente	177
6.1.5.1 Sexo	177
6.1.5.2 Edad.....	178
6.1.5.3 IMC.....	179
6.1.5.4 Tabaco	179
6.1.5.5 IMM	179
6.1.5.6 Biomarcadores de inflamación	180
6.1.6 TDM.....	181
6.2 Inmunogenicidad.....	182

6.2.1	Influencia de las variables clínicas y analíticas en el desarrollo de ADA.....	182
6.2.1.1	Diagnóstico	182
6.2.1.2	Tipo de fármaco	182
6.2.1.3	IMM	184
6.2.1.4	Biomarcadores de inflamación.....	184
6.2.1.5	Sexo	185
6.2.2	Seguridad y causas de suspensión del tratamiento.....	186
6.3	Fortalezas y limitaciones	186
7.	CONCLUSIONES.....	191
8.	ANEXOS.....	195
Anexo 1.	Criterios tradicionales para el diagnóstico e índices de severidad en EII.....	195
Anexo 2.	Propuestas de algoritmos de tratamiento para el manejo de la EII.....	201
Anexo 3.	Resolución de clasificación del estudio por parte de la AEMPS	205
Anexo 4.	Dictamen del Comité Autonómico de Ética de la Investigación de Galicia	209
Anexo 5.	Hoja de información al paciente y modelo de consentimiento informado.....	211
9.	BIBLIOGRAFÍA	223

Lista de abreviaturas

5-ASA:	Ácido 5-aminosalicílico
Ab:	Anticuerpo
ADA:	Anticuerpos anti-fármaco
ADL:	Adalimumab
Ag:	Antígeno
AGA:	Asociación Americana de Gastroenterología
AINE:	Antiinflamatorio no esteroideo
Anti-TNF-α:	Anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral
ASCA:	Anticuerpos anti-Saccharomyces
ATA:	Anticuerpos anti-adalimumab
ATI:	Anticuerpos anti-Infliximab
AZA:	Azatioprina
AU:	Unidades arbitrarias
CARD 15:	Caspase recruitment domain 15
CD:	Células dendríticas
CDAI:	Crohn's Disease Activity Index
CDEIS:	Crohn's disease endoscopic index of severity
CMH:	Complejo mayor de histocompatibilidad
CPA:	Células presentadoras de antígenos
CU:	Colitis ulcerosa
CPA:	Célula Presentadora de Antígenos
CyA:	Ciclosporina A
DS:	Desviación estándar
EC:	Enfermedad de Crohn
ECCO:	European Crohn's and Colitis Organisation

EII:	Enfermedad inflamatoria intestinal
ELISA:	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)
ESGE:	Sociedad Europea gastrointestinal endoscópica
GAES:	Evaluación global de la severidad endoscópica
GESA:	Sociedad de Gastroenterología Australiana
GETECCU:	Grupo Español de Trabajo sobre Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
GOL:	Golimumab
GWAS:	Estudio de asociación de genoma completo
HBI:	Índice Harvey-Bradshaw
HLA:	Antígeno leucocitario humano
HR:	Hazard ratio
IBD:	Inflammatory bowel disease
IBP:	Inhibidores de la bomba de protones
IC:	Intervalo de confianza
IFX:	Infliximab
Ig:	Inmunoglobulina
IL:	Interleucina
ILC:	Células linfoides innatas
IQR:	Rango Intercuartílico
MAPK:	Proteína quinasas activadas por mitógenos
MMX:	Sistema de liberación multi-matriz
MP:	Mercaptopurina
NK:	Células asesinas naturales
NOD2:	Nucleotide oligomerization domain 2
OR:	Odds ratio
pANCA:	Anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos
PCDAI:	Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica
PCR:	Proteína C reactiva
PPAR-γ:	Receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma

RA:	Reacción adversa
RMN:	Resonancia magnética nuclear
RR:	Riesgo relativo
SES-CD:	Score endoscópico simple de la Enfermedad de Crohn
TAC:	Tomografía axial computarizada
TC:	Tomografía computarizada
TDM:	Monitorización terapéutica
TDMp:	Monitorización terapéutica proactiva
TDMr:	Monitorización terapéutica reactiva
TGNs:	Nucleótidos de tioguanina
TLR:	Receptor Toll Like
TNF:	Factor de Necrosis Tumoral
TPMT:	Tiopurin MetilTransferasa
UCCIS:	Índice colonoscópico de severidad de Colitis Ulcerosa
UCEIS:	Índice de severidad endoscópica de Colitis Ulcerosa
UST:	Ustekinumab
VAS:	Escala visual análoga
VED:	Vedolizumab
VSG:	Velocidad de sedimentación eritrocitaria
XIAP:	Inhibidor ligado al cromosoma X de la proteína de apoptosis

Índice de tablas

Tabla 1: Interpretación de la determinación de la calprotectina fecal en función de la situación clínica	58
Tabla 2: Clasificación de Montreal para la EII	59
Tabla 3: Características histológicas para el diagnóstico inicial y clasificación de la EII.....	61
Tabla 4: índice de actividad de la EC	62
Tabla 5: Índice de Harvey-Bradshaw de la EC	63
Tabla 6: Índice Mayo	63
Tabla 7: Diferentes presentaciones de aminosalicilatos	70
Tabla 8: Factores relacionados con la variabilidad PK	92
Tabla 9: Estudios comparativos TDMr vs TDMp.....	96
Tabla 10: Rango de tasas de formación de ADA de fármacos biológicos en EII	102
Tabla 11: Características de la población.....	133
Tabla 12: Características de las poblaciones según la línea de tratamiento anti-TNF- α	140
Tabla 13: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según la línea de tratamiento.....	142
Tabla 14: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según el fármaco utilizado.	142
Tabla 15: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	143
Tabla 16: Segundo análisis multivariante de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	143
Tabla 17: Modelo final: Factores influyentes predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	144
Tabla 18: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	147
Tabla 19: Características de las poblaciones según la línea de tratamiento anti-TNF- α	148

Tabla 20: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según la línea de tratamiento.	150
Tabla 21: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según el fármaco utilizado.....	150
Tabla 22: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	151
Tabla 23: Modelo final: Factores influyentes predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	152
Tabla 24: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α	155
Tabla 25: Representatividad de los episodios de la muestra seleccionada para el análisis de inmunogenicidad.	156
Tabla 26: Formación de ADA en función de las distintas variables estudiadas.....	158
Tabla 27: Motivos de suspensión de tratamiento en función de los ADA.....	170
Tabla 28: Tasa de RA en función del nivel de ADA	170
Tabla Anexo 1: Criterios de Lennard Jonnes para colitis ulcerosa	195
Tabla Anexo 1: Criterios de Lennard Jonnes para enfermedad de Crohn.....	195
Tabla Anexo 1: Actividad de la enfermedad en CU, criterios Truelove y Wiits modificado.....	196
Tabla Anexo 1: Índice de Lichtiger de la CU.....	196
Tabla Anexo 1: Índice de Ho de la CU.....	197
Tabla Anexo 1: Índice de Towell-Tuck.....	197
Tabla Anexo 1: Índice colonoscópico de severidad UCCIS para CU	198
Tabla Anexo 1: Índice endoscópico de severidad UCEIS de CU	198
Tabla Anexo 1: Índice endoscópico simple de la EC (SES-CD).....	199
Tabla Anexo 1: Índice endoscópico de severidad de la EC (CDEIS).	199

Índice de figuras

Figura 1: Incidencia y prevalencia geográfica anual de EC y CU.	44
Figura 2: Patrones de edad por sexo en 2017 del total de casos prevalentes y tasa de prevalencia específica por edad de EII a nivel mundial.....	45
Figura 3: Sistema inmune intestinal en la EC	48
Figura 4: Sistema inmune intestinal en la CU.....	49
Figura 5: Regiones ligadas a la EII	53
Figura 6: Formas de comportamiento de la EC y sus síntomas	54
Figura 7: Extensión cólica de la CU.....	55
Figura 8: Objetivos terapéuticos para EII según STRIDE-II.....	69
Figura 9: Nuevas terapias para la EII.....	81
Figura 10: Esquema de múltiples vías de aclaramiento de los Ab monoclonales.....	91
Figura 11: Principales ensayos para detectar ADA.....	94
Figura 12: Vía célula T-dependiente e independiente implicada en una respuesta inmunológica	100
Figura 13: Factores que influyen en la inmunogenicidad.	102
Figura 14: Métodos de inmunoensayo utilizados y puntos temporales utilizados para determinar ADA	103
Figura 15: Eliminación del fármaco a través del aclaramiento acelerado.....	104
Figura 16: Equipo Triturus®. A: Analizador ELISA automatizado	124
Figura 17: Diagrama de la selección de pacientes	132
Figura 18: Factores asociados a mayor persistencia en el modelo final	144
Figura 19: Factores asociados a mayor persistencia en el modelo final	152

Índice de gráficos

Gráfico 1: Influencia del diagnóstico en la persistencia al tratamiento.....	135
Gráfico 2: Influencia de la línea de tratamiento en la persistencia al tratamiento	136
Gráfico 3: Influencia del fármaco en la persistencia al tratamiento.....	137
Gráfico 4: Influencia del TDM en la persistencia al tratamiento	138
Gráfico 5: Influencia de los ADA en la persistencia al tratamiento.....	139
Gráfico 6: Motivos de retirada y tiempos de persistencia al tratamiento en EC	141
Gráfico 7: Evaluación gráfica de los riesgos proporcionales mediante residuales Schoenfeld	145
Gráfico 8: Gráfico de observaciones influyentes.	146
Gráfico 9: Motivos de retirada y tiempos de persistencia al tratamiento en CU.....	149
Gráfico 10: Evaluación gráfica de los riesgos proporcionales mediante residuales Schoenfeld para la variable ADA.....	153
Gráfico 11: Gráfico de observaciones influyentes.	154
Gráfico 12: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del diagnóstico.....	159
Gráfico 13: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del sexo.....	160
Gráfico 14: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del hábito tabáquico	161
Gráfico 15: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del IMM.....	162
Gráfico 16: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la línea de tratamiento.....	163
Gráfico 17: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del PA.....	164
Gráfico 18: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del nivel de albúmina	165
Gráfico 19: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la PCR.....	166
Gráfico 20: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la VSG	167
Gráfico 21: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la calprotectina.....	168

Gráfico 22: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de rango terapéutico..... 169

Gráfico 23: Porcentajes de RA que obligaron a suspensión del tratamiento..... 171

1. Introducción

1. INTRODUCCIÓN

1.1 ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal, de etiología desconocida y que cursan en forma de brotes con períodos de reagudización y remisión. Engloba tres entidades: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI). Se excluyen de este término otras enfermedades intestinales de etiopatogenia no conocida, que no presentan alteraciones endoscópicas ni radiológicas características de la EII, como son las colitis microscópicas y la reservoritis (1).

En esta tesis se estudiarán aspectos relacionados con la EC y CU.

Definiciones:

CU: es una EII crónica caracterizada por inflamación colónica que se extiende en un grado variable del recto (2). Puede clasificarse dependiendo de la extensión afectada. La inflamación comienza en el recto y su extensión suele afectar en sentido proximal a porciones más próximas del colon de forma continua.

EC: es una EII crónica que puede provocar daño intestinal progresivo y discapacidad. La EC puede afectar a personas de cualquier edad, desde niños hasta ancianos, y puede causar una morbilidad importante e impacto en la calidad de vida. Hasta un tercio de los pacientes presentan complicaciones (estenosis, fístulas o abscesos) en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes desarrollan complicaciones con el tiempo y aproximadamente el 50% de los pacientes requieren cirugía en los 10 años posteriores al diagnóstico (3, 4).

1.1.1 Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de la EII está en aumento y varía según la ubicación geográfica. En 2017, se registraron 6,8 millones (95% de intervalo de confianza (6,4-7,5) de casos en el mundo. Tradicionalmente la EII era considerada como una enfermedad de carácter occidental, pero está cambiando en el siglo XXI. Aunque la incidencia de la CU y EC aumentó en el mundo occidental en la segunda mitad del siglo XX, hasta hace poco no se sabía sobre la incidencia cambiante en otras partes del mundo. Estudios epidemiológicos recientes sugieren que están en aumento en América del Sur, Europa Oriental, Asia y África, este cambio que se está produciendo en los países recientemente industrializados y en los asiáticos con rápidos

desarrollos socioeconómicos, con el tiempo pueden aproximarse a las tasas de la EII en el mundo occidental. La mayor incidencia anual de EC se encuentra en Norteamérica (23,8 por 100.000 personas/año) mientras que la incidencia anual de CU es mayor en el Norte de Europa (57,9 por 100.000 personas/año) (5-7).

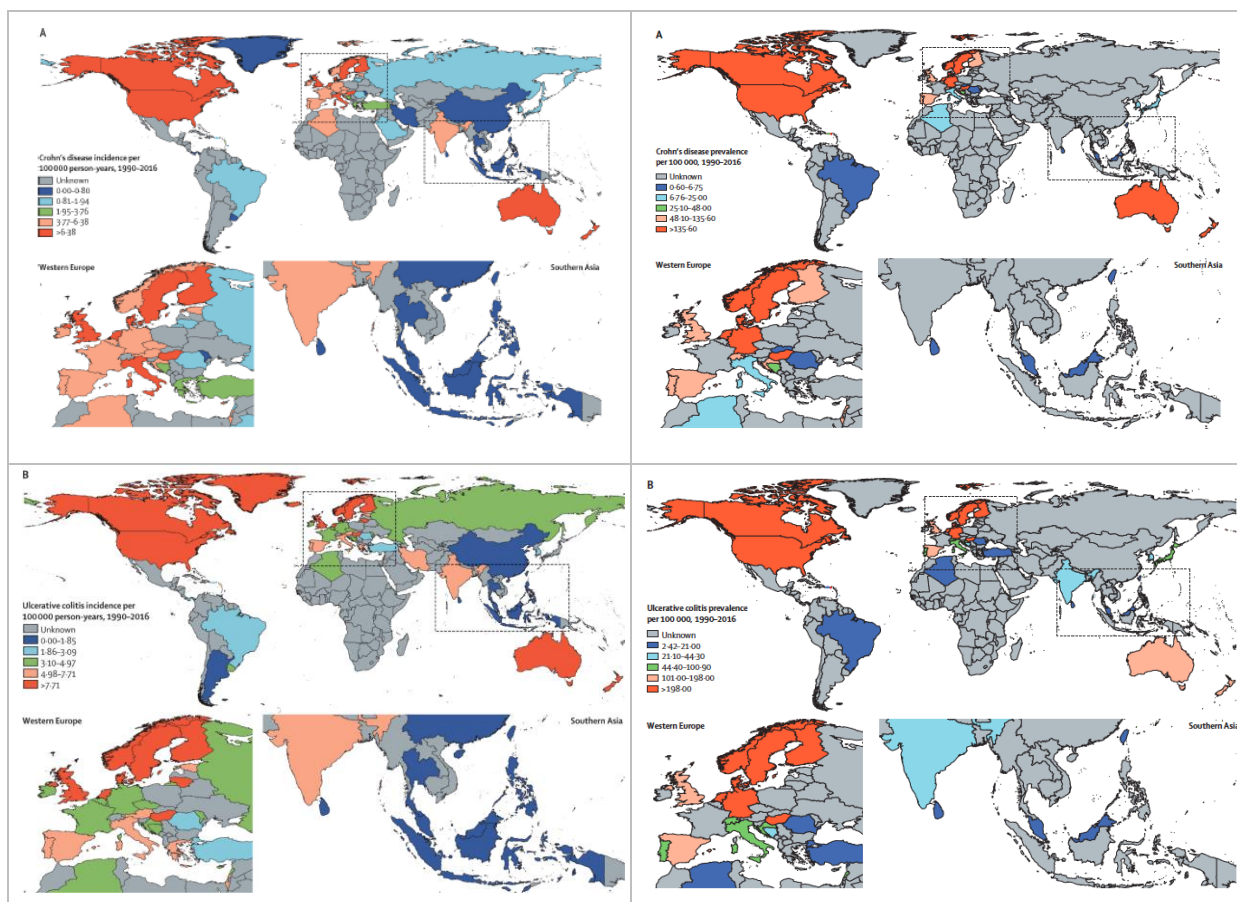


Figura 1: Incidencia y prevalencia geográfica anual de EC y CU.

Imagen de Ng SC y cols (5). The Lancet. Copyright © 2017.

En Europa el estudio ECCO-EpiCom se inició en 2010 para evaluar la incidencia, las características de la enfermedad y el tratamiento entre Europa oriental y occidental (8). También debido a la escasez de estudios epidemiológicos en España, se inicia en 2017 el estudio EpidemIBD (9).

Con respecto a la edad de presentación, la incidencia más alta se ha descrito entre la segunda y cuarta década de la vida, con una mediana de presentación ligeramente más alta para CU.

En cuanto al sexo, hay un ligero predominio del sexo femenino para la EC, lo que sugiere que los factores hormonales pueden desempeñar algún papel en la expresión de la enfermedad. Por el contrario, hay un ligero predominio masculino en el caso de la CU.

Según Chaparro M y cols., la incidencia de EII estimada en España (casos/100.000 personas-año) es de 16 casos de EII, siendo 7,5 para EC, 8 para CU y 0,5 para EII-U. Con una mediana de edad de 43 años (rango intercuartílico = 31 - 56 años) y un 53% de hombres (10).

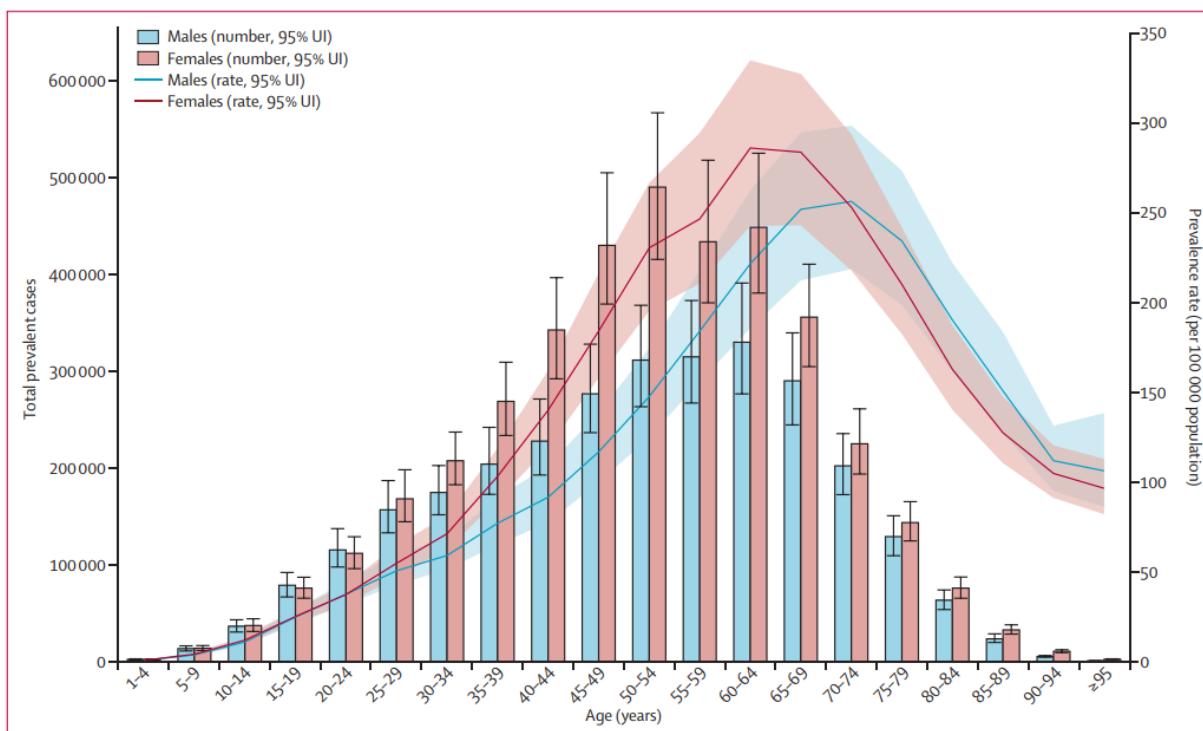


Figura 2: Patrones de edad por sexo en 2017 del total de casos prevalentes y tasa de prevalencia específica por edad de EII a nivel mundial.

Imagen GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease y cols (7). Permiso: Creative Commons CC-BY

La probabilidad de encontrar anticuerpos anti-infliximab (ATI) cuando el fármaco es indetectable en una muestra es variable. Según los estudios publicados se han informado probabilidades entre el 50 y el 70% (11, 12).

La asociación de ATI con niveles mínimos de IFX y la respuesta a la terapia con IFX no está establecida con claridad (13). Una de las causas es la falta de estandarización de los métodos de determinación. La presencia del fármaco en la muestra puede afectar a la determinación mediante ELISA. Con esta técnica los ATI son indetectables mientras exista fármaco en la muestra.

1.1.2 Mecanismos implicados en la etiopatogenia de la EII

Aunque se desconoce la causa exacta de la enfermedad, se sabe que en su etiopatogenia intervienen varios factores como los estilos de vida, factores ambientales, el sistema inmunológico, y los factores genéticos.

1.1.2.1 Estilos de vida

- Fumar: Se ha relacionado el hábito de fumar con la incidencia de la EII. Un metaanálisis demostró que fumar aumentaba dos veces el riesgo de EC (14). Posteriormente Higuchi y cols. demostraron que, después de dejar de fumar, el riesgo de padecer EC todavía aumentaba dentro de 2-5 años y que se mantenía durante casi 20 años (15).

No se han identificado razones convincentes para la influencia divergente del tabaquismo en la CU y la EC, pero se han identificado varios mecanismos que explican que la nicotina y/o los subproductos del tabaco pueden afectar directamente a la respuesta inmunitaria de la mucosa, el tono del músculo liso, la permeabilidad intestinal y la microvasculatura (16).

- Actividad física: se ha asociado con una disminución del riesgo de la EC, pero no con la CU (17, 18). En dos estudios prospectivos realizados a mujeres observaron que la actividad física estaba asociada a un menor riesgo de EC pero no de CU y que esta reducción relativa del riesgo se tradujo en un cambio en la tasa de incidencia de 11 casos a 7 casos por 100.0000 personas/año (17).
- Alimentación: se ha escrito que también influye en la EII. Un aumento de la ingesta de grasas animales y ácidos grasos poliinsaturados está correlacionado con un aumento de la incidencia de CU y EC (19). Sin embargo, una alta ingesta de fibra se ha asociado con una disminución de EC pero no de CU (20).
- Alteraciones del sueño: pueden afectar a la función inmunológica y al proceso de inflamación. La alteración de la calidad del sueño se ha asociado con un mayor riesgo de brotes de la enfermedad (21).
- Alteraciones psicológicas: una revisión sistemática (22) con 158.371 pacientes con EII indican que la tasa de prevalencia de la ansiedad es de un 20% y para la depresión de un 15%.

1.1.2.2 Factores ambientales

- Anticonceptivos: un metaanálisis realizado en 2008 demostró una asociación positiva entre el uso de anticonceptivos orales y el aumento de riesgo de desarrollo de EII, tanto de CU como de EC (23). Se piensa que los estrógenos actúan como potenciadores del sistema inmunológico, en particular en lo que respecta a la inmunidad humoral y la proliferación de macrófagos, mientras que la progesterona actúa como inmunosupresor (24, 25).
- Apendicectomía: varios estudios demostraron una reducción significativa del riesgo de desarrollar CU después de una apendicectomía, especialmente cuando se realiza en edades jóvenes, pero su relación es menos clara para la EC (26). La apendicetomía puede actuar como un reservorio de bacterias entéricas y puede desempeñar un papel fisiológico en la que regulan la respuesta inmunológica a la microflora del huésped.

- Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): ciertos medicamentos como los AINEs y la exposición a antibióticos en la infancia se han asociado con un aumento de riesgo de EII (27, 28). Los AINEs pueden causar daño a la mucosa intestinal y aumentar la permeabilidad intestinal al inhibir la ciclooxigenasa (29, 30), lo cual reduce la producción de prostaglandinas que en pacientes con EII pueden regular la función inmunológica, especialmente a través de la inducción de interleucina (IL)-10, una de las citoquinas antiinflamatorias y la inhibición del Factor de Necrosis Tumoral (TNF).
- Otros factores: la lactancia materna, la exposición infantil a los patógenos entéricos y a mascotas se han descrito como protectores de la EII (31-33), aunque su asociación es controvertida.

1.1.2.3 Sistema inmunológico

La mucosa intestinal representa un sitio importante de entrada para la colonización por bacterias comensales y patógenos, por tanto, necesita un sistema inmune innato y adaptativo para defenderse frente a la invasión de microorganismos potencialmente patógenos.

La barrera intestinal es la primera línea de defensa y se encuentra en la propia luz intestinal. Recubriendo el epitelio intestinal tenemos un microclima consistente en una capa de moco, agua y glicocálix secretado fundamentalmente por las células caliciformes o células de Goblet con propiedades hidrófobas y tensoactivas, que previene la adhesión de las bacterias entéricas al epitelio intestinal, y que participan activamente en la entrega de antígenos desde la luz intestinal a las células en la lámina propia. Esta lámina contiene inmunoglobulina A secretora (IgAs) sintetizada por células plasmáticas de la lámina propia y productos antimicrobianos secretados por las células de Paneth (34).

Por otro lado, la defensa contra los microorganismos está mediada por las reacciones tempranas de la inmunidad innata y las respuestas tardías de la inmunidad adaptativa. Ambas están interrelacionadas, constituyendo de modo integrado una estrategia frente a los patógenos.

El sistema inmune innato está compuesto por células mieloides (neutrófilos, monocitos, células dendríticas (CD), y macrófagos), células asesinas naturales (NK) y células linfoides innatas. El sistema inmune adaptativo está compuesto principalmente por linfocitos B y T y está diseñado para responder a los antígenos extraños mostrados por las células presentadoras de antígenos (CPA), en asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

1.1.2.3.1 Disfunción epitelial

La barrera intestinal, compuesta por células epiteliales intestinales y células inmunes innatas, mantiene el equilibrio entre el contenido luminal y la mucosa a través de diferentes

mecanismos: células enteroabsorptivas, células caliciformes, células neuroendocrinas, células de Paneth y células M.

En la EC se han descrito varias vías inmunológicas que están disreguladas. La disrupción de la zona de tampón situada entre el contenido luminal y el propio epitelio, por emulsionantes o por mutaciones del gen MUC2 (mucina secretora derivada de células caliciformes) promueven la traslocación bacteriana y se han relacionado con la aparición de EC.

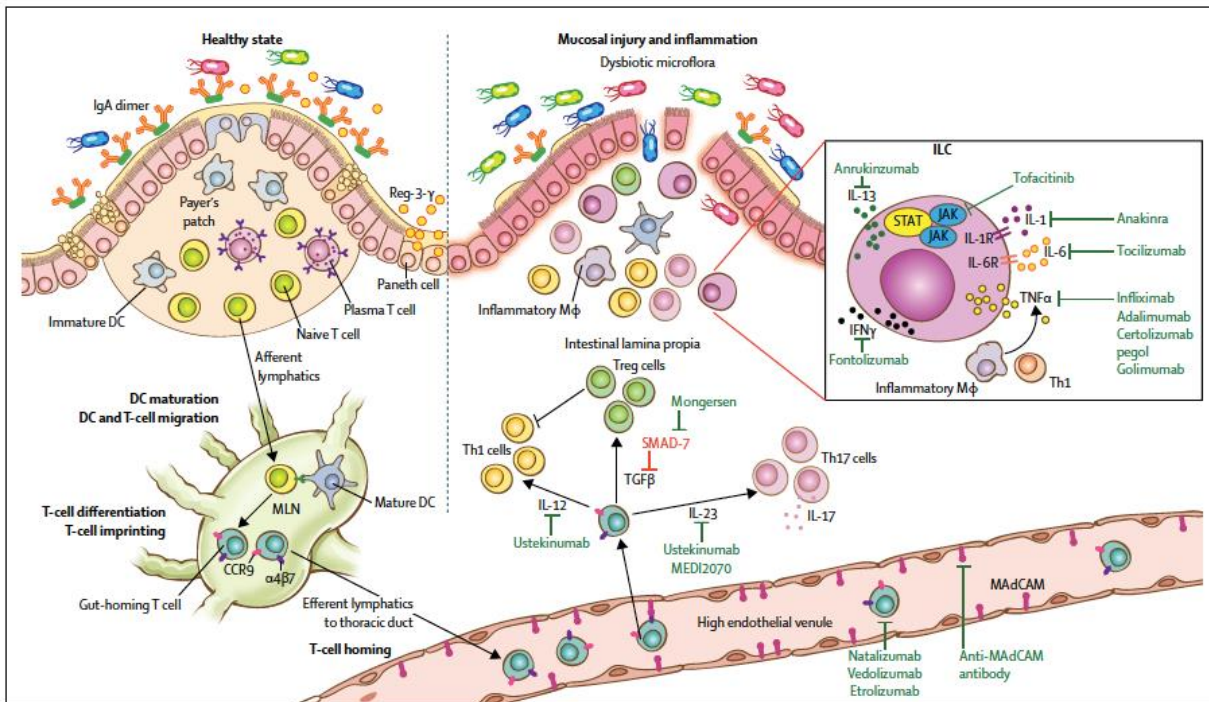


Figura 3: Sistema inmune intestinal en la EC
 Imagen de Torres y cols (35). The Lancet. Copyright © 2017.

Por otro lado, la autofagia y el estrés del retículo endoplásmico puede afectar negativamente a la función de las células epiteliales intestinales. Los defectos en genes relacionados con la autofagia (ATG16L1, IRGM), con el reconocimiento intracelular de patógenos (NOD2) y con el estrés del retículo endoplásmico (XBP1, ORMDL3) son de crucial importancia para el normal funcionamiento de las células de Paneth y se han asociado con un aumento del riesgo de padecer EC (36, 37).

Aunque a menudo se describe la patogenia de la CU junto con la de la EC, existen diferencias importantes, como se puede ver en las Figuras 1 y 2.

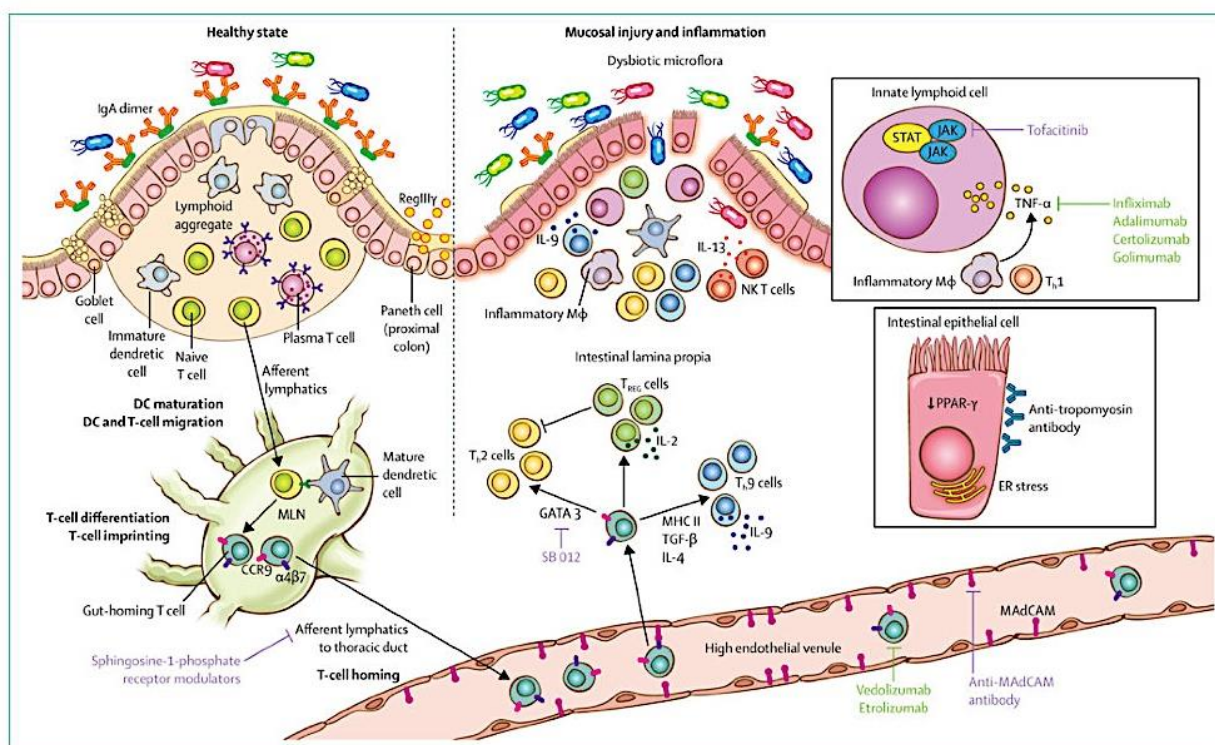


Figura 4: Sistema inmune intestinal en la CU

Imagen de Ungaro y cols (38). The Lancet. Copyright © 2017

Las células epiteliales del colon (colonocitos) y los defectos de la barrera mucosa y epitelial están fuertemente implicados en la patogénesis de la CU. La expresión de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- γ), un regulador negativo de la inflamación dependiente de NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas), está reducida en los colonocitos de pacientes con CU (39). También se han reportado defectos asociados a colonocitos dentro de XBP1 en la CU.

Además, se han descrito alteraciones en los péptidos trébol (trefoil factor family, TFF), una familia de proteínas derivadas de células caliciformes que se producen en respuesta a la lesión de la mucosa y contribuyen a la integridad de la barrera mucosa, en pacientes con CU (40).

Un estudio de asociación de genoma completo (GWAS) encuentra una asociación con 3 locis susceptibles (HNF4A, CDH1, LAMB1) relacionados con la integridad de la barrera epitelial intestinal que pueden contribuir a la patogénesis de la CU (41), y en el estudio de Heller y cols identifican una proteína inmunorreguladora producida principalmente por las células Th2 activadas, la interleucina IL-13, que tiene capacidad para deteriorar la función de la barrera intestinal al afectar la apoptosis epitelial, las uniones estrechas y la velocidad de restitución (42).

En modelos murinos, se ha observado que la alteración del gen RELM- β (proteína específica de células caliciformes) reduce la gravedad de la colitis y que la supresión génica de MUC2 produce colitis espontánea.

1.1.2.3.2 Respuesta inmunitaria

La respuesta inmune innata es la responsable de la primera línea de defensa ante patógenos, responde rápidamente a los estímulos y no confiere inmunidad duradera, además ayuda a iniciar la respuesta inmune adaptativa para obtener como resultado una inmunidad altamente específica y duradera mediada por células B y T, que cuando se activan generan respuestas efectoras mediante citoquinas (respuesta celular) y anticuerpos (respuesta humoral). Las respuestas inmunitarias y sus principales diferencias en función del tipo de enfermedad se explican a continuación.

- Inmunidad innata

La inmunidad innata, a través de un conjunto de receptores en diversos tipos celulares, mantiene la capacidad de generar una respuesta inflamatoria frente a los patógenos o si el microambiente no presenta alteración significativa de generar una respuesta de inmunotolerancia. Las células de la inmunidad innata tienen receptores que pertenecen a varias familias y reconocen secuencias de la pared bacteriana que proporcionan una respuesta inflamatoria rápida. La proteína NOD reconoce el muramil dipéptido de peptidoglicanos bacterianos y con esto se activan NF- κ B y MAPK produciendo citoquinas. Las mutaciones en el gen NOD2 provocarían una hiperproducción de citoquinas proinflamatorias. También en condiciones inflamatorias, algunas proteínas de la familia TLR, (*Receptores Toll Like* TLR2 y TLR4), tanto en EC como en CU, están hiperexpresadas en las células epiteliales del intestino y secretan citoquinas proinflamatorias. Ambas familias proteínicas se conocen como receptores de reconocimiento de patrones, debido a que reconocen estructuras conservadas de los microorganismos. La activación de estos receptores pone en marcha la actividad fagocítica por parte de los macrófagos, así como la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas por las células epiteliales.

Las CD expresan todos los TLR y cuando son estimuladas sufren un cambio morfofuncional, convirtiéndose en CPA con capacidad para modular la respuesta inmune adaptativa.

Recientemente, se ha descrito una población celular denominada células linfoides innatas (ILC), que se caracterizan por mantener la integridad de la función de barrera. Responden a señales microbianas produciendo citoquinas (IL-22, IL-17, IFN- γ , TNF- α), similares a las que producen las células Th. Pueden dividirse en tres grupos en función de la expresión de los factores de transcripción y las citoquinas, la ILC-1, especialmente en la lámina propia, está aumentada cerca del 10-40% en la EC, ocurre lo mismo con la ILC-2 en la CU. La ILC-3 es la principal responsable de la homeostasis de la mucosa gastrointestinal a través de la moderada generación de IL-22, IL-17 y GM-CSF en estado fisiológico. Sin embargo, tanto en CU como en EC están aumentadas debido a una desregulación en ILC-3, lo que contribuye a la progresión y al agravamiento de la EII (43).

- Inmunidad adquirida

Las CD intestinales actúan como puente entre los sistemas inmune innato y adaptativo (44) y son responsables de determinar si ocurre la tolerancia o la activación inmune de tipo Th1 o Th2.

El infiltrado inflamatorio intestinal en la EC contiene células de tipo Th1 y Th17, dirigidas por la exposición a IL-12, IL-18 o IL-23, TGF β y la producción de IL-2 e IFN- γ , los cuales activan a los macrófagos y favorecen la liberación de IL-1, IL-6 y el TNF- α . En la EC existe un desequilibrio entre las células efectoras y las células T reguladoras (células Treg), predominando las células T efectoras (Th1 y Th17). TGF β es fundamental para el desarrollo de Th17 y de Treg. El posible papel de los linfocitos B en la patogenia de la EC no está muy claro. Los anticuerpos antimicrobianos como los anti-*Saccharomyces cerevisiae* anti I2 o antiporina C de la membrana externa suelen estar aumentados en la EC. Otras alteraciones del sistema de las células B en pacientes con EC, son el incremento de células plasmáticas en la *lámina propia* y el cambio conformacional de formas dimericas de IgA a IgG y formas monoméricas de IgA.

En contraste, la CU tiene un perfil de citoquinas tipo Th2 caracterizado por la producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 después de la activación de las células T -NK e ILC2. La IL-13 juega un papel importante en la patogénesis de la CU debido a su función citotóxica frente a células epiteliales y la disfunción de barrera. Además, ejerce una retroalimentación positiva sobre las células T-NK, aumentando así el daño tisular. También se ha observado que la pérdida de función de la IL-10 o de su receptor está relacionada con casos de CU graves y que la IL-9 producida por las células Th 9 inhibe la proliferación y reparación celular.

Por otro lado, se han reconocido recientemente citoquinas adicionales implicadas en la patogénesis de la EII, la IL-17, IL-12 e IL-23.

La IL-17 se produce predominantemente por un subgrupo de células T, pero también por monocitos y macrófagos. La IL-17 es una citoquina proinflamatoria potente, activa las vías del NF κ B y MAPK e induce la síntesis de citoquinas proinflamatorias tales como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α , incrementa la expresión en la superficie de moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) e induce la producción elevada de óxido nítrico.

IL-12 e IL-23 son dos citoquinas proinflamatorias heterodiméricas estructuradas de manera similar que comparten una subunidad p40 común y que actúan a través de un receptor β 1 común. Se cree que las IL-12 e IL-23 activan subgrupos específicos de células T para producir respuestas de tipo Th1, donde la IL-23 influye en la producción de IL-17 e IL-6, demostrando así su importancia en la iniciación y prolongación de la inflamación intestinal crónica de EII (45).

Después de la liberación de citoquinas potentes, tales como TNF- α o IL-1 β y la activación de las vías de NF κ B, ocurre un reclutamiento de células inflamatorias a la mucosa intestinal, a través de la regulación incrementada de las moléculas de adhesión, tales como la molécula de adhesión celular de la mucosa-1 (MAdCAM-1) y la molécula de adhesión de célula vascular-1 (VCAM-1).

1.1.2.4 Factores genéticos

Estudios poblacionales han demostrado que el factor genético influye en la patogenia de la enfermedad. En los últimos años se han identificado un gran número de variantes genéticas coincidiendo con la aparición de los estudios GWAS.

Aproximadamente el 70% de los genes son compartidos entre la EC y CU, poniendo así de relieve una importante superposición genética entre ambas enfermedades (46, 47). A estos hallazgos hay que añadir los resultados de variantes genéticas raras que se han identificado en estudios con pacientes con antecedentes familiares de EII como, por ejemplo, el inhibidor ligado al cromosoma X de la proteína de apoptosis “XIAP”, un regulador de la función de NOD2 que está disminuida o ausente en pacientes con EII, o mutaciones en la región del gen del receptor de la interleucina 10 (IL-10R) que involucran respuestas hiperinflamatorias (48-51).

El primer estudio GWAS en EII exploró 72.738 SNPs identificando la asociación del gen TNFSF15 con la EC en población japonesa y en cortes europeas (52). Posteriormente, Duerr y colegas (49) identifican en ascendencia europea otra variante de riesgo, el gen receptor de interleucina 23 (IL-23R), hallazgo que confirmaron estudios independientes tanto la asociación de IL23R con EC como en CU.

El análisis de los genes y loci genéticos identificados en la EII indica que varias vías juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis, como la función de la barrera epitelial, inmunidad innata, regulación inmunológica, migración celular, autofagia, la inmunidad adaptativa, y las vías metabólicas asociadas con la homeostasis celular (53).

Se han identificado varios “loci” de susceptibilidad a la EII, llamados IBD 1-9 “inflammatory bowel disease”, algunos de los cuales son específicos de CU o EC mientras que otros son comunes a ambas patologías. Las regiones de ligamiento IBD1, IBD3 e IBD5 son las que han generado señales más fuertes.

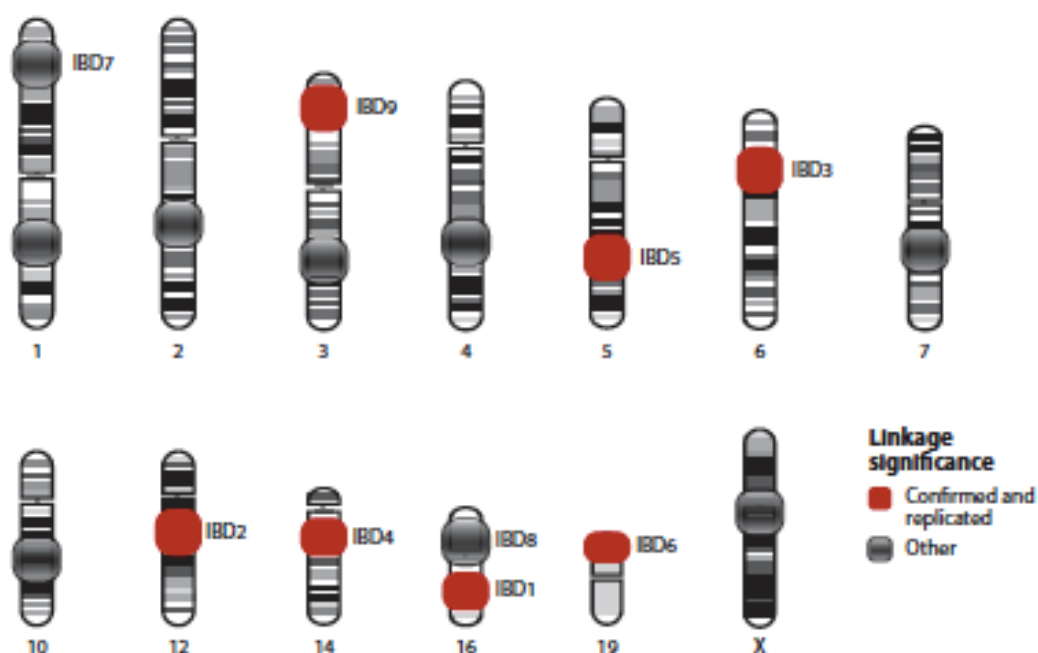


Figura 5: Regiones ligadas a la EII

Imagen de Van Limbergen J y cols (54). En rojo aparecen las asociaciones confirmadas y replicadas.

1.1.2.5 Microflora intestinal

Hay una serie de estudios que apoyan el papel que juega la microflora intestinal en el desarrollo de la EII. La disbiosis microbiana como resultado de la disminución de la diversidad del microbioma cada vez está alcanzando una mayor relevancia en pacientes con EII. Se han propuesto varios microorganismos como posible implicados en la patogénesis de la EII, como las cepas de *Escherichia coli* invasivas adheridas a la mucosa intestinal, que sobreviven y se replican en los macrófagos produciendo una alta cantidad de TNF- α (55). También se ha encontrado que el número de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta, como *Faecalibacterium prausnitzii*, disminuye en los pacientes con EII, lo que afecta a la diferenciación y expansión de los Tregs, así como, al crecimiento de las células epiteliales. Bacterias como el *Desulfovibrio*, también aumenta en la EII, lo que da lugar a la producción de sulfato de hidrógeno que daña la barrera intestinal y permite la activación de la inflamación de la mucosa (45).

En resumen, los cambios en el microbiota más llamativos en la EII son una disminución de *Bacteroidetes* y *Firmicutes* y un aumento de la *Gammaproteobacteria* y *Actinobacterias*.

1.1.3 Manifestaciones clínicas

La presentación clínica de la EC es heterogénea y depende de la localización de la enfermedad, la severidad de la inflamación y el comportamiento de la enfermedad. En la Figura 3 se representan los distintos comportamientos de la enfermedad: inflamatorio, estenosante y penetrante o fistulizante, con los síntomas más comunes en cada uno de ellos.

El escenario más común es el de un paciente joven que presenta dolor abdominal en el cuadrante inferior derecho, diarrea crónica y pérdida de peso. En pacientes con afectación colónica, los principales síntomas suelen ser sangrado rectal o diarrea sanguinolenta. La presencia de fiebre alta puede indicar una sospecha de complicación séptica, que puede ser debido a un absceso intraabdominal o perianal. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan enfermedad perianal (lesiones cutáneas, lesiones del canal anal y fístulas con o sin abscesos) al diagnóstico, y hasta en un 50% de los pacientes manifestaciones extraintestinales en la piel, articulaciones u ojos. Algunas de estas manifestaciones como el eritema nodoso y la artritis pauciarticular tipo I, están asociados con actividad intestinal activa, mientras que artropatías axiales o colangitis esclerosante primaria son independientes de la actividad de la enfermedad (56).

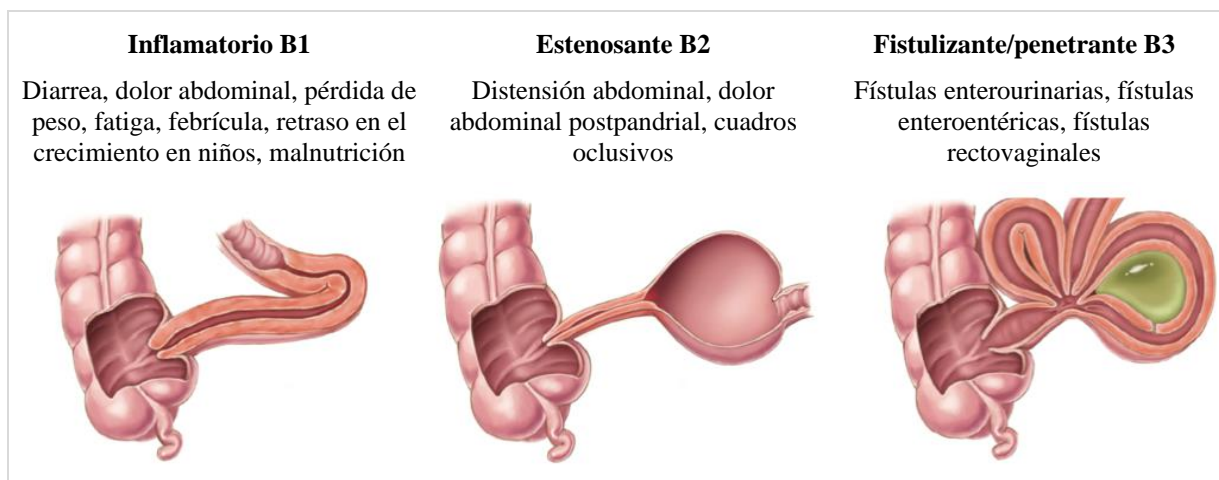


Figura 6: Formas de comportamiento de la EC y sus síntomas

Imagen adaptada de Torres y cols (35). The Lancet. Copyright © 2017

En la CU hasta un 15% de los pacientes debutan con enfermedad grave y los síntomas pueden incluir fatiga, incontinencia, aumento de la frecuencia de las deposiciones, secreción de moco, defecaciones nocturnas y molestias abdominales (calambres). En los casos de enfermedad grave también suele estar presente la fiebre y la pérdida de peso.

Al igual que en la EC, los síntomas pueden variar según la extensión de la enfermedad (Figura 4). Hasta un 10% de los pacientes con proctitis o colitis del lado izquierdo pueden sufrir

estreñimiento paradójico. El examen físico puede revelar signos de anemia, sensibilidad abdominal y sangre en el tacto rectal. La distensión abdominal y el timpanismo pueden indicar dilatación del colon, lo que requiere una evaluación radiológica inmediata para descartar megacolon. Los pacientes con colitis ulcerosa pueden tener fisuras anales o marcas cutáneas debido a la irritación causada por la diarrea, pero la presencia de fístulas anales o perianales debe hacer sospechar la EC (38, 57). Por otro lado, debe descartarse, tanto en el diagnóstico como en los brotes, la presencia de *Clostridium difficile* en heces, debido a que es un precipitante importante de los brotes y está asociado con un mayor riesgo de cirugía y mortalidad.

Las manifestaciones extraintestinales pueden ocurrir en aproximadamente un 30% de los pacientes con CU. La colangitis esclerosante primaria y el pioderma gangrenoso son más comunes (56). El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta de tres a cuatro veces en pacientes con EII, y es mayor cuando el paciente ingresa con un brote o está a tratamiento con corticosteroides, por tanto, debe emplearse profilaxis antitrombótica en los pacientes hospitalizados con CU y en aquellos con un alto índice de sospecha de tromboembolismo venoso.

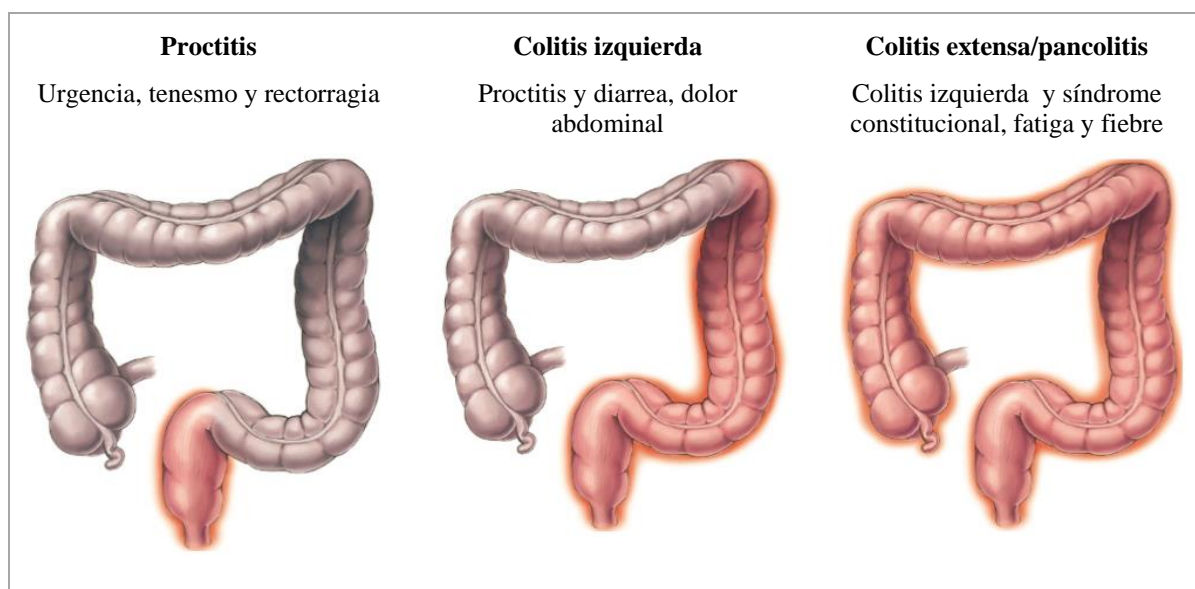


Figura 7: Extensión cólica de la CU

Imagen modificada de Ungaro R y cols (38). The Lancet. Copyright © 2017.

1.1.4 Diagnóstico

Los criterios tradicionales de Lennard-Jones (58) para diagnosticar EC y CU involucran 4 grupos de datos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos, confirmando el diagnóstico de EC o CU en base a la suma de criterios, definidos según su relevancia (Tablas Anexo 1).

Según Lennard-Jones, para el diagnóstico de la CU, se requieren, al menos, la presencia de dos criterios, siendo el anatomopatológico el definitivo, mientras que para la EC se requiere la presencia de una histología con granulomas en asociación con otro criterio. En ausencia de granulomas, con la suma de dos criterios se considera como probable la enfermedad, requiriéndose en ese caso tres criterios para definirla. A pesar de todo lo anterior, el diagnóstico no siempre es sencillo, presentándose casos de cambios de diagnóstico de CU a EC hasta en un 10% de los pacientes (59).

A continuación, se detalla el papel de las principales exploraciones y determinaciones analíticas:

1.1.4.1 Biomarcadores serológicos y fecales

Debe realizarse una determinación analítica que incluirá el hemograma (con especial interés a la anemia), bioquímica en sangre (que incluya determinación de electrolitos, pruebas de función hepática, función tiroidea, albúmina, proteínas totales, hierro, ferritina, transferrina) y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva y calprotectina). Los biomarcadores podrían tener un papel en casi todos los puntos del manejo de la enfermedad (60).

Además, es necesario realizar un cultivo en heces, la determinación de toxina de *Clostridium difficile* para descartar infecciones entéricas superpuestas, parásitos fecales y serologías como Mantoux o Quantiferon para valorar una posible inmunosupresión.

- **Calprotectina fecal:** es detectable en las heces, se correlaciona con el aumento de neutrófilos en el intestino. Puede ser útil para descartar la EII ya que los pacientes con baja calprotectina fecal tienen menos de un 1% de probabilidades de tener la enfermedad. Sin embargo, la calprotectina fecal no distingue entre las diversas causas de inflamación intestinal, por lo que no puede utilizarse como instrumento de diagnóstico definitivo en la CU.

Es estable al menos durante una semana a temperatura ambiente por su resistencia a la degradación por parte de las bacterias del colon y su cuantificación es posible mediante técnicas de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) con una muestra escasa de heces.

Los AINEs y los inhibidores de la bomba de protones (IBP) pueden interferir con su determinación, por tanto, se recomienda suspenderlos dos semanas antes de la prueba.

Aunque el punto de corte no está muy bien establecido, este biomarcador ha demostrado ser de utilidad en diversos escenarios (61) (Tabla 1):

- Diagnóstico: un punto de corte de 50 $\mu\text{g/g}$ tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 94% para distinguir la EII del síndrome de intestino irritable (62), aunque puntos de corte más altos (63, 64), de 100 $\mu\text{g/g}$, consiguieron sensibilidades

mayores (96%) y un valor predictivo negativo del 99%, similar al obtenido con 50 $\mu\text{g/g}$ (97%).

- Actividad de la enfermedad: varios metaanálisis han demostrado que la calprotectina se correlaciona con la actividad endoscópica en la CU, con una sensibilidad y especificidad entorno al 80 - 90% y del 70 - 80%, respectivamente, dependiendo del punto de corte empleado (65, 66). Además, se correlaciona la actividad histológica con el punto de corte de 40 $\mu\text{g/g}$, obteniéndose un área bajo la curva ROC de 0,75. En la EC también se ha correlacionado con la actividad endoscópica mediante diversos índices endoscópicos, además ha mostrado capacidad para discriminar la remisión frente a la actividad leve, moderada y grave (66-68).
- Remisión de la enfermedad: en la CU se suele aceptar como remisión endoscópica un subíndice endoscópico de Mayo 0 o 1. Con esta definición de remisión endoscópica el punto de corte más adecuado de calprotectina es de 250 $\mu\text{g/g}$. En la EC no está tan definido este valor, pero puntos de corte de 250 $\mu\text{g/g}$ se han asociado con una sensibilidad de 80% y una especificidad del 82% (69). El valor de calprotectina asociado a remisión endoscópica en la enfermedad exclusivamente ileal es menor que el asociado a enfermedad cólica o ileocólica. Puntos de corte de 150 $\mu\text{g/g}$ han alcanzado sensibilidades del 85% y una especificidad del 81%.
- Recurrencia posquirúrgica: en este contexto, debe tenerse en cuenta que los valores de calprotectina pueden persistir elevados en los primeros 3 meses tras la cirugía y que niveles superiores a 100 $\mu\text{g/g}$ establecen el punto de corte óptimo para la predecir la recurrencia endoscópica (Rutgeerts \geq i2) con una sensibilidad del 89% y un valor predictivo negativo del 91% (70, 71).
- Respuesta al tratamiento: este biomarcador ha resultado de utilidad durante la terapia de inducción. Niveles de calprotectina $<$ 100-150 $\mu\text{g/g}$ medidos antes de la inducción y a las 8-12 semanas, se asocian con buena respuesta al tratamiento (68, 72). No solo sirve para predecir la respuesta a corto plazo, sino que cada vez va ganando más importancia la hora de la toma de decisiones, en la intensificación o en el cambio de un tratamiento.
- Recidiva: en el metaanálisis de Mao y cols (73) unos niveles de calprotectina de 150 $\mu\text{g/g}$ predecían recurrencia con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 73%, y que la elevación se puede detectar entre los 3-6 meses antes de la recidiva. Por tanto, un seguimiento trimestral de este biomarcador nos permitirá ahorrar exploraciones al predecir la probabilidad de recidiva.

Tabla 1: Interpretación de la determinación de la calprotectina fecal en función de la situación clínica

Situación clínica	Punto de corte (µg/g)	Interpretación
Diagnóstico diferencial de clínica digestiva	50-100	Valores < 50-100 µg/g hacen muy improbable la presencia de inflamación intestinal y permitirían obviar colonoscopias diagnósticas
Predicción de actividad endoscópica en CU	250	Valores > 250 µg/g se asocian a actividad endoscópica evidente (subíndice endoscópico de Mayo > 1)
	150	Valores < 150 µg/g se asocian a ausencia de lesiones mucosas en la endoscopia (subíndice endoscópico de Mayo 0) y de lesiones histológicas agudas en las biopsias
Predicción de actividad endoscópica en EC	250	Valores > 250 µg/g se asocian a actividad endoscópica cólica o ileocólica
	150	Valores > 150 µg/g se asocian a actividad endoscópica de la enfermedad exclusivamente ileal
Predicción de la recurrencia posquirúrgica en EC	100	Valores < 100 µg/g hacen muy improbable la recurrencia endoscópica. Periodicidad recomendada: 4-6 meses
Respuesta al tratamiento de inducción	150	Valores < 150 µg/g tras la inducción (semana 8-12) hacen probable que se haya alcanzado la remisión endoscópica
Predicción de la recidiva	150	Valores repetidamente < 150 µg/g hacen improbable la recidiva en los 3 meses siguientes. Periodicidad recomendada: 3-6 meses

Datos obtenidos de Guardiola y cols (61). Permiso: Creative Commons CC-BY

- **Lactoferrina:** es una glicoproteína fijadora de hierro, que se localiza en los gránulos de los neutrófilos y posee propiedades antimicrobianas. Es resistente a la proteólisis en las heces y se puede determinar mediante técnica ELISA. La lactoferrina es altamente sensible de la EII activa endoscópicamente con un punto de corte óptimo de 7,25 µg/g.
- **Proteína C reactiva (PCR):** es un marcador de fase aguda que se produce exclusivamente en los hepatocitos y se libera bajo condiciones inflamatorias. Su concentración varía en función de la gravedad y extensión de la enfermedad entre 5 - 200 mg/l, teniendo una vida media de 19 h. Es inespecífica, es decir, su nivel en sangre se eleva ante cualquier proceso inflamatorio o infeccioso de cualquier órgano, sin discriminar localización o patología. Los niveles de PCR son mayores en la EC que en la CU. En el caso de EC activa, la PCR es más sensible y se cree que es debido a que en la EC la inflamación del intestino es más profunda y los niveles de IL-6 más elevados.

Los resultados del metaanálisis de Mosli y cols (66) muestran que una concentración sérica de PCR de ≥ 5 mg/l tiene una especificidad relativamente alta para la detección de la actividad endoscópica en pacientes con diagnóstico establecido de EII. Sin embargo, la sensibilidad es pobre y una prueba negativa no es fiable para excluir la presencia de una inflamación activa.

- **Velocidad de sedimentación glomerular (VSG):** velocidad a la cual los eritrocitos migran a través del plasma en una hora, por tanto, la presencia de anemia afectará a sus

valores. Varios factores influyen en la VSG, incluidos la edad, el sexo, la anemia, las discrasias sanguíneas y el embarazo (74). También se ha descrito que el hábito tabáquico o algunos fármacos pueden elevar la VSG. Estas limitaciones descritas hacen que este biomarcador sea inespecífico y que su determinación no sea relevante para el diagnóstico de la enfermedad, presentando una sensibilidad y especificidad bajas.

La VSG, la albúmina y la PCR están relacionadas con una enfermedad más agresiva o procesos inflamatorios subyacentes a lesiones estenosantes, lo que produce un mayor aclaramiento del fármaco (75-77).

- Los **anticuerpos** anti-Saccharomyces cerevisiae (**ASCA**) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (**ANCA**) son los marcadores serológicos que aparecen en los pacientes con EII frente a diferentes antígenos. Los ANCA tienen una baja sensibilidad (17,2%) para el diagnóstico de EII, sin embargo, la sensibilidad y especificidad es mayor (52 y 91%, respectivamente) discriminando la CU de la EC.

Los ASCA tienen una alta especificidad para la EC y una sensibilidad para el diagnóstico de EC entre el 41 - 78%. Estudios recientes han demostrado que la combinación de ANCA y ASCA demuestra valores diagnósticos favorables y que proporcionan una especificidad del 90% tanto para la CU como para la EC (78).

1.1.4.2 Estudio de extensión

El parámetro usado convencionalmente para definir la extensión de la inflamación es el endoscópico, como se señala en la publicación original de la clasificación de Montreal. (Tabla 2)

Tabla 2: Clasificación de Montreal para la EII

Colitis ulcerosa	
Extensión	
E1: Proctitis ulcerosa	Compromiso limitado al recto (extensión proximal de la inflamación distal a la unión rectosigmoidea)
E2: CU izquierda (CU distal)	Compromiso limitado a la porción de colon distal al ángulo esplénico
E3: CU extensa (pancolitis)	El compromiso se extiende en forma proximal al ángulo esplénico, incluye pancolitis
Gravedad	
S0: CU en remisión clínica	Asintomática.
S1: CU leve	≤ 4 dep / día con o sin sangre, no síntomas sistémicos (fiebre, taquicardia, anemia), marcadores inflamatorios normales
S2: CU moderada	> 4 dep / día, con signos leves sistémicos.
S3: CU severa	≥ 6 dep / día, pulso ≥ 90 por minuto, temperatura ≥ 37.5 °C, Hb < 10,5 g%, VSG ≥ 30 mm/1ra hora

Enfermedad de Cronh	
Edad al diagnóstico	
A1	Menor de 16 años
A2	Entre 17 y 40 años
A3	Más de 40 años
Localización	
L1	Ileal
L2	Colónica
L3	Ileocolónica
L4	Enfermedad del tracto gastrointestinal superior (se puede agregar a las demás localizaciones)
Comportamiento	
B1	No estenosante, no penetrante
B2	Estenosante
B3	Penetrante
P	Afectación perianal (se puede agregar a los demás comportamientos)

Elaboración propia.

1.1.4.3 Confirmación histológica

Es importante distinguir entre las dos formas de la EII en la fase de toma de biopsias, en donde la subclasificación de la enfermedad debe basarse en la combinación de hallazgos histológicos y clínicos y no exclusivamente en cambios macroscópicos.

Las características microscópicas generalmente consideradas para el diagnóstico de EC son la inflamación crónica focal (discontinua), la distorsión críptica focal (discontinua) y los granulomas epiteloideos (no relacionadas con la lesión de las criptas). Sin embargo, las características microscópicas más comunes en la CU son la distorsión y atrofia críptica (disminución de mucina), erosiones superficiales e infiltración del epitelio superficial (criptitis) con neutrófilos (79, 80).

Las características histológicas que ayudan a discriminar entre CU y EC se describen en la Tabla 3.

Tabla 3: Características histológicas para el diagnóstico inicial y clasificación de la EII

	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Arquitectura	<ul style="list-style-type: none"> • Arquitectura preservada • Cambios en la cripta no difusos 	<ul style="list-style-type: none"> • Distorsión marcada de la arquitectura criptica (distorsión y atrofia criptica) • Disminución severa generalizada de la densidad de la cripta. • Superficie irregular o francamente vellosa.
Inflamación	<ul style="list-style-type: none"> • Granulomas no-criptolíticos • Inflamación crónica no difusa/focal 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento grosero difuso de células de la lámina propia transmucoso (máximo en el tercio inferior). • Plasmocitosis basal difusa.
Otros cambios	<ul style="list-style-type: none"> • Inflamación ileal 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la intensidad de las alteraciones hacia el colon distal. • Depleción severa de mucina. • Metaplasia de células de Paneth distal al ángulo hepático

Elaboración propia

La Sociedad Europea de Patología y la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) han publicado una guía consenso histopatológica de la EII, pero no se dispone de un único sistema estándar para determinar el grado histológico. Se dispone de numerosos métodos de clasificación, sobre todo para la CU. Bryant y cols publican una revisión sistemática con más de 22 scores histológicos diferentes para la EII (81).

Los más utilizados para CU son el Score de Riley y el índice de Geboes y recientemente se publicaron dos nuevos scores histopatológicos validados, el de Robarts y el de Nancy. Este último muestra una buena correlación con el índice de Geboes (82, 83). Para la EC se diseñaron pocos scores, siendo probablemente el de la actividad de la enfermedad histológica global colónica e ileal junto con el de Geboes los más utilizados, aunque no están completamente validados.

1.1.4.4 Actividad clínico-endoscópica

La exploración endoscópica nos permite diferenciar entre los tipos de EII y determinar la extensión y gravedad de la enfermedad (82) y los índices clínicos para estandarizar la actividad de la enfermedad.

1.1.4.4.1 Índices de actividad

El **Índice de actividad de la EC (CAI)**, por sus siglas en inglés Crohn's Disease Activity Index) es el más utilizado en estudios clínicos para la evaluación de la actividad de esta enfermedad (84). El cálculo del CAI consiste en ocho componentes clínicos (algunos de los cuales involucran síntomas y signos relacionados con la enfermedad que se registran diariamente durante 7 días consecutivos), todos ellos sumados, después del ajuste de algunos de ellos por un factor de ponderación. (Tabla 4)

Se considera enfermedad activa a la presencia de un valor de CDAI igual o mayor a 150, estratificándose de la siguiente manera: EC con actividad de leve a moderada de 150 a 220, actividad de moderada a grave de 221 a 450 y enfermedad con actividad de grave a fulminante con un valor mayor a 450.

La dificultad de los cálculos y la necesidad de recoger tantos datos durante un periodo largo de tiempo dificultan su uso en la práctica clínica habitual.

Tabla 4: índice de actividad de la EC

CROHN'S DISEASE ACTIVITY INDEX (CDAI)	
Variable clínica o de laboratorio	Factor de ponderación
Número de deposiciones líquidas o blandas cada día durante siete días	x 2
Dolor abdominal (score de severidad de 0-3) cada día durante siete días	x 5
Bienestar general, evaluado subjetivamente de 0 (bueno) a 4 (pésimo) cada día durante siete días	x 7
Presencia de complicaciones. Se consigna un punto por cada grupo de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Presencia de dolor articular (artralgia) o artritis franca, iritis o uveítis • Presencia de eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa • Fisura, fístula o absceso anal • Otras fístulas • Fiebre durante la semana previa 	x 20
Ingesta de loperamida u opiáceos por diarrea	x 30
Presencia de masa abdominal (0 para ninguna, 2 para dudosa, 5 para definida)	x 10
Hematocrito < 47 en hombres y < 42 en mujeres	x 6
Porcentaje de desvío del peso estándar	x 1

Elaboración propia

Una alternativa más simple es el **Índice Harvey-Bradshaw (HBI)** (85), también denominado “Simplex Index” o “The Modified CDAI”, obtenido a partir del CDAI pero menos complejo, ya que sólo requiere datos del día previo a la consulta siendo más sencillo de implementar en la práctica diaria. Consta de 5 parámetros clínicos, y en general un score ≥ 5 se considera representativo de actividad clínica (equivalente a un CDAI ≥ 150), y se considera enfermedad de leve a moderada a un score de 5-7, de moderada a severa ≥ 8 y grave a un score ≥ 16 . El criterio para definir respuesta se corresponde con un descenso del HBI ≥ 3 . (Tabla 5)

Tabla 5: Índice de Harvey-Bradshaw de la EC

HARVEY-BRADSHAW INDEX (HBI)	
Estado general	0 = muy bueno; 1 = levemente por debajo del promedio; 2 = malo; 3 = muy malo; 4 = pésimo
Dolor abdominal	0 = ninguno; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = severo
Número de deposiciones líquidas por día	N
Masa abdominal	0 = ninguna; 1= dudosa; 2 = definida; 3 = dolorosa
Complicaciones	(1 punto cada una): artralgia, uveítis, eritema nodoso, aftas, pioderma gangrenoso, fisura anal, nueva fístula, absceso.

Elaboración propia

Además, hay varios sistemas que clasifican la severidad de la CU. El más utilizado es el **índice de Mayo** (Mayo Clinic Score)(86), que está compuesto de cuatro ítems (sangrado, frecuencia de las deposiciones, evaluación global del médico y aspecto endoscópico) categorizados de 0 a 3, que se suman para obtener un puntaje total que varía entre 0 y 12 (Tabla 6). Con frecuencia se utiliza el **índice de Mayo parcial** que no incluye el score endoscópico y se considera enfermedad leve una puntuación de 2 - 4, enfermedad moderada de 5 - 6, enfermedad severa de 7 - 9 puntos.

Tabla 6: Índice Mayo

MAYO SCORE		
Variable		Puntos
Frecuencia de las deposiciones	normal para este paciente	0
	1 a 2 evacuaciones por día más que lo normal para ese paciente	1
	3 a 4 evacuaciones por día más que lo normal para ese paciente	2
	≥ 5 deposiciones más que lo normal para ese paciente	3
Sangrado rectal	Negativo	0
	estrías de sangre en menos de la mitad de las deposiciones	1
	sangre franca en más de la mitad de las deposiciones	2
	principalmente sangre	3
Score endoscópico	mucosa normal	0
	eritema, red vascular disminuida, friabilidad leve, leve granularidad	1
	eritema marcado, friabilidad, pérdida del patrón	2
Evaluación global del médico	Normal	0
	Enfermedad Leve	1
	Enfermedad Moderada	2
	Enfermedad Severa	3

Elaboración propia

Se han descrito otros índices para valorar la actividad de la CU, como el índice de severidad de Truelove y Witts, el índice de actividad de Seo, el índice de Lichtiger, el índice de Ho, el índice de la Actividad Clínica de Rachmilewitz y el Índice de Powell-Tuck, pero todos ellos son menos utilizados en práctica clínica (82).

1.1.4.4.2 Índices endoscópicos de actividad

Se han desarrollado numerosos sistemas de puntuación endoscópica a lo largo de los años para guiar las decisiones de tratamiento en la práctica clínica.

Para la EC disponemos de tres scores endoscópicos, el índice endoscópico de severidad de la EC (*Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity*, CDEIS), el score endoscópico simple de EC (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease*, SES-CD), y la escala endoscópica de Rutgeerts para las recurrencias postoperatorias (87).

El **CDEIS** fue el primer método validado para catalogar la actividad de las lesiones endoscópicas, pero no es muy utilizado en práctica clínica por su complejidad. Se compone de subscores que categorizan: la presencia de úlceras en la superficie mucosa, la presencia de úlceras profundas, la extensión de la superficie involucrada por la enfermedad, la extensión de la superficie ulcerada y además la presencia de estenosis ulcerada y no ulcerada para cada segmento del colon. El rango es de 0 a 44 y un score < 3 indica remisión endoscópica completa, aunque también se ha considerado remisión a un score < 6. Un score ≥ 3 indica enfermedad endoscópica activa y una disminución > 5 se considera respuesta.

El **SES-CD**, es más simple y comprende cuatro variables: tamaño de las úlceras, extensión de la superficie ulcerada, extensión de la superficie afectada y estenosis, cuantificando cada variable de 0 a 3 en cada uno de los cinco segmentos del intestino, y se considera remisión a una puntuación de 0 - 2. Ambos índices tienen buena reproductibilidad, pero infraestiman la actividad cuando tenemos afectación del íleon.

El **índice de Rutgeerts** se utiliza al realizar una íleo-colonoscopia 6 a 12 meses post-resección quirúrgica y en el seguimiento posterior. La recurrencia endoscópica se define a partir de 2 puntos, siendo grave o significativa si la puntuación es de 3 ó 4 (88).

En cuanto al número de índices para la CU es mucho más amplio, aunque el más utilizado por su sencillez es el **subíndice endoscópico de Mayo o DAI** (*Disease Activity Index*) (86), consiste en una escala de 4 puntos, que define 4 grados de actividad de la enfermedad endoscópica: enfermedad inactiva (grado 0), leve (grado 1), moderada (grado 2) y enfermedad grave (grado 3). Estos grados se basan en hallazgos endoscópicos como sangrado, ulceración, erosiones, pérdida del patrón vascular, eritema y friabilidad.

Recientemente se han publicado dos índices validados, el índice de severidad endoscópica de CU (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*, UCEIS) y el índice colonoscópico de severidad (*Ulcerative Colitis Colonoscopic Index of Severity*, UCCIS).

UCEIS comprende tres rasgos descriptivos, cada uno con niveles de severidad que en total suman 11 puntos: el patrón vascular, con 3 niveles, el sangrado, con 4 niveles y las erosiones y úlceras con 4 niveles. Este índice representó el 88% de la varianza entre los observadores en la evaluación general de la actividad endoscópica en una cohorte de prueba y el 86% en la

cohorte de validación. Está mínimamente afectado por la información clínica y se correlaciona bien con los síntomas reportados por el paciente en cuanto a la frecuencia de las heces y/o sangrado rectal (89). Remisión endoscópica se define como un UCEIS de 0, y la respuesta como una disminución del UCEIS ≥ 2 puntos.

En cuanto a **UCCIS**, este índice se compone de cuatro descriptores diferentes (granularidad, patrón vascular, ulceración y friabilidad hemorrágica), los cuales se suman a partir de los cinco segmentos explorados (recto y sigmoide, colon descendente, transversal y ascendente), y la evaluación global de la severidad endoscópica (GAES) o la evaluación segmentaria de la severidad endoscópica (SAES). GAES también se evaluó en una escala visual análoga (VAS) de 10 cm (0 para normal y 10 para extremadamente grave). Tiene una buena correlación inter-observador pero es muy complejo para utilizar en práctica habitual (90).

1.1.4.5 Pruebas de imagen

El planteamiento diagnóstico actual de la enfermedad contempla la necesidad de hacer una exploración inicial con colonoscopia dado que permite hacer una exploración intestinal global. Lo habitual es combinar técnicas endoscópicas con una prueba de imagen seccional como la ecografía, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética nuclear (RMN).

1.1.4.5.1 Técnicas endoscópicas

La ECCO publicó en el año 2013 unas guías de revisión de las indicaciones y aplicación de las diferentes técnicas endoscópicas (91).

1.1.4.5.1.1 Ileocolonoscopia

La ileocolonoscopia con la toma de biopsias representa la más importante y potente herramienta en el diagnóstico de la EII y debe realizarse antes de instaurar ningún tratamiento para la enfermedad. La toma de biopsias debe ser de al menos 2 biopsias de 6 sitios alrededor del colon y recto (íleon terminal, ascendente, transversal, descendente, sigmoide y recto), y debe reflejar un espectro de la inflamación.

En la CU los cambios endoscópicos comienzan en la zona adyacente al margen anal y se extiende proximalmente de forma continua, confluyente y concéntrica. En el brote leve se observa eritema y edema de la mucosa con desaparición del patrón vascular, punteado erosivo fino difuso y friabilidad. En los casos con afectación endoscópica grave se aprecian úlceras profundas que pueden incluso hacerse transmurales, con bordes irregulares o geográficos, pudiendo mostrar en casos muy evolucionados aspecto endoscópico similar a las úlceras de la EC.

La característica más evidente de la EC son las lesiones parcheadas intercaladas con áreas de mucosa libres de enfermedad. Las úlceras tienden a ser longitudinales, y a menudo sobre un

patrón de mucosa en empedrado y pueden observarse estenosis y fístulas. La afectación transmural de las lesiones condiciona una disminución del calibre de la luz por engrosamiento de la pared. La afectación segmentaria y la distribución parcheada de las lesiones son características típicas de la EC. Las biopsias deben tomarse de los bordes ulcerosos o de las lesiones aftoides.

1.1.4.5.1.2 Endoscopia digestiva alta

La endoscopia digestiva alta se realiza de forma rutinaria en la evaluación de la EII pediátrica y adolescente para clasificar con precisión la enfermedad.

No hay recomendaciones específicas para la edad adulta, sin embargo, los pacientes con EC que presenten dispepsia, dolor abdominal y vómitos se beneficiarían de esta técnica, al igual que en algunos casos específicos de la EC como inflamación del tracto gastrointestinal superior.

1.1.4.5.1.3 Cápsula endoscópica

Es una de las pruebas más sensibles para detectar lesiones mucosas en el intestino delgado en pacientes con EC no estenosante, aunque su especificidad es escasa. Su mayor limitación es la imposibilidad de tomar biopsias y de evaluar correctamente las lesiones transmurales. No es una técnica de primera línea en el diagnóstico y seguimiento de la EC pero la Sociedad Europea gastrointestinal endoscópica (ESGE) la posiciona tras la colonoscopia en el diagnóstico inicial de la EC, siempre que no existan síntomas obstructivos o estenosis conocidas, por su mayor rendimiento respecto a otras técnicas de imagen como la RMN.

1.1.4.5.1.4 Enteroscopia

En la práctica clínica, la exploración de intestino delgado con enteroscopia de balón queda reservada a situaciones muy específicas: toma de biopsias de las zonas afectadas o realización de terapia endoscópica (tratamiento estenosis, extracción capsula endoscópica retenida).

1.1.4.5.2 Técnicas radiológicas y de imagen seccional

El diagnóstico por imagen complementa a la exploración inicial en algunos pacientes con EC para llegar al diagnóstico, debido a que a veces estos pacientes presentan afectación transmural con mucosa normal o la zona afectada no es alcanzada con la colonoscopia (92).

1.1.4.5.2.1 Ecografía abdominal

Permite la visualización de la pared intestinal y las estructuras mesentéricas adyacentes. Es una técnica de bajo coste y segura. El uso de doppler color y contrastes ecográficos permiten evaluar la actividad inflamatoria y valorar la vascularización.

1.1.4.5.2.2 Resonancia magnética

La RM se está convirtiendo en la exploración “de primera línea” para estudiar a los pacientes con EC localizada en el intestino delgado, al tratarse de una técnica que no emplea radiaciones ionizantes, bien tolerada y reproducible. Esta técnica está indicada para estudiar la extensión y la localización de los trayectos fistulosos perianales y pélvicos.

La entero-RM es una exploración bien tolerada, rápida y de fácil interpretación, que permite, además, valorar tanto las asas intestinales como las estructuras perientéricas en un mismo acto.

1.1.4.5.2.3 Tomografía computarizada

La TC es un método que utiliza radiaciones ionizantes y que permite visualizar, no solamente la luz de la mucosa y las paredes intestinales, sino también la grasa visceral, los ganglios linfáticos intraabdominales y la vasculatura mesentérica que irriga al intestino. Esta técnica es apropiada para el diagnóstico, evaluación de respuesta y para la detección de complicaciones (abscesos, obstrucción intestinal...). Esta técnica tiene el inconveniente que no detecta úlceras sutiles de la mucosa, estando entonces limitada para la sospecha de enfermedad leve. La entero-TC es una técnica usada en la evaluación de la actividad y extensión de la EII con alta sensibilidad y especificidad para detectar recidivas posquirúrgicas o monitorizar la respuesta. Permite identificar estenosis, fístulas, abscesos o masas inflamatorias. Su principal limitación son las elevadas dosis de radiación ionizante empleadas.

1.1.4.5.2.4 Tomografía por emisión de positrones

La enterografía por RMN y la TC se correlacionan muy bien con la inflamación activa y la monitorización de la respuesta, pero el uso de PET tras la administración de 18-fluorodesoxiglucosa o el PET-TC pueden ser útiles para detectar la inflamación, ya que proporcionan una localización del lugar de captación valorando mejor la extensión.

1.1.5 Tratamiento

Los objetivos terapéuticos en la EII han cambiado desde el tratamiento de los síntomas hacia la curación de las mucosas, con el objetivo de modificar la historia natural de la enfermedad y preservar la funcionalidad intestinal. El concepto de remisión profunda, que incluye la remisión sintomática y la endoscópica, surgió hace una década cuando varios estudios

mostraron claramente la importancia de mirar más allá de los síntomas y lograr y mantener la cicatrización endoscópica.

La remisión histológica se reconoce como un objetivo terapéutico principal y un criterio de valoración, ya que las alteraciones histológicas a menudo se encuentran en presencia de mucosa macroscópicamente normal observada en la endoscopia. La evidencia indica que la remisión histológica es un objetivo distinto de la curación endoscópica y se asocia con menores riesgos de hospitalizaciones, colectomía y cáncer colorrectal que la curación endoscópica.

Una reciente actualización sobre la iniciativa Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE-II) (93) de la Organización Internacional para el Estudio de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IOIBD), se centra en la identificación de objetivos terapéuticos claves en la EII y en el desarrollo de estrategias de tratamiento personalizadas para mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de estos pacientes.

Los autores del artículo describen cómo los objetivos terapéuticos han evolucionado desde su inicio en 2015 y cómo se están implementando actualmente las estrategias "Treat-to-Target" en la atención médica de la EII. La estrategia "Treat-to-Target" es una estrategia de tratamiento en la que se establecen diferentes objetivos terapéuticos y plazos temporales para conseguirlos.

El estudio cita varios objetivos terapéuticos clave para estas estrategias: la respuesta y remisión clínica, cicatrización endoscópica, y normalización de la proteína C reactiva/velocidad de sedimentación globular y calprotectina.

STRIDE-II confirma que los objetivos de tratamiento alcanzables a largo plazo más importantes para pacientes con EII son la remisión clínica, la curación endoscópica, la restauración de la calidad de vida, la ausencia de discapacidad y, en el caso de los niños, su crecimiento normal. El alivio sintomático se ha determinado como un objetivo inmediato, reconociendo que los pacientes lo califican como el objetivo preferencial. Con la evidencia clínica acumulada, los biomarcadores séricos y fecales, se respaldan como objetivos de tratamiento viables a medio plazo, lo que significa que, en ocasiones, el tratamiento podría revisarse únicamente en función de estas pruebas, para facilitar la atención en el entorno clínico.

Este estudio reconoce que, la cicatrización transmural en la enfermedad de Crohn y la cicatrización histológica en la colitis ulcerosa no son objetivos formales, pero deben evaluarse como medidas de la profundidad de la remisión.

La importancia de estos objetivos terapéuticos radica en que, al centrarse en ellos, se puede mejorar la atención médica de la EII y los resultados clínicos y de calidad de vida de los pacientes. Además, el uso de estrategias Treat-to-Target, en las que se establecen objetivos terapéuticos claros y se ajusta el tratamiento en función del progreso del paciente hacia esos

objetivos, puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la necesidad de cirugía y hospitalización. (Figura 8)

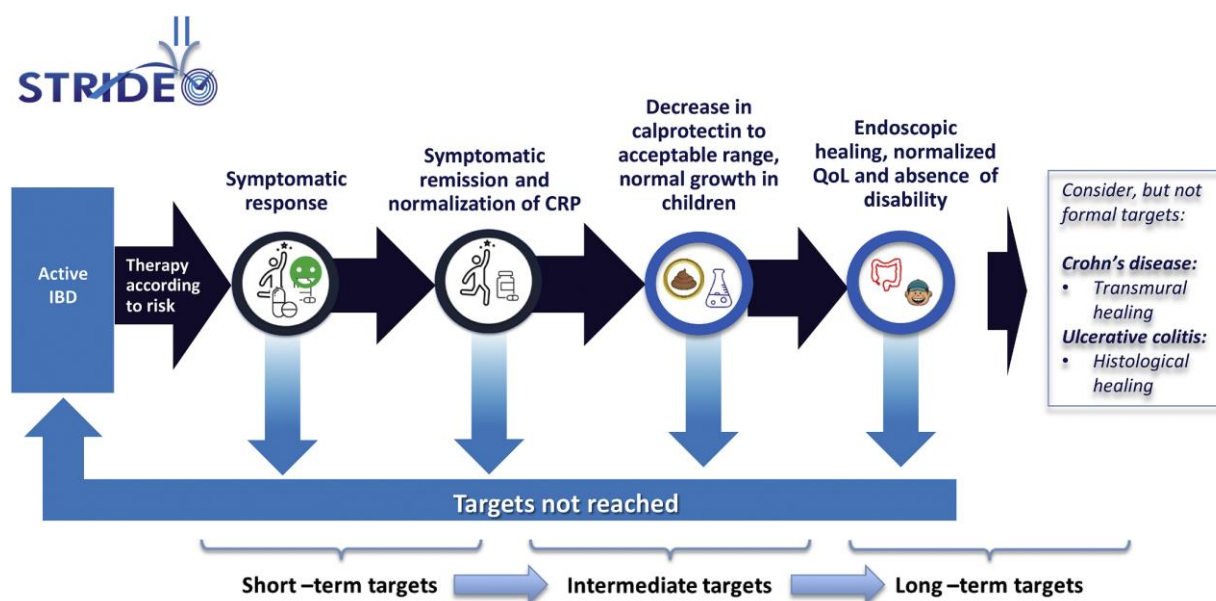


Figura 8: Objetivos terapéuticos para EII según STRIDE-II.

Copyright © 2021 AGA Institute. Published by Elsevier Inc.

La indicación del tratamiento viene determinada por el grado de actividad y la extensión de la enfermedad, aunque hay otros factores que también se tienen en cuenta como la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, las comorbilidades y la adherencia terapéutica del paciente. A continuación, se describen las diferentes opciones farmacoterapéuticas disponibles tanto para inducir la remisión de un brote como para prevenir y/o disminuir el riesgo de recidiva.

1.1.5.1 Tratamientos clásicos

1.1.5.1.1 Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos son fármacos que contienen en su estructura química la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, mesalazina), que inhibe la producción de citocinas y mediadores inflamatorios. Están disponibles en diferentes formulaciones para ser utilizados por vía oral, en forma de comprimidos o gránulos, o por vía rectal, en enemas, espumas o supositorios. El primer compuesto utilizado en la EII fue la sulfasalazina. Este fármaco, originalmente propuesto para el tratamiento de la artritis reumatoide, se compone de dos fracciones unidas por un enlace tipo azo (enlace diazoico), la fracción sulfapiridina (responsable de los efectos adversos) y la molécula del 5-ASA, requiriendo las enzimas azo-

reductasas de las bacterias colónicas, para desdoblarse en los mencionados componentes entre el íleon terminal y el colon.

La fracción 5-ASA es el compuesto químicamente activo, se absorbe sólo un 25%, permaneciendo el resto del fármaco en la luz del colon donde ejerce su acción terapéutica. Para que el 5-ASA actúe en un sitio determinado del intestino, se diseñaron diferentes formulaciones recubrimientos o formas de liberación. En la Tabla 7 se muestran las distintas presentaciones, su sistema de liberación y los segmentos del tracto gastrointestinal donde ejerce su acción.

El mecanismo de acción de los aminosalicilatos se basa en su efecto como agonista de PPAR- γ , que resulta en un incremento de la expresión de este factor de transcripción, el cual mantiene la integridad de la mucosa gastrointestinal, regulando la inflamación (94).

Tabla 7: Diferentes presentaciones de aminosalicilatos

Principio activo	Medicamento	Sistema de liberación/recubrimiento	Sitio de liberación
Mesalazina 5-ASA)			
	Asacol® - Comprimidos	Eudragit-S	Íleon-colon
	Claversal® - Comprimidos - Supositorio - Espuma	Eudragit-L	Yeyuno medio, ileon y colon Recto Recto-sigma
	Mezavant®	Copolímero de ácido metacrílico- metacrilato de metilo	Colon
	Pentasa® - Sobres de gránulos - Supositorio - Suspensión rectal	Microgránulos de etilcelulosa	Duodeno, yeyuno, ileon y colon Recto Recto-sigma-descendente
	Salofalk® - Sobres de gránulos - Supositorio - Suspensión rectal - Espuma	Eudragit-S con matriz granular	Ileon distal y colon Recto Recto-sigma-descendente Recto-sigma
Sulfasalazina			
	Salazopyrina® - Comprimidos	Recubrimiento gastroresistente	Colon

Elaboración propia

En cuanto al perfil de seguridad, la mesalazina es bien tolerada. Sus reacciones adversas más frecuentes aparecen sobre 15% de los pacientes y son diarrea, cefalea, náuseas y erupción en la piel.

Los efectos adversos más frecuentes de la sulfasalazina, que aparecen hasta en el 33% de los pacientes, se producen sobre el sistema nervioso central (cefalea y vértigos), a nivel digestivo (anorexia, náuseas, vómitos y dolor epigástrico) y hematológico (anemia por déficit de ácido fólico, agranulocitosis y neutropenia y trombocitopenia). También puede observarse infertilidad masculina por hipospermia.

1.1.5.1.1.1 Eficacia de los aminosalicilatos en la CU

Los salicilatos generalmente actúan en un período de 2 a 4 semanas, y los ensayos controlados con placebo en CU activa generalmente muestran tasas de respuesta clínica que van del 40% al 80%. Existe evidencia para utilizar los salicilatos orales en la inducción de la remisión del paciente con brote leve-moderado de CU y en el mantenimiento de la remisión (95).

Una reciente revisión Cochrane con 53 estudios (8.548 pacientes) evaluó la eficacia y la seguridad de las preparaciones de 5-ASA utilizadas para el tratamiento de la CU de leve a moderadamente activa (96). Se observó que, en 11 ensayos (2.387 pacientes) con un grado de evidencia alto, la mesalazina fue superior al placebo a la hora de inducir una remisión global o clínica completa (RR 0,86, IC95% 0,82 - 0,89; $p < 0,00001$) y en 8 estudios (526 pacientes) no se encontraron diferencias en la remisión inducida entre la mesalazina y la sulfasalazina, pero esta última fue peor tolerada (RR 0,48, IC95% 0,37 - 0,63).

La tasa de remisión con mesalazina es dependiente de la dosis ($p = 0,002$), siendo las dosis de 3 g/día las más eficaces para la remisión endoscópica. Adicionalmente, se observaron tasas de curación de la mucosa significativamente mayores con dosis altas a las seis semanas (80% para 4,8 g/día vs 68% para 2,4 g/día, $p = 0,012$), en un análisis combinado de ASCEND I y II (97). Posteriormente, en el estudio ASCEND III se observó una ventaja terapéutica para la dosis de 4,8 g/día entre pacientes previamente tratados con corticosteroides, mesalaminas orales, terapias rectales o múltiples medicamentos para la CU (98). Sin embargo, en dos estudios no observaron diferencias en la eficacia con la formulación con sistema de liberación multi-matriz (MMX) de mesalazina con dosis de 2,4 g/día frente a 4,8 g/día (99, 100). En cuanto a la utilización de una dosis única de mesalazina (> 3 g/día) frente a la administrada varias veces al día, resultaron ser igual de eficaces (101) favoreciendo, posiblemente, mayor adherencia al tratamiento en el caso de una dosis única diaria.

En relación con el mantenimiento de la remisión obtenida tras un brote leve a moderado, varias revisiones sistemáticas (102, 103) indican que tanto la sulfasalazina como la mesalazina son más eficaces que el placebo a la hora de evitar las recidivas en la CU, sin diferencias significativas entre ellas. La dosis mínima ideal de sulfasalazina para el mantenimiento es de 2 g/día y de 1,5 g/día para la mesalazina. No parece existir ninguna diferencia en eficacia o seguridad entre las diversas formulaciones de 5-ASA. Se recomienda la mesalazina tópica en el mantenimiento de la remisión del paciente tras un brote leve-moderado de CU izquierda no tratada con corticoides, utilizando una dosis mínima de 1 g, 2 - 3 veces por semana, aunque la aceptación por parte del paciente de esta vía de administración resulta incómoda a largo plazo.

1.1.5.1.1.2 Eficacia de los aminosalicilatos en la EC

Distintos metanálisis han demostrado un efecto preventivo discreto del uso de mesalazina en EC, siendo su recomendación de bajo grado en la inducción de la remisión (104). Lim y cols (105) analizaron 7 estudios controlados con placebo y mesalazina y 2 estudios para sulfasalazina frente a placebo en pacientes con EC activa. Globalmente, no encontraron un efecto significativo para la inducción de la remisión clínica (RR= 1,28; IC95%: 0,97 – 1,69). Resultados similares fueron obtenidos en una reciente revisión Cochrane (106) y ambos tratamientos fueron bien tolerados.

Un metaanálisis que incluyó tres estudios evaluando la inducción de la remisión durante 16 semanas con mesalazina de liberación controlada en dosis altas (4 g/día) indicó que su efecto fue superior al placebo, pero su significación clínica se considera marginal y controvertida (107).

En cuanto al mantenimiento de la remisión, la mesalazina reduce en forma significativa el riesgo de recurrencia sintomática (108). Posteriormente, otro metaanálisis de Cochrane (109) no encontró diferencias entre las preparaciones de 5-ASA frente al placebo en pacientes con EC a los 12 o 24 meses.

1.1.5.1.2 Corticoides

Los corticosteroides son agentes antiinflamatorios de elección frente a los brotes de actividad de moderada a grave tanto para EC como para CU por su rapidez de acción. No juegan ningún papel en el tratamiento de mantenimiento de la remisión.

Su efecto antiinflamatorio se basa en diversos mecanismos fisiopatológicos que producen la inhibición de la síntesis de numerosas citoquinas (IL-1, IL-2), aumentan la producción de moléculas antiinflamatorias (IL-10, lipocortina 1), inhiben la migración de los leucocitos al foco inflamatorio, suprimen el metabolismo del ácido araquidónico y estimulan la apoptosis de linfocitos dentro de la lámina propia del intestino.

En la mayoría de los casos se suele utilizar la prednisona oral para los brotes moderados, pero en hasta un 15% de los pacientes desarrollan un brote moderado-severo que requiere hospitalización y corticoides sistémicos (110, 111). La eficacia de los corticoides sistémicos para inducir la remisión se sitúa en torno al 50 - 80%, y su administración debe realizarse a dosis plenas (1 mg/kg/día, o en su defecto un mínimo de 40 - 60 mg/día de prednisona o equivalente). Una vez obtenida respuesta clínica, debe iniciarse una pauta de retirada.

Los efectos adversos de los corticoides se observan principalmente con dosis altas y con un uso prolongado. Los más comunes son acné, obesidad troncular, hirsutismo, estrías cutáneas, cara de luna llena, alteraciones del sueño y del humor. Con el uso prolongado de corticoides (> 12 semanas) suelen aparecer complicaciones como la osteoporosis, cataratas y necrosis

vascular. Se recomienda iniciar con suplementos de calcio (1 - 1,5 g/día) y vitamina D (800 UI/día) de forma concomitante.

1.1.5.1.2.1 Eficacia de los corticoides en la CU

Una revisión sistemática (112) con 32 estudios y 1.991 pacientes demostró la eficacia del uso de corticoides intravenosos (1 mg/kg/día) frente al brote grave de CU, disminuyendo la mortalidad y morbilidad, con una tasa de remisión entorno al 70%. Sin embargo, a pesar del uso de corticoides, alrededor de un 30% de los pacientes requirieron una colectomía.

Se observa un beneficio claro para los corticoides orales sistémicos en la inducción de la remisión en el brote leve-moderado en el estudio de Truelove y Witts, en el que investigan la eficacia clínica y endoscópica de la hidrocortisona 100 mg/día en la CU moderada frente a placebo (113).

Según la ECCO, el régimen recomendado de corticoesteroides orales para la enfermedad moderadamente activa es de 40 mg/día de prednisolona durante 1 semana, 30 mg/día durante 1 semana, luego 20 mg/día durante 1 mes, antes de disminuir a 5 mg/día/semana. En cuanto a la evidencia disponible para los corticoides de acción tópica, la budesonida MMX de acción prolongada, a dosis de 9 mg, demostró ser efectiva frente a placebo en la inducción de remisión en pacientes con CU activa, leve a moderada (114).

Los corticoides rectales demostraron ser más eficaces que el placebo en pacientes con CU activa izquierda. Sin embargo, una revisión sistemática comparó el uso de corticoides rectales (100- 356 mg de hidrocortisona) frente a mesalazina rectal (1 - 4 g), siendo estos últimos más eficaces a la hora de obtener la remisión clínica, endoscópica e histológica (115).

1.1.5.1.2.2 Eficacia de los corticoides en la EC

En una revisión sistemática Cochrane se compara budesonida, a dosis de 9 mg/día, frente a placebo, obteniendo mejor respuesta y remisión clínica a las 8 semanas para el brazo de la budesonida en la inducción de la remisión en pacientes con EC activa media-moderada limitada al íleon y/o colon ascendente (116).

Posteriormente, otra revisión (117) compara budesonida 9 mg/día frente a mesalazina a 4,5 g/día en pacientes con EC activa moderada de intestino delgado o grueso y evalúa la respuesta y la remisión clínica a las 8 semanas. La budesonida no fue superior a la mesalazina en remisión clínica (RR= 1,30; IC95%: 0,98 – 1,72) y sin embargo se observó mejor respuesta clínica en aquellos pacientes que recibían budesonida (RR= 1,22; IC95%: 1,03 – 1,45).

En pacientes con EC moderada-severa se recomienda el uso de corticosteroides sistémicos para la inducción de la remisión. Dos ensayos informaron sobre la eficacia de los corticosteroides sistémicos, prednisolona (0,5 - 0,75 mg/kg, máximo 60 mg/día) o metilprednisolona (48 mg/día) oral, frente a placebo (118).

1.1.5.1.3 Inmunomoduladores

Los inmunomoduladores son utilizados en la EII por su efecto sobre el sistema inmunitario. Se emplean principalmente en casos de corticorretractariedad, corticodependencia o en combinación con otras terapias. Se estima que alrededor de un 30 - 40% de los pacientes desarrollan corticodependencia y sobre un 10 - 30% corticorretractariedad. En ambos escenarios, los inmunomoduladores son recomendados en la inducción y mantenimiento de la remisión, evitando o posponiendo la cirugía en muchos pacientes.

1.1.5.1.3.1 Tiopurínicos: *azatioprina, mercaptopurina y tioguanina.*

Los fármacos tiopurínicos son antimetabolitos de purina, inhiben la síntesis de purinas de novo interfiriendo en la estructura del DNA y, por tanto, en la proliferación celular. Se metabolizan en diferentes momentos de su ruta metabólica por la enzima Tiopurin MetilTransferasa (TPMT) para dar metabolitos inactivos. Se han investigado tres fenotipos (119) que condicionan las dosis de tratamiento; actividad TPMT normal (dosis normales), actividad intermedia (50% de la dosis habitual) y actividad baja o ausente (se desaconseja su uso por alto riesgo de mielosupresión).

La azatioprina (AZA) es un profármaco de la 6-mercaptopurina (6-MP). La 6-MP es inactiva, pero actúa como un antagonista de la purina y requiere de la absorción celular y el anabolismo intracelular en nucleótidos de tioguanina (TGNs) para la inmunosupresión. Los TGNs y otros metabolitos (p. ej., ribonucleótidos de 6- metil-mercaptopurina) inhiben la síntesis de novo de la purina y la interconversión de los nucleótidos de purina. Los TGNs también se incorporan a los ácidos nucleicos y esto contribuye al efecto inmunosupresor del medicamento. Otros mecanismos potenciales de la AZA incluyen la inhibición de múltiples vías en la biosíntesis de ácidos nucleicos, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune (120) .

Sus efectos secundarios comprenden erupción cutánea leve, síntomas parecidos a los de la gripe, síntomas gastrointestinales, mielosupresión y hepatotoxicidad.

Los pacientes a tratamiento con AZA deben ser monitorizados tanto su perfil hepático como hematológico de forma estrecha durante las primeras 8 semanas, y posteriormente, controles que no superen los tres meses.

1.1.5.1.3.1.1 *Eficacia de las tiopurinas en la CU*

En el metaanálisis de Gisbert y cols (121) se compara la eficacia de AZA/6-MP frente a placebo y/o salicilatos en estudios no controlados y se observa una eficacia media del 65% para la inducción y del 76% para el mantenimiento, lo que señala una posible eficacia en esta indicación. Sin embargo, cuando se evaluaron cuatro estudios controlados con 89 pacientes tratados con tiopurinas en la inducción de remisión en pacientes con CU corticodependiente

no se detectó diferencia con los controles (73% vs 64%, respectivamente OR = 1,59; IC95%: 0,59 - 4,29).

Las tiopurinas no son fármacos que se puedan utilizar en la inducción de la respuesta cuando se presentan síntomas agudos debido a que necesitan un tiempo mínimo de administración de entre 1-2 meses para obtener eficacia. No se disponen de ensayos clínicos que analicen la utilidad de las tiopurinas en el mantenimiento de un brote grave controlado con infliximab (IFX). Sólo se dispone de series que evalúan si el tratamiento con AZA tras un brote grave resistente a corticoides controlado con ciclosporina podría disminuir la tasa de colectomías (122), aunque parece más recomendable una estrategia más agresiva con IFX ± tiopurinas (95).

En cuanto al tratamiento con inmunomoduladores tiopurínicos en el mantenimiento de la remisión del paciente tras brote leve-moderado de CU corticodependiente, disponemos de dos metaanálisis que demuestran la superioridad de AZA frente a placebo o mesalazina (121, 123). Además, el estudio de Ardizzone y cols (124) realizado en pacientes tratados con corticoides demuestra que la AZA es muy superior a la mesalazina a la hora de mantener la remisión en los primeros 6 meses tras el brote (OR= 4,78; IC95%: 1,57 - 14,5). Según la guía clínica GETECCU, en el tratamiento de mantenimiento del paciente tras un brote leve-moderado de CU corticodependiente, las dosis recomendadas para la AZA son de entre 2,5 mg/kg/día y 3,0 mg/kg/día en dosis única.

1.1.5.1.3.1.2 Eficacia de las tiopurinas en la EC

Debido al lento inicio de acción de las tiopurinas, no se recomiendan para la inducción de la remisión en pacientes con EC activa de moderada a grave. En el metaanálisis de Chande y cols (125) se determina la eficacia y seguridad de AZA y 6-MP en la inducción de la remisión en la EC activa y no se encuentran diferencias en las tasas de remisión clínica frente al placebo. Sólo se observa que las tiopurinas pueden ser modestamente más eficaces que el para mantener la remisión en los pacientes con EC quiescente (RR= 1,19; IC95%: 1,05 - 1,34). Dos estudios evaluaron si una introducción temprana de tiopurinas modifica el curso de la enfermedad, pero no encontraron diferencias frente a placebo (126, 127).

Con respecto al mantenimiento de la remisión, otra revisión sistemática (128) que incluyó siete estudios con AZA vs placebo reportó beneficio para AZA, pero un número importante de pacientes que recibieron AZA para el mantenimiento de la remisión suspendieron la medicación debido a intolerancia, en comparación con placebo (OR= 3,12; IC95%: 1,59 - 6,09). Un análisis combinado de dos estudios (166 pacientes) no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que mantuvieron la remisión entre el tratamiento con AZA (1,0 a 2,5 mg/kg/día) o 6-MP (1,0 mg/día) y el tratamiento con mesalazina (3 g/día) o sulfasalazina (0,5 g/15 kg). El 69% de los pacientes del grupo de AZA/6-MP mantuvo la remisión en comparación con el 67% de los pacientes de

mesalazina/sulfasalazina (RR= 1,09; IC95%: 0,88 a 1,34). En esta revisión, también se observó que la AZA (2,0 a 2,5 mg/kg/día) que era superior a la budesonida (6 a 9 mg/día) para el mantenimiento de la remisión al cabo de 1 año. El 76% de los pacientes con AZA mantuvieron la remisión en comparación con el 46% de los pacientes con budesonida (RR 1,65; IC95%: 1,13 a 2,42).

En el reciente metaanálisis de Boyapati y cols (129), se recomienda no discontinuar el tratamiento con tiopurinas en aquellos pacientes con EC quiescente en los que se ha observado remisión mientras recibían terapia con un inmunomodulador en monoterapia. Sin embargo, cuando la terapia era en combinación con un fármaco biológico, no se encontraron diferencias en el riesgo de recaída clínica al retirar la AZA.

Otro metaanálisis (130) evaluó si los pacientes con EC fistulizante o luminal que inician terapia anti-TNF- α después de fracasar a un tratamiento inmunomodulador deben seguir con este tratamiento de forma concomitante y, en general, el tratamiento combinado no fue más eficaz que la monoterapia para inducir una remisión a los 6 meses, mantener la respuesta o inducir un cierre parcial o completo de la fístula.

1.1.5.1.3.2 Metotrexato.

El metotrexato (MTX) es un análogo del ácido fólico, que actúa como inhibidor de la síntesis de purinas bloqueando la enzima dihidrofolato reductasa. Por tanto, el MTX también inhibirá otras reacciones celulares que dependen de la presencia de ácido folínico, como la síntesis de pirimidinas, la síntesis de poliaminas y la transmetilación de fosfolípidos.

La toxicidad precoz del MTX es principalmente gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis), y a largo plazo causa hepatotoxicidad y neumonitis. La toxicidad gastrointestinal y hepática se reduce con la administración de ácido fólico, ya sea 1 mg al día o 5 mg semanales, 1 o 2 días después de la dosis de metotrexato.

1.1.5.1.3.2.1 Eficacia del MTX en la CU

La evidencia disponible para recomendar el uso del MTX en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU corticodependiente es muy limitada. En la revisión de Chande y cols (131), se incluyeron dos estudios que comparaban MTX oral (12,5 mg/semana) vs placebo y MTX oral (15 mg/semana) vs 6-MP (1,5 mg/kg/día) y frente a 5-ASA (3 g/día). No hubo diferencias en las tasas de remisión clínica con respecto a 6-MP o 5-ASA.

A las 30 semanas, el 58% (7/12) de los pacientes con MTX lograron la remisión clínica y la retirada de los esteroides, en comparación con el 79% (11/14) de los pacientes con 6-MP (RR 0,74; IC95%: 0,43 a 1,29) y el 25% de los pacientes con 5-AZA (RR= 2,33; IC95%: 0,64 a 8,49).

En cuanto al mantenimiento de la remisión, son pocos los ensayos que comparan el uso de MTX en pacientes con CU con un brote leve-moderado corticodependiente o resistente. Se dispone de una revisión Cochrane (132) que incluye 3 estudios, uno que compara MTX 12,5 mg frente a placebo, en el que no se encuentran diferencias con un seguimiento de 9 meses, y dos ensayos que comparan MTX oral (15 mg/semana) con 6-MP (1,5 mg/kg/día) o el 5-ASA, (3 g/día) y otro con MTX (15 mg/semana) en combinación con la sulfasalazina (3 g/día) con la sulfasalazina, sin encontrar tampoco diferencias.

1.1.5.1.3.2.2 Eficacia del MTX en la EC

El MTX no está recomendado en monoterapia para la inducción de la remisión en pacientes con EC moderada a severa. Sin embargo, su uso está indicado en aquellos pacientes corticodependientes con EC activa moderada a grave cuando no se puedan utilizar otras opciones alternativas (133). Sólo hay un estudio (134) relevante controlado con placebo en el que fueron incluidos 141 pacientes dependientes de esteroides con EC activa, que fueron asignados al azar a recibir MTX intramuscular 25 mg/semana o placebo durante 16 semanas, con una dosis diaria concomitante de prednisolona 20 mg. Después de 16 semanas, los pacientes tratados con MTX pudieron suspender los esteroides y presentaron remisión clínica en comparación con el placebo (RR= 2,06; IC95%: 1,09-3,89).

Varios estudios pequeños compararon la eficacia de MTX y tiopurinas para la inducción de la remisión en EC. En ellos se usaron diferentes dosis y vías de administración (MTX oral 16 mg/semana, 12,5 mg/semana y MTX intravenoso a 25 mg/semana), pero ninguno demostró una diferencia significativa en la probabilidad de lograr la remisión (133).

La utilidad del MTX en el mantenimiento de la remisión está recomendada en pacientes con EC corticodependiente. Los datos del uso de MTX vía parenteral derivan de un ensayo doble ciego controlado por placebo en el que se compararon administraciones de 15 mg/ semanales intramusculares. En la semana 40, la proporción de pacientes que permanecieron en remisión fue mayor en el grupo de MTX que en el grupo de placebo (65% vs 39%; RR= 1,67; IC95%: 1,05-2,67). Menos del 50% de los pacientes en el brazo del MTX había recaído al final del estudio (135).

1.1.5.1.3.3 Calcineurínicos: ciclosporina y tacrólimus.

Se cree que el mecanismo de acción de los inhibidores de la calcineurina es el resultado de la inhibición de la traslocación nuclear del factor de transcripción del factor nuclear de células T activadas NFAT (Nuclear factor of activated T-cells), impidiendo así el inicio de la transcripción de la cascada de las citoquinas por las células T. Entre ellos destacan la ciclosporina (CyA) y el tacrólimus.

Inhiben la proliferación de los linfocitos T y la IL-2, se unen al complejo de proteínas citoplasmáticas denominadas ciclofilinas, inhibidores de la calcineurina, provocando la

inhibición de los genes para la IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α , interferón-gamma y el factor de crecimiento de los macrófagos. Por otra parte, también frenan la producción de citocinas mediante la inhibición la prolactina, que es inmunoactivadora (136).

La CyA es un péptido cíclico compuesto por 11 aminoácidos producido por el hongo *Tohyopocladium inflatum*, con efecto inmunomodulador, sin acción citotóxica. Sus efectos adversos se asocian al uso de la administración intravenosa (iv). Los más importantes son hipertensión, cefaleas, parestesias e hipertricosis. La toxicidad que produce es dependiente de la dosis como la nefrotoxicidad, neurotoxicidad, convulsiones e hipomagnesemia.

Los pacientes a tratamiento con CyA tienen más riesgo de desarrollar infecciones por patógenos oportunistas como el citomegalovirus y algunos autores recomiendan llevar a cabo la prevención de la neumonía por *Neumocistis jirovecii* con cotrimoxazol.

El tacrólimus es un macrólido aislado de una muestra con bacteria *Streptomyces tsukubaensis*. Se trata de un fármaco que requiere monitorización de sus concentraciones en sangre (al igual que CyA). Los efectos adversos más frecuentes son de neuro y nefrotoxicidad. La nefrotoxicidad puede presentarse de forma aguda por un mecanismo prerrenal, con alteración del filtrado glomerular, o bien en su forma crónica, con lesiones arteriolas y fibrosis intersticial. Los efectos neurológicos incluyen temblor, parestesias, cefaleas, depresión, confusión o insomnio. También se han descrito hipertensión arterial, complicaciones dermatológicas, hiperplasia gingival, cuadros gastrointestinales o intolerancia a la glucosa.

1.1.5.1.3.3.1 Eficacia de los calcineurínicos en la CU

La CyA es eficaz en la inducción de la remisión de la CU grave corticorresistente a una dosis de 2 mg/kg/día, administrada por vía intravenosa, aunque los estudios controlados son escasos. Hay dos revisiones sistemáticas disponibles. Una de ellas analiza dos ensayos controlados (50 pacientes), el primero comparando CyA frente a corticoides en pacientes no resistentes y el segundo frente a placebo tras el fracaso de los corticoides, observándose, en ambos que la CyA es más eficaz (137). En la otra revisión (153 pacientes), se comparan distintas dosis de CyA (4 mg/kg/día vs 2 mg/kg/día) y CyA sola vs CyA con corticoides. Se observó que la dosis de 2 mg/kg/día tiene una eficacia similar y menos efectos secundarios que la de 4 mg/kg/día, con tasas de respuesta al día 8 del 83% y 82%, respectivamente, sin diferencias en las tasas de colectomía.

El tacrólimus también parece eficaz en el brote grave de CU resistente a corticoides, pero la evidencia disponible es muy limitada, sólo hay diversas series observacionales y un único ensayo controlado que se aleatorizaba en tres grupos: placebo, tacrólimus a dosis bajas y tacrólimus a altas. Sólo a dosis altas (10-15 ng/mL) este fármaco fue superior frente a placebo (138).

En cuanto al tratamiento de mantenimiento, debido a la nefrotoxicidad causada por la CyA, su uso a largo plazo no parece recomendable. La mayoría de las series observacionales disponibles recomiendan el uso de CyA oral mantenida durante unos meses en asociación con AZA, para que esta última comience a hacer su efecto. Por otro lado, no está recomendado el uso de tacrólimus en mantenimiento para pacientes con CU grave que han obtenido remisión con este fármaco (95).

1.1.5.1.3.3.2 Eficacia de los calcineurínicos en la EC

No hay datos suficientes que avalen la utilización de fármacos calcineurínicos en la EC. Ello es debido a los pocos estudios disponibles, con series muy pequeñas, con duraciones de tratamiento y medicaciones concomitantes variables.

1.1.5.1.3.4. Otros tratamientos y medidas no farmacológicas

1.1.5.1.3.4.1 Anticoagulantes

No se ha encontrado ninguna evidencia en el uso de heparina a dosis anticoagulante para inducir la remisión de un brote grave de CU. La heparina no mejora la respuesta cuando se asocia con otros tratamientos, ni cuando se compara frente a placebo (139). Algunos autores recomiendan su uso a dosis antitrombóticas en los brotes graves por el alto riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos en esta situación clínica (95).

1.1.5.1.3.4.2 Antibióticos y probióticos

Los datos disponibles de los ensayos controlados aleatorizados son limitados y heterogéneos para recomendar el uso generalizado de antibióticos y probióticos en EII.

En los casos graves de CU con alto riesgo de perforación y en megacolon, los expertos recomiendan utilizar un tratamiento antibiótico dirigido a gérmenes gramnegativos y anaerobios. Su uso también puede ser efectivo en la pouchitis después de una colectomía. En la EC se recomienda para el tratamiento de las complicaciones infecciosas, en las fístulas perianales y en la reducción de la intensidad de la inflamación en la enfermedad luminal (95, 140). Los antibióticos más estudiados son ciprofloxacino, metronidazol y la rifaximina.

En cuanto al uso de los probióticos parece ser efectivo el VSL#3 en la pouchitis. El VSL#3 está compuesto por: Bacterias lácticas vivas y bifidobacterias (*Streptococcus thermophilus* BT01, *Bifidobacterium breve* BB02, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BL03, *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BI04, *Lactobacillus acidophilus* BA05, *Lactobacillus plantarum* BP06, *Lactobacillus paracasei* BP07, *Lactobacillus helveticus* BD08).

El resto de los datos parecen inconsistentes para respaldar su uso, debido a que la mayoría de los estudios tienen muchas limitaciones, incluida una gran variabilidad en la composición, viabilidad y dosificación de la preparación de probióticos, un pequeño tamaño muestral, así como factores de confusión como los medicamentos concomitantes y la dieta (141).

1.1.5.1.3.4.4 Nutrición

Es imprescindible la valoración nutricional, sobre todo en los casos de brotes severos. Sin embargo, no hay evidencia de un efecto primario sobre la actividad de la enfermedad la utilización de nutrición parenteral (95).

1.1.5.1.3.4.5 Cirugía

La cirugía es una alternativa para el tratamiento del paciente con brote grave de CU. En algunas circunstancias clínicas es la única alternativa, como en la perforación, la hemorragia masiva o el megacolon tóxico resistente (95). Se recomienda la cirugía para las fístulas acompañadas de abscesos o las fístulas internas acompañadas de malabsorción grave. También para perforación masiva, sangrado, cáncer, obstrucción intestinal resistente al tratamiento, abscesos y para la estenosis refractaria (140).

1.1.5.2 Tratamientos Biológicos

Las terapias biológicas se caracterizan por ser moléculas que ejercen una acción selectiva sobre un mecanismo patogénico concreto: a) bloqueo de citocinas proinflamatorias; b) bloqueo de la migración leucocitaria; c) activación de citocinas antiinflamatorias, y d) estimulación de los granulocitos.

Dentro de las terapias biológicas se encuentran los anticuerpos monoclonales (mAb). Estos anticuerpos son inmunoglobulinas derivadas de una línea celular monoclonal que tienen una especificidad definida. Sus actividades inmunológicas se basan en la unión a un ligando o antígeno específico y pueden depender de otras funciones efectoras (142).

Son cinco los anticuerpos monoclonales aprobados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el tratamiento de la EII: tres agentes anti-TNF- α , infliximab, adalimumab y golimumab; un agente dirigido frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$, el vedolizumab; y otro frente a IL-12/IL-23, el ustekinumab.

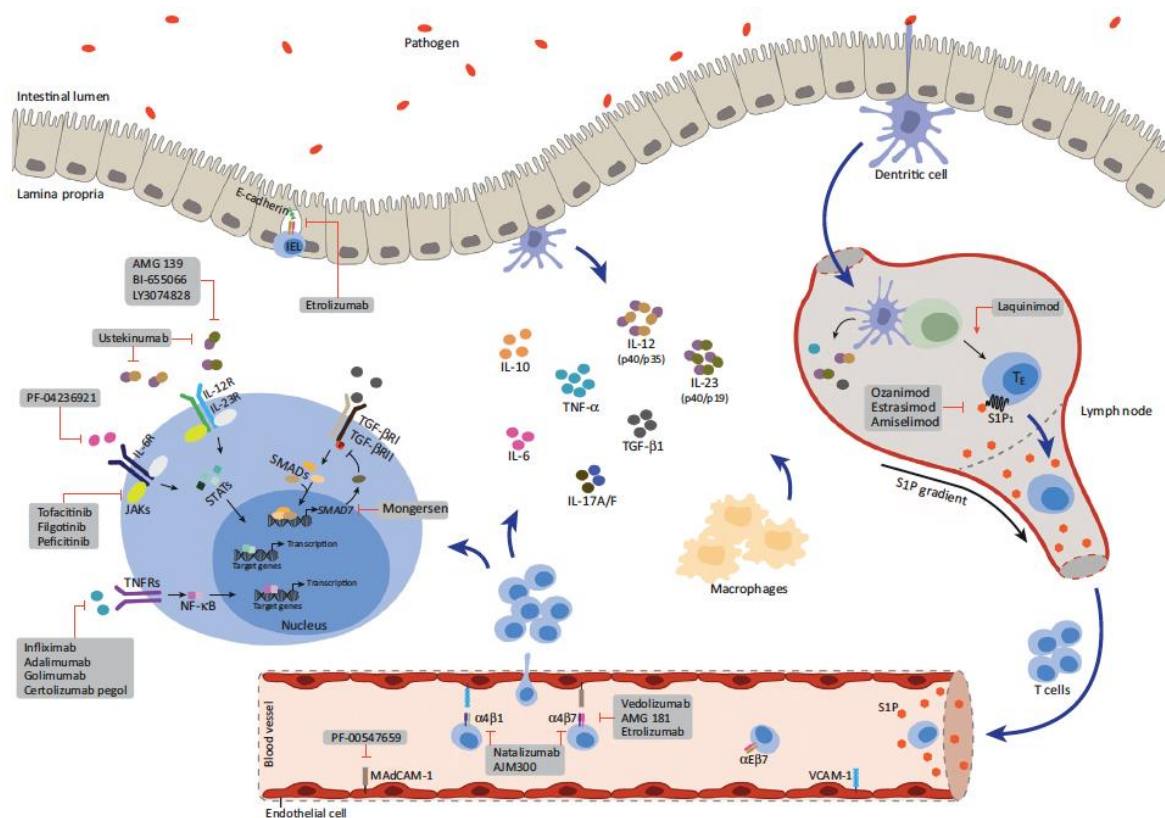


Figura 9: Nuevas terapias para la EII

Imagen de Coskun y cols (143). Trends in pharmacological Sciences. Copyright © 2016.

1.1.5.2.1 Anti-TNF- α

Los anti-TNF- α son anticuerpos monoclonales IgG1 contra el TNF. Se unen al TNF- α con gran afinidad y neutralizan la actividad biológica del TNF soluble y/o unido a la membrana. Ejercen toxicidad celular directa a través de la lisis mediada por el complemento y/o citotoxicidad dependiente de anticuerpos y, en general, inducen apoptosis. Su uso es relativamente seguro, siendo sus principales efectos adversos las infecciones oportunistas, el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas, las reacciones infusionales (fiebre, escalofríos, prurito y reacciones cardiopulmonares) y la inmunogenicidad.

Hay distintos anti-TNF- α comercializados cuya utilidad frente a la EII se describe a continuación:

1.1.5.2.1.1 Infliximab (IFX)

El IFX fue el primer fármaco anti-TNF- α que demostró su eficacia en la EC. Es un anticuerpo quimérico (humano 75% y murino 25%) monoclonal del tipo IgG1 dirigido contra el TNF- α soluble y el de las membranas celulares, que fija el complemento, favorece la citotoxicidad mediada por anticuerpos e induce la apoptosis de las células T.

1.1.5.2.1.1.1 Eficacia de IFX en CU

La primera evidencia científica sobre su eficacia la encontramos en los ensayos pivotaes ACT1 y ACT2 controlados con placebo en pacientes con CU activa moderada a severa, después de presentar refractariedad o intolerancia a uno o más de los tratamientos clásicos (144). En el estudio ACT1 estaban incluidos pacientes refractarios o intolerantes a esteroides, azatioprina o 6-MP. Se comparó IFX a 5 y 10 mg/kg frente a placebo a las semanas 0, 2 y 6, y luego cada 8 semanas durante un año. En la semana 8, logró respuesta clínica en un 69%, 61% y 37% de los pacientes, en la dosis de 5, 10 mg/kg, y grupo placebo respectivamente ($p < 0,001$). En la semana 30, las tasas de remisión fueron del 30% para IFX 5 mg/kg (13% placebo) y permanecieron sostenidas hasta la semana 54. El estudio ACT2 tiene un diseño parecido, salvo que también incluyó pacientes con refractariedad al 5-ASA como agente único y con un período de mantenimiento más corto (30 semanas). Las tasas de respuesta en la semana 8 fueron del 64%, 69% y 29% y la curación de mucosa fue del 60%, 61% y 31%, en la dosis de 5, 10 mg/kg, y grupo placebo respectivamente. Ambos estudios también evidenciaron el beneficio del IFX para el mantenimiento de la remisión.

Gisbert y cols. (145), en su revisión sistemática, evaluaron la eficacia de IFX (34 estudios) en CU moderada a severa, con una tasa de respuesta y remisión a corto plazo (68% y 40%) y a largo plazo (53% y 39%) respectivamente. Posteriormente, se publicó una revisión (4 ensayos) para evaluar el papel del uso de IFX en la CU refractaria a los esteroides (146), sugiriendo que es una alternativa de tratamiento eficaz. Esta revisión incluía un estudio para la CU severa refractaria a corticoides IV, que indicaba menores tasas de colectomía a los 3 meses: 29% para IFX vs 67% para corticoides.

En cuanto a la terapia combinada con AZA, en el estudio UC-SUCCESS se evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con IFX y AZA solos o en combinación para la CU. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir infusiones intravenosas de IFX 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y 14 más cápsulas de placebo orales diarias; AZA oral 2,5 mg/kg al día más infusiones de placebo; o terapia combinada con los 2 fármacos. Demostró en la semana 16, una mejor tasa de remisión libre de esteroides (22,1% IFX, 23,7% AZA y 39,7% la terapia combinada) y curación de la mucosa (54,6% IFX, 36,8% AZA y 62,8% para la combinación) (147).

Por otro lado, el estudio aleatorizado europeo CYSIF, comparó IFX con CyA en el brote grave de CU resistente a corticoides. En el día 7, tuvieron respuesta el 86% de los tratados con CyA y el 84% con IFX, no observándose diferencia significativa entre ambos, y las tasas de colectomía a los 98 días fue del 17% y 21%, respectivamente. Los autores concluyen que la CyA no fue más efectiva que el IFX (148).

Las guías (2, 149) recomiendan el uso de IFX en la inducción de la remisión del paciente con brote grave de CU, especialmente resistente a corticoides.

1.1.5.2.1.1.2 Eficacia de IFX en EC

Los ensayos pivotaes para evaluar la eficacia de IFX en EC luminal son el estudio ACCENT 1 y 2 (150) (151). En ellos, los pacientes recibieron una dosis única intravenosa de 5 mg/kg y evaluaron la respuesta en la semana 2. Después los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir 5 mg/kg o placebo en las semanas 2, 6 y luego cada 8 semanas, o bien 5 mg/kg en la semana 2 y 6 y después 10 mg/kg cada 8 semanas. En este estudio se observó que los grupos tratados con IFX 5 y 10 mg/kg cada 8 semanas, presentaron tasas significativamente más altas de remisión y respuesta en las semanas 30 y 54 en comparación con el grupo placebo.

Posteriormente, se comparó una estrategia de tratamiento de mantenimiento reglada en cuanto a sus intervalos fijos frente a una estrategia episódica en función de la necesidad. Se demostró que las tasas de eficacia y de respuesta fueron superiores para el tratamiento programado y a las 54 semanas se observó cicatrización de la mucosa en un 44% vs 18% de los pacientes. Respecto a la retirada de los corticoides, se observaron tasas del 44% y 47% para el tratamiento reglado con IFX 5 mg/kg y 10 mg/kg vs 29% para la estrategia episódica.

El estudio ACCENT 2 (151) evaluó la eficacia del IFX en la EC fistulizante y demostró que los pacientes que responden a la terapia de inducción con IFX tienen una mayor probabilidad de presentar una respuesta sostenida durante un período de 54 semanas si el tratamiento con IFX se continúa cada 8 semanas. En un análisis post hoc del estudio ACCENT 2 (152) se demostró que el IFX es más efectivo que el placebo, en el cierre a corto plazo de las fístulas rectovaginales y en la prolongación de su cierre mediante un tratamiento de mantenimiento.

En cuanto a la terapia combinada con IFX + AZA, el estudio SONIC (153) demostró que la terapia combinada fue superior a la monoterapia con IFX en remisión clínica y curación de mucosa.

1.1.5.2.1.2 Adalimumab

Adalimumab (ADL) es un anticuerpo monoclonal recombinante (100% humano) dirigido contra el TNF- α . Neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 en la superficie celular y atenuando sus efectos proinflamatorios.

1.1.5.2.1.2.1 Eficacia de ADL en CU

Los ensayos pivotaes (154, 155) para evaluar la eficacia del ADL en CU moderada a severa frente a placebo fueron el ULTRA 1 y 2. Mostraron que ADL 160 mg en la semana 0, 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg en las semanas 4 y 6, alcanzó una remisión quincenal en la semana 8 de un 19% vs a placebo (9%) en el ULTRA 1 y un 21% vs placebo 11% en el ULTRA 2, en pacientes naïve a terapia anti-TNF- α . Las tasas de remisión clínica en la semana 52 fueron del 22% vs 12% en el subgrupo naïve. En el estudio de extensión (ULTRA

3) casi 1/3 de los pacientes mantuvieron el tratamiento después de 4 años y un 25% permaneció en remisión clínica con ADL quincenal o semanal (156).

No hay evidencia disponible que sustente el uso de ADL como tratamiento de rescate de la CU severa refractaria a corticoides intravenosos.

1.1.5.2.1.2.2 Eficacia de ADL en EC

El estudio CLASIC I (157) en EC luminal moderada a severa sin tratamiento previo con IFX, mostró que la dosis óptima para la terapia de inducción fue de 160 mg seguido de 80 mg en la semana 2, con remisión (CDAI <150) lograda en el 36% de los pacientes frente al 12% con placebo. El estudio CLASIC II (158) es una extensión a 56 semanas para investigar la terapia de mantenimiento a largo plazo frente a placebo. Los pacientes fueron randomizados a recibir ADL 40 mg cada 2 semanas, ADL 40 mg semanal o placebo. Las tasas de remisión observadas fueron del 79%, 83% y 44% respectivamente y las de respuesta del 89%, 79%, y 56%. Además, el estudio CHARM (159) evaluó la eficacia y seguridad de ADL en el mantenimiento de la respuesta y la remisión en pacientes con EC moderada a severa. Los pacientes respondedores (58%) a una terapia de inducción abierta que a la semana 4 tuvieron una reducción de 70 puntos en CDAI se randomizaron de forma aleatoria para recibir ADL 40 mg cada 2 semanas, ADL 40 mg semanal o placebo hasta la semana 56 y se observaron tasas de remisión de 36%, 41% y 12% para el placebo.

Posteriormente se publicó el ensayo ADHERE, que es una extensión del estudio CHARM, que evaluó a largo plazo la terapia de mantenimiento con ADL en 476 pacientes. A los dos años las tasas de remisión fueron del 41,9%, 49,8%, vs 37,6% para ADL 40 mg cada 2 semanas, ADL 40 mg semanal o placebo, respectivamente. A la semana 52 la tasa de curación de la mucosa fue del 24% para ADL, frente al 0% de los pacientes tratados con placebo. Un total de 84.1% de pacientes que recibieron ADL en el estudio CHARM mantuvieron la remisión hasta el final del estudio ADHERE (160).

El ensayo EXTEND (161) también demostró que el ADL es eficaz para inducir y mantener la curación endoscópica de la mucosa a largo plazo. Los mejores resultados fueron obtenidos en aquellos pacientes que lograron una remisión profunda. El ensayo GAIN también demostró que el ADL es eficaz en pacientes con intolerancia o que perdieron la respuesta a IFX (162).

1.1.5.2.1.3 Certolizumab Pegol

El certolizumab pegol (CZP) está formado por un fragmento de anticuerpo Fab humanizado pegilado dirigido contra el TNF (95% humano). No contiene fracción constante (Fc), por lo tanto, no activa el complemento ni inicia la citotoxicidad dependiente del complemento, no tiene efecto proapoptótico y se administra de forma subcutánea (sc) en la EC.

En el estudio PRECISE 1, en EC activa moderada a severa, los pacientes se aleatorizaron para recibir 400 mg de CZP o placebo en las semanas 0, 2 y 4 y luego cada 4 semanas hasta la semana 24. La respuesta clínica en la semana 6 (pacientes con PCR \geq 10 mg/L) fue de 37% vs 26% con placebo y en la semana 26 la respuesta clínica se mantenía (163).

En cuanto a la terapia de mantenimiento, en pacientes con EC moderada a severa que tuvieron respuesta a la inducción con CZP 400mg, en el estudio PRECISE 2 observaron que la respuesta clínica se mantenía con CZP un 48% vs un 29% con placebo (164).

El estudio WELCOME (165) observó que el CZP también es efectivo en aquellos pacientes con pérdida de respuesta o intolerantes a IFX. En la semana 26, los pacientes con CZP cada 4 o cada 2 semanas mantenían la respuesta clínica en un 40% y el 37%, respectivamente.

El estudio MUSIC evalúa la curación de la mucosa de la EC ileocolónica con CZP. En él se observó que la respuesta endoscópica, la remisión endoscópica, la remisión endoscópica completa y la curación de la mucosa en semana 10 fueron del 54%, 37%, 10% y 4%, respectivamente.

1.1.5.2.1.4 Golimumab

El golimumab (GOL) es un anticuerpo monoclonal recombinante completamente humano que se administra de forma subcutánea para la CU.

El ensayo fase II PORSUIT-SC (166) fue el estudio de inducción de búsqueda del rango de dosis del GOL en pacientes naïve a otro anti-TNF- α que presentaban CU moderada a severa, que no respondieron a 5-ASA, corticosteroides, AZA o 6-MP y que eran dependientes de corticoides. La tasa de respuesta clínica y de remisión en la semana 6 fue mayor para GOL a dosis de 400/200 mg y 200/100 mg (inducción/mantenimiento) que para placebo.

En el estudio fase III el objetivo primario fue evaluar la respuesta a las 6 semanas, que fue del 51,0% para pacientes con dosis de 200/100 mg, 54,9% para dosis de 400/200mg de GOL frente a 30,3% para el placebo. También fueron significativos los objetivos secundarios, como las tasas de remisión clínica y de curación de la mucosa para los dos rangos de dosis de GOL.

En cuanto a la terapia de mantenimiento, el estudio PORSUIT-M (167) incluyó a 464 pacientes de diversos estudios de inducción con GOL en función de la respuesta. La variable principal de eficacia consistió en la respuesta clínica mantenida hasta la semana 54, que fue del 47% para pacientes que recibían 50 mg de GOL 49,7% para la dosis de 100 mg y 31,2% para el placebo.

1.1.5.2.2 Vedolizumab e inhibidores de moléculas de adhesión

Vedolizumab (VED) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante del tipo IgG1 que actúa como inhibidor selectivo del heterodímero $\alpha 4\beta 7$, bloqueando las interacciones con MAdCAM-1 (mucosal vascular addressing cell adhesion molecule) que contribuyen a la inflamación, por tanto, inhiben la adhesión y migración de los leucocitos hacia el tracto gastrointestinal.

Sus efectos adversos más frecuentes incluyen nasofaringitis, cefalea, náuseas, artralgias, pirexia, fatiga, infecciones de las vías respiratorias superiores, tos y dolor abdominal.

1.1.5.2.3.1 Eficacia de Vedolizumab en CU

El estudio pivotal fase III GEMINI 1 estudió la inducción de la remisión y el mantenimiento de VED frente a placebo en pacientes con CU de moderada a grave, con falta de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional y/o anti-TNF- α (168). Este ensayo integra los resultados de 2 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. La variable principal en la fase de inducción fue la respuesta clínica en la semana 6, definida como una disminución de la puntuación del índice de Mayo como mínimo de 3 puntos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en todas las variables evaluadas: diferencia frente a placebo en la respuesta clínica de 21,7% (IC95%: 11,6- 31,7, en el caso de la remisión clínica una diferencia de 11,5% (IC95%: 4,7-18,3) y de un 16,1% (IC95%: 6,4-25,9) para la cicatrización de la mucosa.

En la fase de mantenimiento, los pacientes que alcanzaron respuesta clínica en la semana 6 fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir placebo o VED 300 mg cada 4 u 8 semanas hasta la semana 50. La remisión clínica fue evaluada en la semana 52 y se observó una diferencia en la remisión clínica del 20,5%, 24,0%, respectivamente vs 8,7% para el placebo. En relación con la cicatrización de la mucosa, en la semana 52 los datos refieren una diferencia frente a placebo de 32% (IC95%: 20,3-43,8) en la rama de dosificación cada 8 semanas y un 36,3% (IC95%: 24,4-48,3) en la rama de dosificación cada 4 semanas.

1.1.5.2.3.2 Eficacia de vedolizumab en EC

Los estudios pivotaes GEMINI 2 y 3 analizaron la eficacia de VED en pacientes con EC (169, 170). En el GEMINI 2, los resultados de la tasa de remisión en la semana 6 de la fase de inducción fueron del 15% para VED 300 mg comparado con el 7% para aquellos que recibieron placebo (p= 0,02). En la fase de mantenimiento, se aleatorizaron 3 ramas (VED c/8 sem., VED c/4 sem. vs placebo) y las tasas de respuesta a la semana 52 fueron de 43,5%, 45,5% vs 30,1%, respectivamente (p= 0,01 y p= 0,005).

El estudio GEMINI 3 evaluó el efecto y la eficacia de VED en pacientes con EC moderada a severa que habían tenido al menos un fracaso a un agente anti-TNF- α . El objetivo primario

fue la remisión clínica en la semana 6, siendo del 19,1% para el VED frente al 12,1% para el placebo ($p=0,048$). Sin embargo, cuando se evaluó a las 10 semanas, la remisión para el VED fue de 28,7% vs 13% para placebo ($p<0,001$).

Recientemente, el ensayo VARSITY (171) comparó directamente VED y ADL en pacientes con CU moderada a severa durante 52 semanas con score de Mayo 6 - 12 y endoscópico ≥ 2 que habían fallado a otras terapias convencionales. Los pacientes fueron asignados 1:1 al azar a infusiones activas de VED intravenoso (300 mg) + placebo (inyecciones subcutáneo) o infusiones de placebo intravenoso + inyecciones activas de ADL subcutáneo (160/80/40 mg). El objetivo principal fue la remisión clínica (Mayo total ≤ 2 en la semana 52). VED mostró tasas significativamente mejores de remisión clínica (31,3% vs 22,5%) y curación de la mucosa (subscore Mayo ≤ 1) del 39,7% vs 22,7%.

1.1.5.2.3.3 Otros inhibidores de moléculas de adhesión

Etolizumab es un anticuerpo monoclonal humano anti-integrina de doble acción que funciona al atacar selectivamente y unirse a un parte (subunidad $\beta 7$) de dos proteínas clave (integrinas $\alpha 4\beta 7$ y $\alpha E\beta 7$) que se encuentran en las células que juegan un papel clave en la inflamación en la EII. Con este doble mecanismo de acción, el etolizumab se ha diseñado con el objetivo de evitar la entrada de células inflamatorias a nivel de la mucosa actuando en la inmunidad celular y ser retenido en el intestino (172).

En EC, el ensayo pivotal BERGAMOT y el estudio de extensión JUNIPER investigan el papel en EC activa de moderada a severa. También hay varios estudios en marcha con este fármaco para el tratamiento de la CU en pacientes naïve (HIBISCUS I y II, GARDENIA y LAUREL) y con fallo previo a anti-TNF- α (HICKORY).

1.1.5.2.3 Ustekinumab y agentes anti-interleucina-23

El ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano, que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las interleucinas humanas IL-12 e IL-23. Inhibe la bioactividad de estas IL al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12R $\beta 1$, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Por tanto, inhibe la señalización, la activación celular y producción de citoquinas mediadas por IL-12 e IL-23, lo que lograría restablecer la homeostasis en condiciones inflamatorias.

En cuanto al perfil de seguridad las reacciones más frecuentes son: infección de las vías respiratorias altas (nasofaringitis, sinusitis), mareo, cefaleas, trastornos gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos), prurito, dolor de espalda, mialgias y cansancio.

Los estudios de inducción fase III UNITI-1 y 2 (173) controlados con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad de UST en pacientes con EC activa de moderada a grave, fueron aleatorizados para recibir una dosis IV única de placebo, una dosis fija de 130 mg o una dosis

ajustada a aproximadamente 6 mg/kg de UST. La respuesta clínica en la semana 8 fue de 20,2% para el placebo vs 33,5% y 37,8% para las dosis de UST respectivamente. En el grupo de pacientes que no tuvieron fallos previos a la terapia anti-TNF- α , la respuesta clínica en la semana 8 en el ensayo UNITY-2 fue de 32,1% para el placebo frente al 47,4% y 57,9% para UST respectivamente.

En el estudio de mantenimiento IM-UNITY (174) se incluyeron 397 pacientes que habían alcanzado una respuesta clínica en la semana 8 con UST en ambos ensayos. La variable principal fue la remisión clínica, definida como CDAI < 150 puntos, en la semana 44. La remisión clínica fue del 53,1% para UST 90 mg cada 8 semanas, del 48,8% para 90 mg cada 12 semanas y del 35,9% para los que recibieron placebo.

Actualmente están en marcha varios ensayos (175) con agentes anti-IL-23, como el brazikumab y risankizumab, fármacos biológicos que bloquean solamente la subunidad p19 de la IL-23 y se está investigando su papel en la EC moderada a severa y en CU y mirikizumab, anticuerpo monoclonal humanizado con IG G4-variante, que se une a la subunidad p19 de IL-23 y no se une a IL-12, se está investigando para el tratamiento de pacientes con CU activa de moderada a severa.

1.1.5.2.4 Antagonistas Janus Kinasa (I-JAK) y otras nuevas pequeñas moléculas

El tofacitinib inhibe JAK1 y JAK3, y en menor medida, JAK2, logrando una amplia limitación de la inflamación por la interferencia de la señalización/transducción de múltiples citoquinas, varias de las cuales son esenciales para la función de activación y proliferación de linfocitos.

En cuanto al perfil de seguridad las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, cefalea, nasofaringitis, náuseas y artralgia, trastornos gastrointestinales y las infecciones (neumonía, herpes zóster, sinusitis, bronquitis, infección del tracto urinario). La AEMPS ha emitido varias alertas de seguridad (176) relacionadas con este fármaco por: riesgo de embolia pulmonar, de infecciones graves, de eventos cardiovasculares y cáncer en mayores de 65 años.

1.1.5.2.4.1 Eficacia del tofacitinib en CU

Los estudios pivotaes de fase 3 de inducción fueron el OCTAVE-1 y 2, que confirmaron la eficacia de tofacitinib 10 mg dos veces al día frente a placebo en la CU activa de moderada a grave. En los pacientes incluidos, había fracasado al menos 1 tratamiento convencional, incluyendo corticosteroides, inmunomoduladores y/o un inhibidor del TNF. En estos estudios, el objetivo primario fue la remisión definida como Mayo score total ≤ 2 , con ningún subscore >1 y sangrado rectal de 0 ó 1, en 8 semanas. Se observó que la remisión ocurrió en el 18,5% y el 16,6% de los pacientes en el OCTAVE-1 y OCTAVE-2 vs el 8,2% y 3,6% de los pacientes

con placebo ($p= 0,007$ y $p< 0,001$), respectivamente. También fueron significativos los objetivos secundarios, cicatrización de la mucosa y respuesta clínica (177).

En cuanto al estudio de mantenimiento OCTAVE SUSTAIN (178), los pacientes respondedores a la inducción en los estudios anteriores fueron randomizados a recibir tofacitinib 5 mg 2 veces día, o 10 mg 2 veces al día, o placebo durante 52 semanas. Las diferencias entre las 2 dosis de tofacitinib vs placebo en todos los *end points* fueron significativas. La remisión observada en la semana 52 fue de 34,3%, 40,6% para las dosis de tofacitinib vs 11,1% para el placebo y la respuesta clínica de 51,5%, 61,9% vs 20,2% respectivamente.

1.1.5.2.4.2 Otras moléculas pequeñas

Recientemente, han aparecido nuevos principios activos clasificados como moléculas pequeñas, filgotinib, upadacitinib, peficitinib, ozanimod, etrasimod, morgensen que se encuentran en distintas fases de desarrollo para la indicación de EC y/o CU.

Filgotinib es un nuevo inhibidor oral selectivo de JAK1 que inhibe la diferenciación de células Th1 y Th2, con un efecto sobre Th17 menor que tofacitinib. Ya ha sido comercializado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico.

El estudio FITZROY (179) demostró evidencia sobre la eficacia y seguridad de filgotinib en EC moderada a severa, logrando remisión clínica en el 47% de los pacientes con 200 mg/d de filgotinib vs el 23% con placebo ($p= 0,0077$), sin embargo, esta indicación todavía no aparece en ficha técnica.

Upadacitinib es un inhibidor específico de JAK1. El estudio CELEST (180), fase 2, doble ciego para EC moderada a severa en pacientes que habían fallado o eran intolerantes a anti-TNF- α demostró que upadacitinib induce remisión endoscópica de forma significativa en una proporción de pacientes frente a placebo. Tiene indicación en pacientes con CU en base a los resultados del estudio ACHIEVE (181) donde se observó una mejoría estadísticamente significativa en comparación con placebo según la puntuación parcial de Mayo adaptado desde la semana 2 (63,3% vs 25,9%).

1.1.5.3 Algoritmos en el manejo de la enfermedad

Son muchos los algoritmos de tratamiento disponibles para posicionar las intervenciones en el manejo de los pacientes con EII levemente activa, moderada a severa y de alto riesgo de progresión (182-185). En el anexo 2 se detallan varias propuestas (elaboración propia).

1.2. FARMACOCINÉTICA

El objetivo de la farmacocinética (PK) es la individualización posológica u optimización de los tratamientos farmacológicos, con el fin de alcanzar la máxima eficacia terapéutica con la mínima incidencia de efectos adversos. Las características PK específicas de los mAbs (186, 187) se describen a continuación:

Absorción: los mAbs se administran normalmente por vía iv y sc. El mecanismo de absorción de la vía sc ocurre desde el lugar de inyección a través del espacio intersticial hasta la circulación sanguínea a través de los capilares linfáticos debido al elevado peso molecular, la carga eléctrica, la afinidad por el receptor Fc neonatal (FcRn), los componentes del intersticio, la formulación, la dosis total y la concentración plasmática del mAb administrado.

La biodisponibilidad de los mAbs es muy variable y puede oscilar entre el 50-80%, por lo que hay una mayor variabilidad interindividual y la concentración plasmática máxima se alcanza a los 3-7 días.

Distribución: el volumen de distribución de los mAbs es bajo, entorno a los 3-8 l, lo que refleja su distribución confinada a los espacios vasculares e intersticiales, debido a su tamaño y polaridad. Su mecanismo primario de difusión es a través del transporte convectivo y por afinidad a antígenos en el espacio intersticial o en la superficie celular en tejidos.

Diversos factores pueden influir en la distribución de los mAbs a los órganos o tejidos, como son las características específicas del fármaco (afinidad por antígenos, tasa de internalización, hidrofilia, carga) y de los tejidos (estructura de la membrana, flujo de sangre).

Metabolismo/excreción: el mecanismo principal de eliminación se produce a través del catabolismo intracelular o proteólisis, por degradación lisosómica a aminoácidos tras la captación celular mediante pinocitosis o endocitosis mediada por receptor.

Las vías de aclaramiento para el metabolismo y eliminación de los mAbs desde la circulación incluyen (figura 9):

- La endocitosis mediada por receptor, que resulta de la interacción de los receptores de membrana con el fragmento constante Fc o uno de los dominios variables Fab de unión al anticuerpo. Esta unión sirve como desencadenante de la internalización vesicular del anticuerpo para su posterior degradación.
- Si la unión se produce por la interacción de una región complementaria determinante de los fragmentos Fab con el epítipo diana específico para el mAb, la endocitosis y la posterior eliminación se llama disposición mediada por la diana (TMDD). La contribución relativa de la TMDD a la eliminación total del mAb depende de la expresión del receptor diana, dosis del Ab y de la tasa de catabolismo dentro de la célula.

- La endocitosis mediada por receptor también se puede producir por la unión del dominio Fc del Ab a los receptores Fc-gamma ($Fc\gamma R$), que se expresan en células inmunitarias. Proceso similar al TMDD, esta unión desencadena la endocitosis del complejo y el subsiguiente catabolismo intracelular.

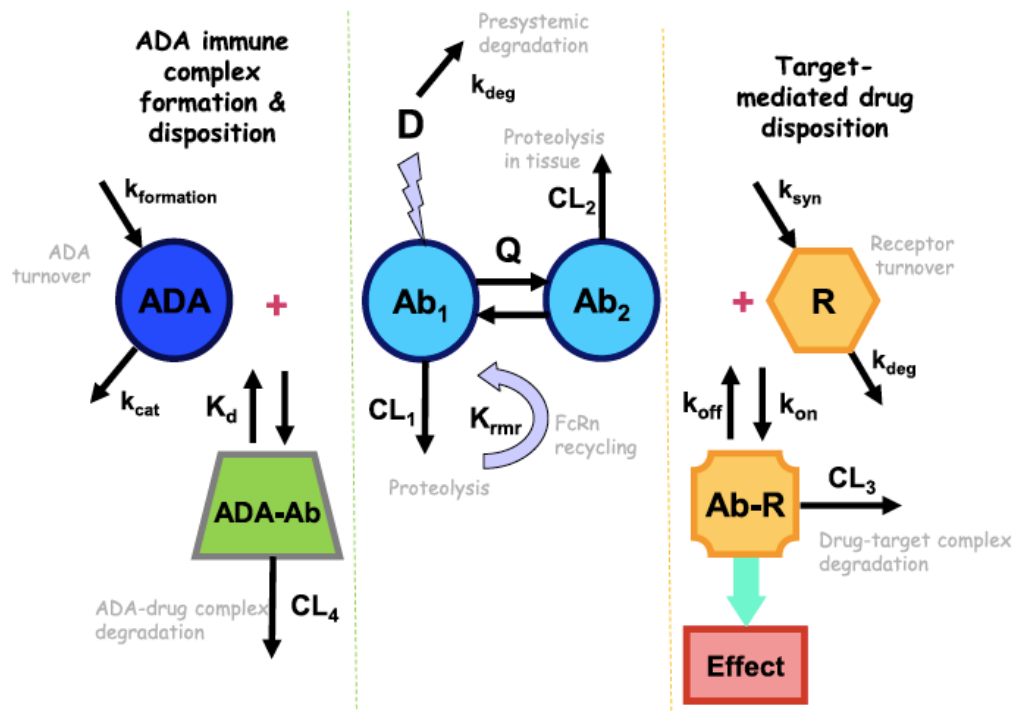


Figura 10: Esquema de múltiples vías de aclaramiento de los Ab monoclonales.
 Imagen de Rayman y cols (187). CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. Copyright © 2017

Abreviaturas: ADA= Anticuerpos anti-fármaco, Ab1= concentraciones del Ab en el compartimento central, Ab2= concentraciones del Ab en el compartimento periférico, D= una administración intravenosa, CL=intercompartimental, R= receptor. En el dibujo central se muestran 2 vías de aclaramiento lineales representativas de la degradación inespecífica proteolítica, una desde el Ab1, y otra desde el Ab2. A la derecha se muestra la disposición mediada por la diana (TMDD) y a la izquierda el efecto de una respuesta inmunológica mediada por ADA.

Existen diversos factores que influyen en la elevada variabilidad de la PK intra/interindividual. (tabla 8):

Tabla 8: Factores relacionados con la variabilidad PK

Factores	Variabilidad PK
Sexo	Mayor aclaramiento en varones
Peso	Puede aumentar el aclaramiento y el volumen de distribución con IMC elevado
PCR	Una PCR elevada aumenta el aclaramiento
Albúmina	Una albúmina baja se relaciona con un aumento en el aclaramiento
Tipo de enfermedad y actividad	La CU podría tener un aclaramiento mayor que la EC. A mayor actividad inflamatoria mayor aclaramiento
Presencia de ADA	Aumenta el aclaramiento y por tanto una disminución de las concentraciones de fármaco y peores resultados clínicos. Los ADA también pueden causar hipersensibilidad o reacciones infusionales. La eliminación y, por tanto, la semivida de los Ab monoclonales depende de la estructura del propio Ab. La semivida aumenta con el grado de humanización del Ab monoclonal.
Cantidad de antígeno (Ag) diana	El aclaramiento es dependiente del Ag y se incrementa con la cuantía de este
Uso concomitante de inmunomoduladores	Disminuye la formación de ADA, reduce el aclaramiento del fármaco
Baja regulación de la ruta TMDD	Puede aumentar las concentraciones del Ab monoclonal
Cambios en el transporte de la FcRN	Este reciclaje puede contribuir a las fluctuaciones en las concentraciones del Ab monoclonal
Captación-liberación del Ab monoclonal por los tejidos	Almacenamiento temporal del Ab monoclonal en otras localizaciones
Redistribución del flujo sanguíneo por mecanismos fisiológicos	Puede activar la liberación o absorción de los Ab monoclonales en varios órganos

Elaboración propia

La PK de la mayoría de los mAbs se ha descrito mediante un modelo bicompartimental, con transferencia reversible del medicamento entre el compartimento central y periférico.

Los modelos PK pueden ser de diferentes tipos, entre los que se encuentran los compartimentales y los poblacionales. Fasanmade et al utilizaron un modelo bicompartimental para modelar la farmacocinética de IFX. Encontraron que el peso corporal del paciente y los niveles de TNF- α séricos eran las covariables más importantes para explicar las variaciones en la farmacocinética del IFX. Sin embargo, la edad del paciente, la concentración sérica de albúmina y la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) también se incluyeron en el modelo y se consideraron como factores adicionales que podrían influir en la farmacocinética de IFX. El modelo PK poblacional de Fasanmade et al es posiblemente el más utilizado actualmente para estudiar la farmacocinética del IFX en pacientes con EI (188).



1.2.1 Optimización mediante monitorización terapéutica de fármaco

La monitorización terapéutica de fármacos (TDM) es una herramienta de toma de decisiones clínicas que permite ajustar el régimen de dosificación en función de las mediciones clínicas y de laboratorio, típicamente las concentraciones de medicamentos en la sangre, para alcanzar una exposición al medicamento que se asocie con la mayor tasa de respuesta posible (189). La TDM para la EII (190) se remonta a mediados de la década de los 90 cuando se utilizó por primera vez para AZA. En el año 2000, surgió la TDM para la terapia biológica, y los primeros estudios que mostraron su utilidad en el manejo de la pérdida de respuesta, debida a bajas concentraciones de fármaco en sangre y/o a la aparición de ADA, fueron para los fármacos anti-TNF- α (191, 192).

Se sugieren diferentes escenarios clínicos para realizar la TDM en el manejo de la EII: durante la terapia de inducción, para garantizar que se alcanza el nivel de fármaco, y durante la terapia de mantenimiento, para asegurarse de que los niveles se mantienen en rango, y así evitar la pérdida de respuesta al fármaco.

Desde la publicación del estudio TAXIT (193), muchos estudios han analizado la utilidad de la TDM, aunque con resultados no siempre coincidentes. Desde el año 2017, se han publicado varias guías de TDM en la EII. Tanto las recomendaciones de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) (194), como las de la Sociedad de Gastroenterología Australiana (GESA) (190), recomiendan el uso de la TDM reactiva (TDMr), ante fracaso del tratamiento, pero no recomiendan la TDM proactiva (TDMp), previo al fracaso. Otros organismos como la ECCO (104) han seguido en esta línea justificando que la evidencia disponible es escasa y de baja calidad. Por el contrario, la Sociedad Británica de Gastroenterología (149) recomendó la utilización de TMDr y TDMp. Esta última únicamente en la fase de inducción, no en pacientes estables en remisión.

Se disponen de distintas técnicas de determinación para la monitorización de fármacos biológicos (figura 10).

La técnica automatizada de ELISA de captura consiste en unir el fármaco a una matriz sólida y añadir suero del paciente, permitiendo detectar el fármaco por medio de una inmunoglobulina (Ig) marcada con biotina que se une a la región Fab del fármaco. Es una técnica sencilla y rápida que cuantifica al fármaco biológicamente activo. Sin embargo, existe riesgo de falsos positivos por la interacción con otras Ig distintas y de falsos negativos, al no detectar anticuerpos en presencia de fármaco ni la presencia de IgG4.

La detección mediante RIA (Fluid-phase Radioimmunoassay) se basa en la formación de complejos de fármaco con Ag radiomarcado y permite estimar la concentración del fármaco midiendo la radioactividad del complejo. No interacciona con otras Ig y permite detectar IgG4, aunque es una técnica más compleja.

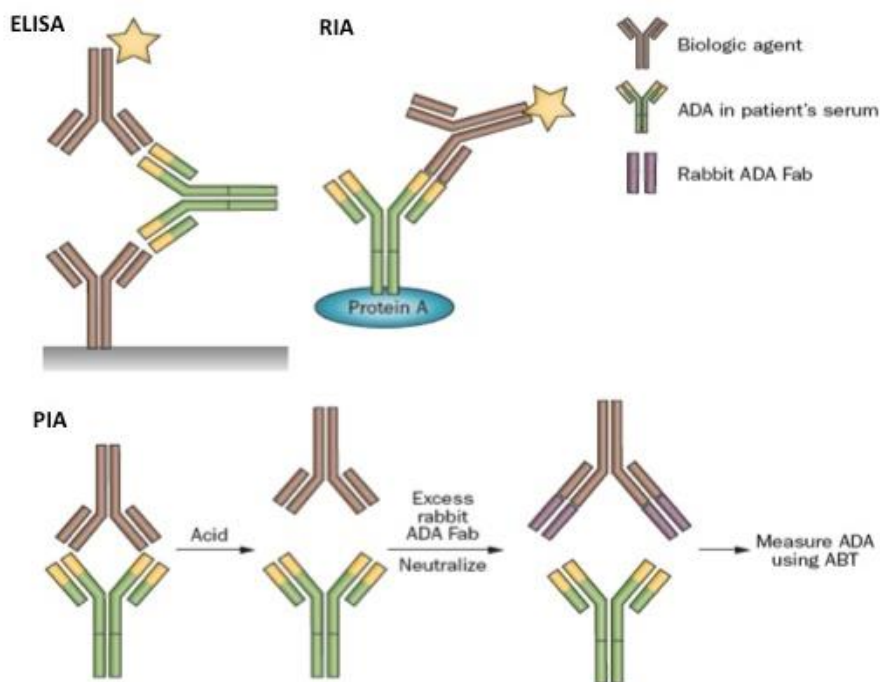


Figura 11: Principales ensayos para detectar ADA

Imagen de Van Schouwenburg y cols (195). Nature Publishing Group. Copyright © © 2013

Ambas técnicas son las más utilizadas y detectan predominantemente ADA libre. Así pues, la presencia de altos niveles de Ab terapéuticos en el suero de los pacientes, condiciona que estos ensayos sean sensibles a los efectos de interferencia de medicamentos. Por tanto, los ADA sólo se detectan si está presente en cantidades que superan los niveles del fármaco en la circulación.

Se ha desarrollado un nuevo ensayo denominado PIA (pH shift anti-idiotypic antigen binding test). Esta prueba de unión a antígeno anti-idiotipo con cambio de pH que puede medir los ADA tanto libres como unidos, lo cual puede medir los ADA independientemente de los niveles de fármaco. En este ensayo, los complejos anti-TNF- α y ADA son disociados mediante la disminución del pH, el anti-TNF- α es bloqueado con fragmentos de Ab anti-idiotipo y los ADA disociados son detectados por medio de una prueba de unión a antígeno.

Otros ensayos disponibles son: HMSA (homogenous mobility shift assay), gen reportero, HPLC de masas, aunque estos son menos utilizados.

1.2.2 TDM proactiva y reactiva

Existen dos estrategias de monitorización respecto al tiempo: TDMp, cuando no hay signos o síntomas de enfermedad, y TDMr cuando existe falta de respuesta clínica, endoscópica o radiológica subóptima al tratamiento (196, 197).

Una de las limitaciones de la aplicación del TDMp es la incapacidad de los diseños retrospectivos, utilizados en la mayor parte de los estudios, para demostrar causalidad de la intervención que analizan. Es decir, que las concentraciones de fármaco en sangre son la causa de la evolución de los pacientes y no una consecuencia o una asociación no causal. Únicamente de los diseños prospectivos pueden obtenerse esta información. Se encontraron dos estudios con este tipo de diseño temporal: el TAILORIX (198) y el PAILLOT (199).

El ensayo TAILORIX tenía un diseño prospectivo, randomizado, multicéntrico y doble ciego. Evaluó 122 pacientes con EC, naïve a tratamiento con IFX. Se buscaba conseguir unos niveles de IFX > 3 mcg/mL a través de una TDMp y comparar sus resultados con los ajUSTs posológicos basados en los síntomas o biomarcadores (grupo control). El objetivo primario era remisión clínica libre de corticoides. Este objetivo fue alcanzado por igual en todos los grupos. Por lo tanto, no mostró ninguna ventaja de la estrategia proactivo frente a la reactiva. La mayor limitación de este estudio fue su baja potencia, debido a la segmentación de los grupos. Los pacientes fueron randomizados 1:1:1 en 3 regímenes distintos. Cabe destacar la alta incidencia de intensificación de dosis en el grupo control donde el 40% de los pacientes tuvieron escalada de dosis de 5 a 10 mg/Kg. Además, las escaladas de dosis se produjeron el mismo día de la medida en el grupo basado en los biomarcadores mientras que la subida de dosis en el grupo TDMp fue 8 semanas después de la medida (en la siguiente dosis), lo que demuestra desigualdad de oportunidades entre grupos. En un análisis post hoc del TAILORIX (200) se demuestra la utilidad de la monitorización en la fase de inducción y la combinación de ésta con los biomarcadores como la calprotectina fecal en la fase de inducción para incrementar las oportunidades de respuesta y remisión endoscópica.

El ensayo PAILLOT tenía un diseño prospectivo de 72 semanas de duración, aleatorizado, multicéntrico. El objetivo primario era evaluar la pérdida de respuesta (LOR) durante el tratamiento con ADL. Los pacientes con pérdida de respuesta se definieron como aquellos con una buena respuesta clínica inicial a ADL, con una recaída clínica y bioquímica posterior definida como índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI) ≥ 10 (para pacientes en remisión) o un aumento de 15 puntos PCDAI desde el inicio de la inducción y PCR $> 0,5$ mg/dl y/o calprotectina > 150 mcg/g.

El estudio comparó un grupo con seguimiento TDMp frente a otro TDMr. En el grupo TDMp se monitorizaron las concentraciones de fármaco cada 2 meses, excepto las 2 primeras visitas. El ajuste de dosis o intervalo se realizó guiado por las concentraciones, considerando que debía alcanzarse una concentración mínima de 5 mcg/mL. Se determinaron anticuerpos anti-ADL cuando la concentración de fármaco era indetectable ($< 0,3$ mcg/mL).

En el grupo TDMr se solicitó la determinación de fármaco en sangre según el criterio del médico cuando se observaban signos de pérdida de respuesta (LOR). El ajuste de dosis e intervalo se realizó de forma convencional. El objetivo primario fue alcanzado por el 82% de los pacientes en el grupo TDMp frente a 48% en el grupo TDMr ($p= 0,002$). Al final del estudio se habían intensificado más pacientes en el grupo TDMp que en el TDMr (87% vs

60%, $p= 0,001$). Una característica importante de este estudio es que la población estudiada era pediátrica, menor de 18 años. Por lo tanto, los resultados no deben extrapolarse a la población adulta de forma directa.

Existen otros estudios que comparan directamente la TDMr vs TDMp, representados en la tabla 9.

Tabla 9: Estudios comparativos TDMr vs TDMp

Publicación	N	Condición	Diseño	Seguimiento	Resultados principales
Papamichael et al. (201). Octubre 2017	264 (134 CD)	EII	Retrospectivo, multicéntrico, IFX	2,4 años	Descontinuaron el tratamiento 7% vs 47% (OR= 0,08 (0,04 - 0,18) $p < 0,001$) cirugía 6 vs 19% (OR=0,29, IC95%: 0,12 - 0,66) desarrollar anticuerpos antifármaco 9 vs 28% (OR= 0,24; IC95%: 0,12 - 0,50).
Pouillon et al. Extension TAXIT (202) Agosto 2018	226	EII	Retrospectivo, unicéntrico, IFX	41 meses	Continuación del tratamiento 75 vs 80% discontinuación del tratamiento durante el primer año 37 vs 10% en el TDMp ($p= 0,04$). Bajas tasas de hospitalización, cirugía y uso de esteroides en ambos grupos
Papamichael et al. (203) Marzo 2018	102	EII	Retrospectivo, multicéntrico, IFX	2.7 años	Fallo al tratamiento HR= 0,15 $p= 0,002$. Hospitalizaciones HR= 0,18 $p= 0,007$.
TAILORIX (198) Abril 2018	122	EC	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, IFX	4.8-12.2 meses	No se encontraron diferencias significativas en tasas de remisión libre de corticoides.
Papamichael et al. (204) Enero 2019	382	EII	Retrospectivo, multicéntrico, ADL	3.1 años	Fallo al tratamiento HR= 0,4 $p= 0,022$.
Fernandes et al. (205) Junio 2019	205	EII	Retrospectivo, unicéntrico	24 meses	Tasas de curación mucosa 73,2% vs 8,9% $p < 0,0001$ a favor de TDMp menos tasa de cirugía la TDMp 8,9% vs 20,8% $p= 0,032$
PAILOT (199) Octubre 2019	78	EC	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, ADL	72 semanas	Remisión clínica libre de corticoides (PCDAI < 10 puntos): 82% vs 48% $p= 0,02$ a favor TDMp

Elaboración propia



En el estudio de Papamichael et al (201) (N= 264) el objetivo primario era fallo en el tratamiento definido como discontinuación de IFX por pérdida de respuesta, reacciones adversas o necesidad de cirugía, con una media de seguimiento de 2,4 años. En el grupo con TDMp discontinuaron el tratamiento 7% vs 47% en el TDMr (OR= 0,08 (0,04 – 0,18) $p < 0,001$). El grupo TDMp también mejoró el porcentaje de pacientes sin cirugía 6% vs 19% (OR= 0.29, IC95%: 0,12 – 0,66) y el de desarrollar ADA 9% vs 28% (OR= 0,24, IC95%: 0,12 – 0,50).

La TDMp también se ha visto favorecida por encima de la TDMr en otro estudio de Papamichael et al (203) donde los pacientes a tratamiento con IFX con TDMp mostraron menos fracasos de tratamiento y menor número de hospitalizaciones relacionadas con su patología. Posteriormente, en agosto de 2019, Papamichael et al, observaron por primera vez, la utilidad de la TDMp en pacientes a tratamiento con ADL, comparado con la escalada de dosis empírica y la TDMr. Se encontró al final del seguimiento que el 17% de los pacientes con al menos una TDMp fracasaron al tratamiento, en contraste con el 36% y 62% en el grupo de terapia estándar y TDMr respectivamente (204).

En octubre de 2019 se publicó el primer estudio randomizado y controlado en población pediátrica (PAILLOT) (199). Se comparó la TDMp vs TDMr en niños que habían respondido a la inducción con ADL. En el brazo de TDMp se buscaba alcanzar unos niveles de ADL de 5 - 10 mcg/mL. Se observó una mayor tasa de remisión clínica libre de corticoides (end point primario) en el grupo de TDMp respecto al grupo TDMr (84% vs 48%, $p= 0,002$).

Hay otras publicaciones que muestran resultados de la TDMp sobre la enfermedad, pero sin compararla con la TDMr como el estudio PANTS (206), prospectivo observacional que demostró que unos niveles de IFX > 7 mcg/mL o ADL > 12 mcg/mL a la semana 14 se asociaban con remisión clínica a la semana 14 y 54. Este estudio ha sido criticado por su diseño y limitaciones, como la falta de un grupo de control y la falta de datos sobre la dosis y duración del tratamiento. Además, algunos expertos han cuestionado la validez de los resultados debido a la falta de aleatorización y el posible sesgo de selección (207).

También existe una revisión sistemática y un metaanálisis publicado en agosto del 2018 (208) en la que concluye que ninguno de los dos manejos es superior al otro en cuanto a tasas de remisión clínica sin embargo encuentra evidencia de que el manejo proactivo fue asociado a mejor duración de la respuesta como menores tasas de discontinuación y menores tasas de recaída.

1.2.3 Método de dosificación individualizada

Con respecto a las estrategias de dosificación también existe controversia. Cuando aparece un fracaso farmacocinético por concentraciones de fármaco bajas, la mayor parte de las guías recomiendan aumentar la dosis. Sin embargo, no indican cuánto modificarla (dosis) ni cuándo separar las administraciones (frecuencia). Esta situación ha llevado a que en la práctica clínica

habitual esta intensificación se realice doblando la dosis empíricamente o disminuyendo la frecuencia en intervalos semanales hasta conseguir control de los síntomas (TDMr) o alcanzar las concentraciones objetivo (TDMp). Esta estrategia empírica tiene limitaciones importantes. El escalado de dosis fija no es un ajuste personalizado y además conlleva tiempos prolongados hasta alcanzar el objetivo, ya sea control de síntomas o las concentraciones diana. Algunos autores llevan años proponiendo una estrategia de dosificación más precisa basada en la utilización de modelos farmacocinéticos poblacionales (76, 209, 210).

En la búsqueda realizada se encontraron 28 resultados, pero únicamente 5 estudios comentan métodos de dosificación personalizada. Estas publicaciones hacen referencia al potencial uso de sistemas integrados (“dashboards”) relacionados con sistemas de modelado farmacocinético. Sin embargo, no se analiza su utilización en condiciones de práctica clínica real ni se aporta más información sobre su manejo.

Estos modelos ofrecen una herramienta más precisa y reproducible para estimar la posología de forma individualizada. El cálculo posológico por estos métodos requiere conocer datos del paciente y disponer o construir un modelo poblacional con que el realizar las estimaciones. Esta información es analizada mediante un software capaz de estimar el comportamiento farmacocinético individual a partir de estos datos. Este proceso tiene un alto coste computacional y hasta hace pocos años, no existían modelos específicos de enfermedad inflamatoria intestinal. Además, el software tenía un alto coste económico y requerían conocimientos y entrenamiento en este tipo de técnicas de modelización matemática (211).

Actualmente ya se han publicado varios modelos en EII (76, 212-215) y han aparecido alternativas de software libre y gratuito (216-218). Gran parte de este software está disponible como paquetes de la plataforma R (R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021) o complementos para MatLab (MathWorks Inc. MATLAB. Version R2021a. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.; 2021). La mayor parte se encuentra fácilmente accesible a través de GitHub (GitHub, Inc. GitHub. San Francisco, California: GitHub, Inc.; 2008). Utilizan métodos de resolución de ecuaciones diferenciales para los modelos farmacocinéticos y métodos bayesianos para estimar las concentraciones de fármaco de forma individual.

La utilización de estas herramientas de modelización permite identificar pacientes candidatos a optimización posológica (76, 219). Además, permiten alcanzar de forma temprana las concentraciones objetivo (220), disminuyendo la probabilidad de brotes y la aparición de ADA (76). Sin embargo, la ventaja más importante es que permiten estimar las concentraciones explorando virtualmente diferentes regímenes posológicos. Pueden modificarse tanto la dosis como el intervalo de forma virtual observando su influencia en las concentraciones. Esta característica permite conseguir un régimen adecuado más rápido que con el método empírico tradicional. Además de estas ventajas, la modelización permite acceder de forma sencilla a parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos no accesibles por otros métodos, como por ejemplo el área bajo la curva o las variaciones en el aclaramiento

del fármaco. La importancia de estos nuevos parámetros es que todavía no se ha analizado su correlación con la respuesta y posiblemente proporcionen más información que la concentración mínima en el valle utilizada en la actualidad.

La mayor limitación para la utilización de estos sistemas en la práctica clínica es su dificultad de aprendizaje y su consumo de tiempo. Aunque en los últimos años se han hecho esfuerzos por facilitar su manejo mediante interfaces de usuario más amigables, sigue siendo necesario un conocimiento específico importante de las bases teóricas de las técnicas de modelización para su utilización rutinaria. Esto limita su aplicación al ser necesario personal cualificado y un importante tiempo de análisis.

1.2.4 Inmunogenicidad

La inmunogenicidad se define como la capacidad de una determinada sustancia para inducir una respuesta inmune específica, humoral o celular, y es el resultado de diferencias en la estructura tridimensional de cualquier molécula exógena respecto a las proteínas propias.

El estudio de los isotipos implicados en la respuesta inmunológica contra los agentes anti-TNF- α puede proporcionar una mayor comprensión de cómo se desarrollan estas respuestas inmunológicas a lo largo del tiempo.

Los ADA específicos de IFX son principalmente IgG, tipo 1 y 4, aunque se han notificado algunos ADA IgA, IgM y rara vez IgE. En el caso del ADL son IgG4 y también IgG1.

Los IgG4 pueden llegar a ser hasta el 60% de los Ab persistentes, ya que los Ab de este subtipo son inducidos por la exposición repetida al Ag. La presencia de IgG de alta afinidad y la producción de ADA de IgG4 e IgG1 indica que la respuesta inmunológica está mediada por las células T (195).

Las CPA como las CD, los macrófagos y las células B, juegan un papel muy importante en la formación de inmunogenicidad o tolerancia (alergia) hacia la proteína terapéutica en el cuerpo, ya que son las que en presencia del Complejo de Mayor Histocompatibilidad Tipo II (CMH II) presentan antígenos a los linfocitos T CD4+ por activación de éstos. Estos últimos orquestan la respuesta inmune sostenida, incluyendo la proliferación de células B y su diferenciación a células B plasmáticas, para la producción de los diversos isotipos de Ig, especialmente IgG, los más abundantes en la sangre. También hay que mencionar que la producción de Ab por parte de las células B puede ser independiente de la estimulación de las células T, en cuyo caso se produce IgM, un Ab de inicio temprano en la respuesta inmune (221).

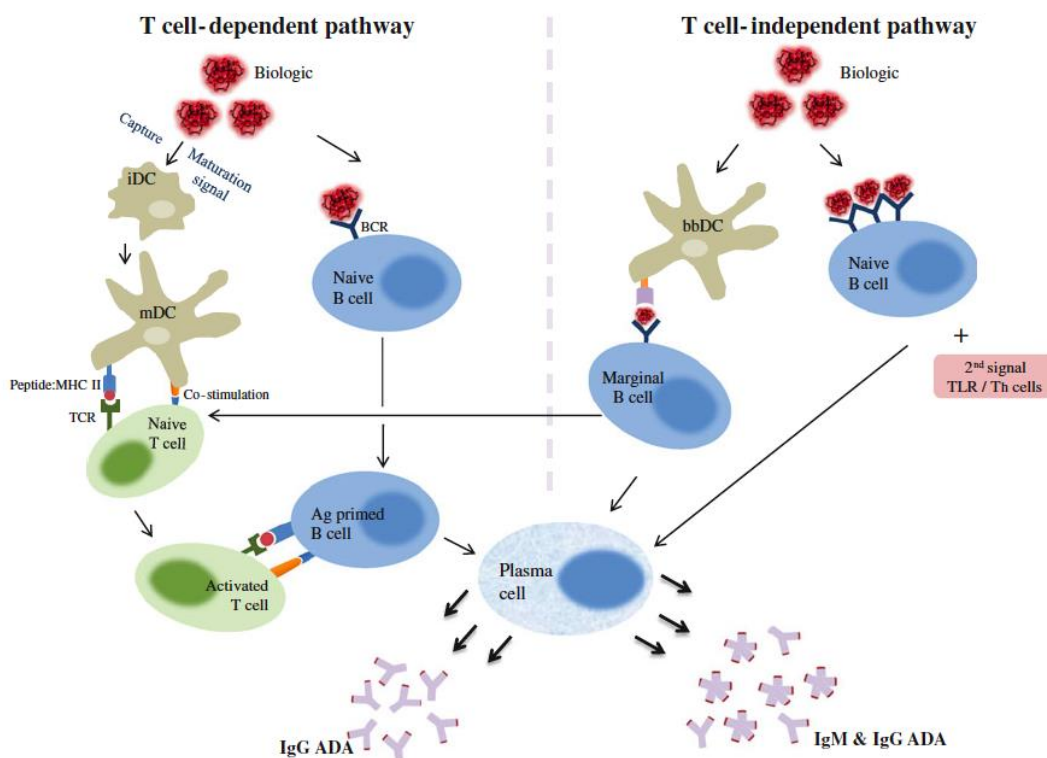


Figura. 12: Vía célula T-dependiente e independiente implicada en una respuesta inmunológica
 Imagen de Sethu y cols (222)

En algunos pacientes los ADA son transitorios, lo que sugiere un mecanismo de tolerancia inmunológica. La tolerancia inmunológica se refiere a la ausencia de una respuesta medible de Ab, o a un cambio de la respuesta inmune a un fenotipo menos inflamatorio, o al agotamiento de la respuesta inmune a un determinado Ag inmunogénico (223). Varios autores describieron la detección transitoria de ADA en pacientes con EII tratados con IFX (224, 225), y que pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento. Se han sugerido varios mecanismos involucrados en este proceso, pero todavía están sin elucidar, y se piensa que la mayoría de ellos están mediados por células T (222).

1.2.4.1 Factores que condicionan la inmunogenicidad

El desarrollo de ADA está influido por varios factores, figura 12, que se explican a continuación (226).

1.2.4.1.1 Factores relacionados con el paciente

Los pacientes que desarrollan ADA contra su primer agente anti-TNF- α tienen un mayor riesgo de desarrollar Ab contra un segundo agente anti-TNF- α .



También se cree que aumenta el riesgo de formación de ADA el tipo, la duración y el grado de actividad de la enfermedad y el estado inmunológico del paciente.

No se disponen de muchos estudios que vinculen los factores genéticos con la formación de ADA. Algunos estudios han descrito que la variabilidad en el tipo de HLA y en los alelos HLA se asocian con la formación de ADA (227, 228). Algunos alelos HLA se cree que protegen contra la formación de ADA (HLADQB105, HLA-DRB101, y HLA-DRB107, con OR de 0,4 IC95%: 0,186 - 0,862, 0,25 IC95%: 0,073 - 0,927 y 0,28 IC95%: 0,078 - 1,004, respectivamente), mientras que otros podrían aumentar el riesgo de formación de ADA (HLA-DRB103 y HLADRB011, con un OR de 2,52 IC95%: 1,37 - 4,63 y OR de 2,64 IC95%: 1,24 - 4,04, respectivamente).

El estudio GWAS reciente de Sazonovs y cols (228) realizado en 1.240 pacientes encuentra una asociación significativa entre HLA-DQA1*05 y el desarrollo de ADA contra los agentes anti-TNF- α (HR= 1,90 IC95% 1,60 - 2,25; $p= 5,88 \times 10^{-13}$). Por otro lado, un estudio de genes candidatos en una cohorte de 103 pacientes encuentra que un polimorfismo funcional (V158F) en uno de los genes de Fc γ R (FCGR3A) está asociado con la producción de ADA (229) y otros estudios (230, 231) encuentran que el desarrollo de ADA se asocia con el deterioro temprano de la IL-10 y de bajos niveles de la relación IL-10/IFN- γ .

1.2.4.1.2 Factores relacionados con el tratamiento

El desarrollo de ADA depende de la estructura y origen del fármaco biológico, la vía de administración, el esquema de tratamiento y el uso de medicación concomitante. Los fármacos quiméricos son más inmunogénicos que los humanizados. La administración intravenosa se considera generalmente menos inmunogénica que la intradérmica o subcutánea, ya que estas últimas tienen una absorción más lenta a través del drenaje linfático, alcanzan la concentración pico a los 5-10 días y mantienen un contacto más prolongado de la molécula con las CD. La formación de Ab también es mayor en aquellos pacientes con tratamiento episódico que con una terapia mantenida. Además, la asociación de una terapia inmunosupresora puede disminuir la probabilidad de desarrollar ADA.

La incidencia de ADA es muy variable en los distintos estudios, una reciente revisión (232) identifica 74 estudios que informan sobre el porcentaje de pacientes que desarrollaron ADA para IFX y 22 estudios para ADL, para el resto de Ab el número de estudios fue mucho menor, 4 estudios para VED y CZP, 2 para GOL y uno para UST. Las tasas de formación de ADA fueron muy variables como se puede observar en la tabla 10. Una de las causas de la gran variabilidad en la tasa de inmunogenicidad observadas fue el momento de muestreo, la técnica de ensayo utilizada, de la población de estudio (naïve/ medicación concomitante), el tipo de estudio (ensayo controlado/ observacional).

Tabla 10: Rango de tasas de formación de ADA de fármacos biológicos en EII

Fármacos	Global (%)	EC (%)	CU (%)	EC y CU (%)
Infliximab	0,0-65,3	2,9-60,8	6,1-41,0	0.0-65,3
Adalimumab	0,3-38,0	0,3-35,0	2,9-5,3	14,0-38,0
Certolizumab	3,3-25,3	3,3-25,3	-	-
Vedlizumab	1,0-4,1	1,0-4,1	3,7	4,0
Golimumab	0,4-2,9	-	0,4-2,9	-
Ustekinumab	0,7	0,7	-	-

Elaboración propia

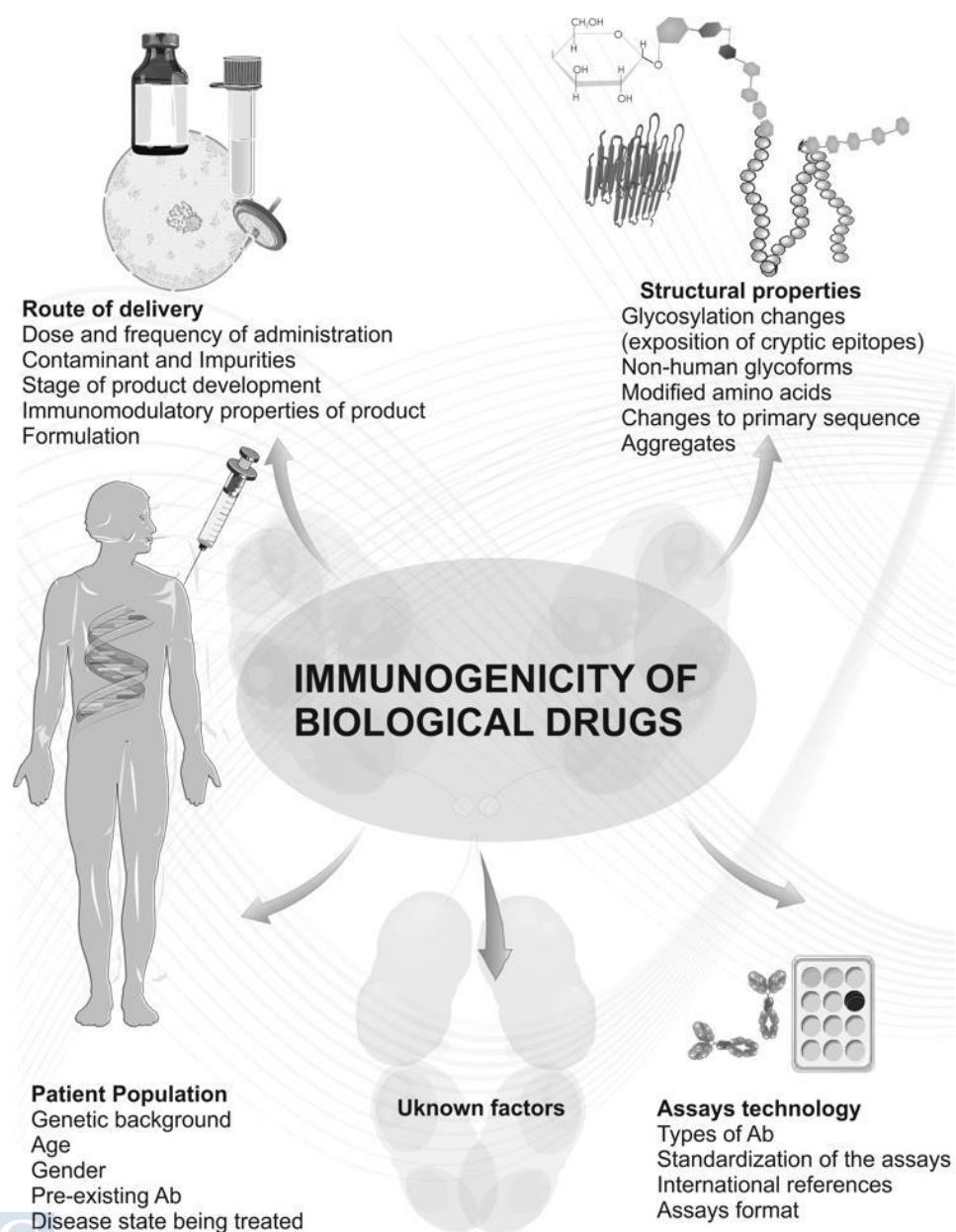


Figura 13: Factores que influyen en la inmunogenicidad.

Imagen de Fernández y cols (221). Creative Commons CC-BY

1.2.4.1.3 Factores relacionados con las técnicas de detección de Ab

Se disponen de muchos ensayos diferentes para medir los niveles de ADA, lo más habitual es utilizar un ELISA puente, este ensayo sólo detecta niveles de Ab en exceso sobre la concentración de fármaco, y no cuantifica los ADA de IgG4. En cambio, RIA captura los ADA de IgG1 e IgG4. Los principales ensayos para detectar ADA varían en su capacidad para detectar idiotipos específicos y subclases de ADA y difieren en sensibilidad y especificidad.

En la revisión de Gorovits y cols (233) como se puede observar en la Fig. 10 en la mayoría de los estudios para detectar ADA utilizaban el ELISA o el RIA, y los puntos de recolección del suero para determinar ADA variaron dependiendo del fármaco, aunque en la mayoría la extracción de la muestra se realizaba inmediatamente antes de la administración del fármaco.

Aunque los resultados de las distintas técnicas analíticas están validados para determinar concentraciones de fármacos biológicos, no se disponen de ensayos que comparen las mismas muestras con diferentes técnicas permitiéndonos obtener una comparación directa de los resultados.

La heterogeneidad de las técnicas y la falta de estandarización internacional de los ensayos y procedimientos hace imposible comparar los diferentes resultados de las pruebas de laboratorio (233). La sensibilidad de los ensayos puede estar afectados por el momento en que se tome la muestra de sangre, por el fenómeno de la interferencia de medicamentos, que suele dar lugar a resultados falsos negativos o a una subestimación de la cantidad total de ADA presente, este fenómeno es prevenible con la técnica PIA.

Por otro lado, la disociación ácida es una técnica cualitativa para detectar precozmente la inmunogenicidad, no detecta IgG4, pero mejora la sensibilidad de la técnica ELISA. Se realiza una disociación de los inmunocomplejos mediante el pre-tratamiento ácido de las muestras (ácido acético 300mM, 15 minutos más Tris 1 M, dilución final 1/10) previo a su detección.

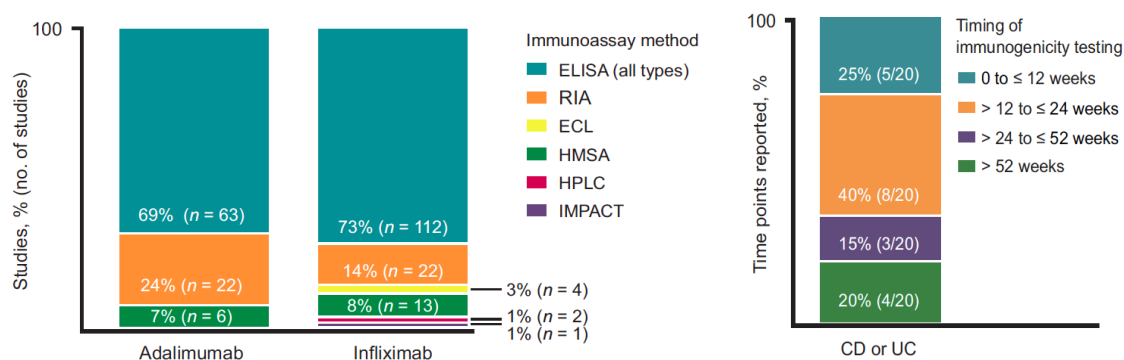


Figura 14: Métodos de inmunoensayo utilizados y puntos temporales utilizados para determinar ADA
 Imagen de Gorovits y cols (233). Clinical & Experimental Immunology. Copyright © 2018.

1.2.4.1.4 Propiedades estructurales

Muchos factores pueden contribuir a la alteración en la estructura de la proteína para provocar una respuesta inmunitaria con formación de Ab entre ellos, la glucosilación, la secuencia primaria de aminoácidos, los contaminantes, los cambios de temperatura y los medios de almacenamiento pueden tener un papel determinante.

1.2.4.2 El efecto de ADA sobre la eficacia del tratamiento

La formación de ADA puede reducir la eficacia del tratamiento por dos posibles mecanismos. En primer lugar, la neutralización de ADA bloquea la unión del fármaco a su objetivo, reduciendo la eficacia del tratamiento. En segundo lugar, la unión de ADA neutralizante y no neutralizante al fármaco puede cambiar la PK, formando inmunocomplejos, que luego se eliminan de la circulación rápidamente, acelerando el aclaramiento, reduciendo la vida media del fármaco y afectando su eficacia terapéutica.

Los ADA dirigidos frente al idiotipo, típico de Ab quiméricos, humanizados y humanos son, aunque no siempre, neutralizantes, ya que interfieren de forma directa en la acción terapéutica del fármaco. No suponen necesariamente la ausencia de acción terapéutica final del fármaco, dependerá del equilibrio entre niveles de fármaco y de los Ab, así como los niveles necesarios de fármaco para obtener los resultados clínicos.

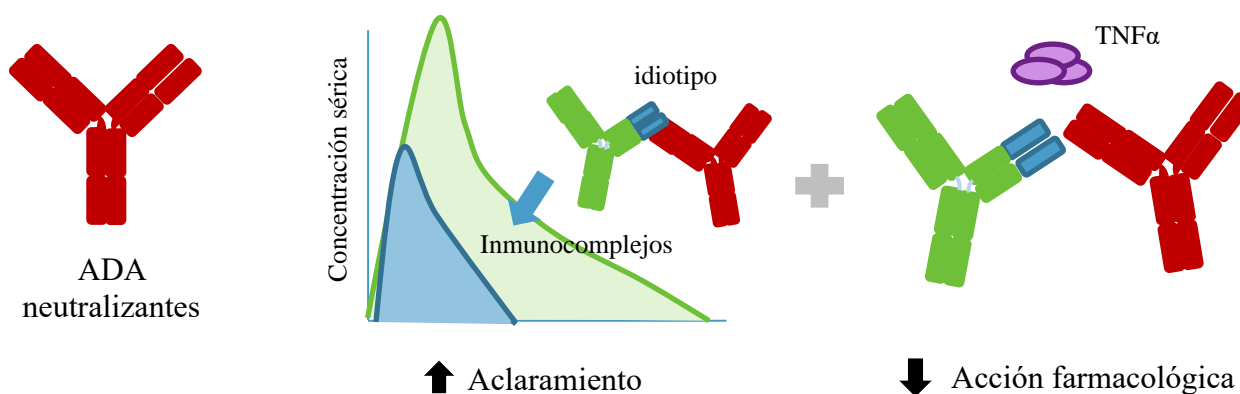


Figura 15: Eliminación del fármaco a través del aclaramiento acelerado

Elaboración propia

En el estudio de Yanai y cols (234) observaron 330 eventos de pérdida de respuesta para IFX y ADL e identificaron que pacientes con niveles de Ab anti-IFX (ATI) > 9 mcg/mL - eq o Ab anti-ADL (ATA) > 4 mcg/mL - eq no respondían a un aumento de dosis con una especificidad del 90% y que pacientes con títulos altos de Ab presentaban mayor duración de respuesta clínica si cambiaban a otro anti-TNF- α que si se intensificaba el fármaco. En otro estudio

realizado en 125 pacientes con EC demostraron que el desarrollo de ATI (cutoff > 8 µg/mL, algunos pacientes alcanzaron valores de 20 µg/mL) estaba correlacionado con una menor duración de la respuesta al tratamiento y a un mayor riesgo de reacciones infusionales (192).

Por tanto, la producción de ADA contra el IFX y el ADL no sólo se ha vinculado a la reducción de la eficacia clínica, sino que también se asocia a una mayor frecuencia de efectos adversos, como las reacciones infusionales (192, 235).

1.2.4.3 Estrategias para disminuir la inmunogenicidad

Las estrategias para reducir la inmunogenicidad en los pacientes incluyen: modificar la frecuencia de administración del medicamento, aumentar la dosis del medicamento o administrar terapias inmunosupresoras para disminuir la capacidad del organismo para producir ADA.

1.3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La EII es un grupo de enfermedades crónicas que incluyen tanto la EC como la CU que han aumentado espectacularmente en los últimos años en nuestro medio (8). El hecho de que se diagnostiquen en las primeras décadas de la vida, junto a su carácter crónico, hace que la repercusión en la calidad de vida de los pacientes sea grande. El pronóstico ha mejorado considerablemente en la última década con la introducción de agentes inhibidores de TNF- α , IFX, ADL, que en ensayos clínicos controlados han demostrado ser más eficaces y mejor tolerables que las terapias convencionales, tales como CyP y la AZA, debido a su actividad en la diana terapéutica, y así es reflejado en las guías europeas de tratamiento (236). Sin embargo, las reacciones infusionales y la falta o pérdida de respuesta son problemas clínicos significativos todavía asociados a las terapias biológicas, y la inmunogenicidad de las proteínas recombinantes anti-TNF- α puede desempeñar un papel clave (237). Por otra parte debido a la inexistencia de otras alternativas terapéuticas en múltiples ocasiones se debe intensificar el tratamiento, con el consiguiente aumento del gasto que supone.

Como se detalla a continuación, existen distintos mecanismos que pueden ser responsables del fallo del tratamiento o pérdida de eficacia con el tiempo de estas terapias biológicas:

La inmunogenicidad de los anti-TNF- α se asocia con una pérdida en la respuesta al tratamiento y la aparición de efectos adversos. La presencia de ADA neutralizantes se asocia con concentraciones séricas de fármaco más bajas, lo que conlleva a una menor eficacia y una mayor tasa de interrupción del tratamiento. En el caso de ADL e IFX, la inmunogenicidad está fuertemente ligada a los niveles subterapéuticos de fármaco en suero y a la falta de respuesta clínica.

Otro de los factores que pueden influir en la pérdida de respuesta al fármaco son los anticuerpos frente a IFX (ATI) o ADL (ATA). La prevalencia de formación de ATI es de un 37 - 61% en pacientes con tratamiento episódico (192), y tan solo del 6 - 16% en el caso del tratamiento de mantenimiento. Inicialmente se relacionó con la naturaleza quimérica del IFX, 25% murino, y estaría ausente en el caso de ADL, enteramente humano. Sin embargo, también se ha descrito la formación de ATA, probablemente debido a la inducción del desarrollo de Ab por parte del sistema inmune frente a cualquier proteína exógena, aunque su estructura sea humana. La relevancia de la presencia de estos ADA se debe a su posible efecto en la disminución de la concentración de fármaco circulante, una menor tasa de respuesta al tratamiento y la posibilidad de aumentar las reacciones infusionales agudas (238). A pesar de que teóricamente podrían estar implicados en la pérdida de respuesta, su papel es debatido dados los resultados discordantes publicados en la bibliografía. Así, mientras que algunos autores han descrito una relación entre la pérdida de respuesta al tratamiento y la presencia de ATI o ATA (239), este hallazgo no ha sido confirmado en otros estudios (240). Esto se podría explicar por la intervención de otros factores en la pérdida de respuesta distintos a la formación de Ab, como podrían ser el aclaramiento del fármaco o la formación de inmunocomplejos. Probablemente, no sólo la presencia de Ab, sino su concentración por encima de un determinado nivel podría causar la pérdida de respuesta en algunos pacientes. Diversos factores asociados con una mayor probabilidad de desarrollo de Ab frente al fármaco pueden ser predictores de mayor pérdida de respuesta, entre los que se han señalado los siguientes: el tratamiento a demanda o episódico frente al periódico o mantenido; la interrupción del tratamiento durante más de 4-6 meses, especialmente si no se ha empleado una pauta de inducción; la no utilización de tratamiento inmunomodulador concomitante, sobre todo en pacientes con tratamiento a demanda, con importancia más debatida en el caso de tratamiento de mantenimiento (238).

La determinación de ADA frente a IFX o ADL debe realizarse cuando la concentración de estos fármacos sea indetectable en la muestra. Si no es así, el fármaco presente interfiere en la determinación, ya que los ADA se unen al fármaco libre dando lugar a falsos negativos. Están en desarrollo nuevos tests que podrían minimizar este efecto (235). Se ha descrito que en pacientes con CU grave la concentración máxima de IFX debe ser menor de 1,4 µg/mL para dar como válida la determinación de ADA, considerándose como no concluyente si la concentración de IFX es mayor de esta cifra (241). Esto dificulta la medición de ADA en pacientes que siguen un tratamiento de mantenimiento.

A nivel no inmunológico, se ha descrito que entre un 16 - 19% de los pacientes presentan niveles bajos de fármaco (144, 240, 241) atribuido principalmente a factores farmacocinéticos que influyen en un mayor aclaramiento del fármaco (242). Otra posibilidad es la existencia de niveles adecuados del fármaco, sin eficacia. Se cree que esto puede explicarse por la activación de vías de inflamación no mediadas por TNF o por la exacerbación paradójica de la enfermedad por anti-TNF- α (243, 244).

La terapia inmunosupresora concomitante puede reducir significativamente la inmunogenicidad, mediante la reducción de la frecuencia de detección de ADA o el retraso de su aparición (245). En el reciente metaanálisis (246) de 865 pacientes, la administración de MTX concomitante reduce la frecuencia de ADA en un 41%.

Por todo lo anteriormente mencionado, para mejorar la selección de los pacientes que se van a beneficiar del mantenimiento con IFX y ADL, la medición de la concentración de fármaco y, probablemente, con menor utilidad clínica por presentar una menor correlación con la respuesta, la medición de ATI o ATA, podría ser un método útil en la práctica clínica para decidir la estrategia a seguir en caso de pérdida de respuesta: intensificación del tratamiento acortando el intervalo de infusión o aumentado la dosis, o el cambio por otro anti-TNF- α . Así, en pacientes con ADA a títulos altos frente al fármaco, en caso de pérdida de respuesta, un incremento de la dosis del fármaco probablemente va a ser ineficaz, y se podría plantear el cambio a otro anti-TNF- α o la asociación de un inmunosupresor al tratamiento para intentar disminuir la inmunogenicidad (247). Por su parte, en pacientes con pérdida de respuesta y ausencia de Ab, si presentan una concentración no detectable de biológico el incremento de dosis o acortamiento del intervalo de administración podría ser efectivo (248). En el caso de una pérdida de respuesta en ausencia de ADA y con concentraciones terapéuticas del fármaco, el cambio por otro anti-TNF- α también podría ser una opción.

Los resultados de estos estudios sugieren que las investigaciones para determinar el régimen óptimo de tratamiento (la dosificación del fármaco, programa de tratamiento y co-medicación) requerido para reducir al mínimo la probabilidad de formación de ADA podría ser una manera eficaz y práctica para hacer frente a la inmunogenicidad de los agentes biológicos anti-TNF- α .

En vista de estos antecedentes, con el presente trabajo se pretende validar un algoritmo que combine tanto parámetros clínicos y biológicos como herramienta útil en la optimización de la terapia biológica para implementarse en la práctica clínica.

La evaluación de la inmunogenicidad de los agentes anti-TNF- α puede traducirse en un mejor entendimiento de la heterogenicidad clínica de los pacientes y en una herramienta práctica para la optimización y personalización de la terapia en la EII.

2. Hipótesis

2. HIPÓTESIS

Los tratamientos biológicos han mejorado el escenario de la EII, pero un tercio de los pacientes todavía son no respondedores primarios y aproximadamente el 30% pierde la respuesta con el tiempo (fallo secundario). Existen distintos mecanismos que pueden ser responsables del fallo del tratamiento o de la pérdida de efectividad con el tiempo, entre los que se encuentra el desarrollo de ADA.

Dado que la efectividad se correlaciona con determinadas concentraciones de fármaco y los anticuerpos con la falta de respuesta y la aparición de reacciones adversas, conocer la persistencia del tratamiento y su relación con estas variables resulta de interés.

Entender qué factores influyen en la persistencia de los anti-TNF- α en la EII y en qué medida depende de las concentraciones de fármaco y ADA sería útil para llevar a cabo una correcta monitorización de la respuesta, reducir o prevenir la aparición de posibles reacciones adversas, optimizar la posología y mejorar el control de la enfermedad.

Por lo tanto, el estudio de la inmunogenicidad de los agentes anti-TNF- α podría traducirse en un mejor entendimiento de la heterogeneidad en la respuesta a estos fármacos y en una herramienta para la optimización y personalización de la terapia en la EII.

3. Objetivos

3. OBJETIVOS

En el presente trabajo de investigación se plantearon los siguientes objetivos:

- Objetivo principal:
 - a. Determinar la influencia del desarrollo de anticuerpos anti-fármaco (ADA) en la persistencia al tratamiento con infliximab (IFX) y adalimumab (ADL) en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU).
- Objetivos secundarios:
 - a. Determinar la persistencia en el tratamiento con IFX y ADL en pacientes con EC y CU.
 - b. Determinar tasas de retención y las principales razones de retirada del tratamiento.
 - c. Determinar la influencia en la persistencia de los siguientes factores:
 - i. Relacionados con el paciente: sexo, hábito tabáquico, IMC, edad al diagnóstico y al inicio del tratamiento biológico.
 - ii. Relacionados con la enfermedad: tipo de diagnóstico (EC o CU), localización y extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, albúmina, proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG) al inicio del tratamiento.
 - iii. Relacionados con el tratamiento farmacológico: fármaco (IFX o ADL), tratamiento inmunosupresor al inicio del biológico, línea de tratamiento, concentración plasmática de fármaco y desarrollo de ADA.
 - iv. Relacionadas con la respuesta: tiempo transcurrido hasta la suspensión de tratamiento y motivo de retirada.
 - d. Determinar la influencia en el desarrollo de ADA de los diferentes factores: diagnóstico, sexo, hábito tabáquico, tratamiento con inmunosupresores, línea de tratamiento, fármaco, albúmina sérica, PCR, VSG y calprotectina fecal) sobre el desarrollo de ADA.
 - e. Determinar la relación entre las RA y el desarrollo de ADA.

4. Material y Método

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO Y POBLACIÓN A ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional y unicéntrico en la Unidad de EII del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (Galicia, España). Se incluyeron todos los pacientes con EII en tratamiento activo con IFX (Remicade®, Remsima®, Inflectra®) o ADL (Humira®, Hyrimoz®, Amgevita®) desde marzo de 2015 hasta julio de 2020 en el análisis de persistencia y desde marzo de 2015 hasta noviembre 2020 en el análisis de inmunogenicidad.

4.1.1 Criterios de inclusión

4.1.1.1 Análisis de persistencia

- Hombre o mujer ≥ 18 años y de cualquier raza/etnia.
- Pacientes diagnosticados de EII a tratamiento con IFX o ADL.
- Capaz de comprender, firmar y fechar un formulario de consentimiento informado aprobado por el CEIC.

4.1.1.2 Análisis de la inmunogenicidad

- Hombre o mujer ≥ 18 años y de cualquier raza/etnia.
- Pacientes diagnosticados de EII a tratamiento con IFX o ADL.
- Capaz de comprender, firmar y fechar un formulario de consentimiento informado aprobado por el CEIC.
- Disponer de una muestra de concentración plasmática de fármaco y/o anticuerpos anti-fármaco.

4.1.2 Criterios de exclusión

4.1.2.1 Análisis de persistencia

- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.
- Pérdida de seguimiento.
- Pacientes con menos de 6 meses de tratamiento.

4.1.2.2 Análisis de la inmunogenicidad

- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado.
- Pérdida de seguimiento.
- Nota: para el apartado de inmunogenicidad no se aplicó el criterio de exclusión de pacientes con menos de 6 meses de tratamiento.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

Los pacientes fueron informados sobre el estudio y su posible participación de forma voluntaria, para lo cual sería necesaria la obtención del consentimiento informado aprobado por el CEIC de Galicia, firmado y fechado (ANEXO 4).

A cada uno de los pacientes a los que se les propuso participar en el estudio, se les entregó un documento escrito denominado Hoja de Información al Paciente, que contenía la información relevante y necesaria para que el paciente pudiera decidir si deseaba participar en el estudio (ANEXO 4).

El paciente podía conocer sus resultados si así lo expresaba y retirarse voluntariamente del estudio. Se respetó en todo momento la confidencialidad de los datos personales del paciente según los principios éticos básicos de la investigación con muestras biológicas.

4.3 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Se recogieron las siguientes variables, siempre que estuvieran disponibles, a través de la historia clínica electrónica accesible en el Servicio Galego de Saúde a través de la plataforma IANUS.

4.3.1 Relacionadas con el paciente

Se registró el sexo, el hábito tabáquico, el peso y la altura (con las que se calculó el índice de masa corporal - IMC) y la edad tanto en el momento del diagnóstico como al inicio del tratamiento con IFX o ADL.

4.3.2 Relacionadas con la enfermedad

Se registró la fecha y el tipo de diagnóstico (EC o CU), la localización y la extensión de la enfermedad.

4.3.3 Relacionadas con el tratamiento farmacológico

Se registró la fecha de inicio del tratamiento, el tipo de fármaco (IFX o ADL) y la línea de tratamiento, así como el tratamiento inmunosupresor concomitante. Además, se registraron la albúmina sérica, la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) más recientes previas al inicio del tratamiento. En los pacientes donde estuvieron disponibles, se registraron adicionalmente las concentraciones plasmáticas de fármaco. En el estudio de inmunogenicidad se registraron también las concentraciones de anticuerpo-antifármaco y la calprotectina en heces.

Se consideraron como normales los valores de PCR iguales o inferiores a 0,5 mg/dL y los valores de VSG, inferiores de 30 mm/h. El nivel de referencia de la calprotectina en nuestro laboratorio es de 50 mcg/g.

En relación con las concentraciones de fármaco, se consideraron valores en rango terapéutico aquellos por encima de 3 mg/L para IFX y 5 mg/L para ADL. Se consideraron anticuerpos anti-IFX y anti-ADL positivos valores por encima de 5 y 10 AU/mL respectivamente.

Finalmente, se registró la fecha de suspensión del tratamiento y el motivo de retirada.

4.4 MÉTODOS

4.4.1 Registro de datos

Las variables a estudio de cada paciente se registraron en una base de datos de forma retrospectiva. Aquellas relacionadas con el tratamiento farmacológico se registraron en forma de episodios. Un episodio se definió como el tratamiento realizado con un fármaco, una posología y una línea de tratamiento determinada. Cualquier modificación de fármaco, posología o línea de tratamiento se consideró un episodio diferente.

Los episodios registrados se exportaron para su análisis, siendo agrupados por paciente, fármaco o línea de tratamiento según el caso.

Nota aclaratoria: de esta forma, un paciente que iniciase un tratamiento con IFX a 5 mg/Kg durante 1 año, posteriormente se intensificase a 10 mg/Kg durante 6 meses y finalmente cambiase a ADL durante 2 años, generaría inicialmente 3 episodios y al agruparse por paciente, fármaco y línea de tratamiento, generaría 2 episodios: uno correspondiente al tratamiento con IFX en primera línea y otro correspondiente al ADL en segunda línea.

4.4.2 Estudio de la persistencia

La persistencia en un tratamiento farmacológico se define como el tiempo desde el inicio hasta la interrupción de la terapia (249).

En cada paciente se registró la fecha de inicio y si continuaba en el mismo tratamiento al finalizar el seguimiento. En caso negativo, se procedió a registrar las fechas de inicio y finalización de los tratamientos intermedios utilizados.

La persistencia en cada paciente se calculó como la diferencia entre la fecha de finalización del tratamiento o de la última consulta donde se recogiera el tratamiento activo y la fecha de inicio.

Los resultados de persistencia se expresaron con el valor de la mediana y el rango intercuartílico o la mediana y el 0,95 del intervalo de confianza según el caso.

Las causas de retirada del tratamiento se clasificaron en: baja efectividad, infección, reacción a la administración, aparición de neoplasia, cirugía relacionada con la enfermedad y otras causas.

Estudios previos encontraron relación entre algunas de las variables estudiadas y la efectividad, por lo que inicialmente se realizó un análisis exploratorio de estas variables: el diagnóstico, la línea de tratamiento y las concentraciones de fármaco (250-253). Adicionalmente se incluyó en este análisis el tipo de fármaco utilizado.

Para estos análisis se utilizaron agrupaciones de episodios por paciente y diagnóstico o línea de tratamiento según el caso. Posteriormente se utilizó una agrupación combinada de paciente y línea de tratamiento para el resto de los análisis.

4.4.3 Estudio de la inmunogenicidad

El riesgo acumulado de detección de ADA se definió como la probabilidad de detectar ADA en una muestra transcurrido un periodo de tiempo. Para su cálculo se determinó el tiempo

entre la fecha de inicio del tratamiento y la de la toma de muestra, evaluando en ese momento la presencia de ADA.

Para determinar la población a estudio para este apartado se seleccionaron los registros agrupados por paciente y línea de tratamiento que tuvieran al menos una determinación analítica de fármaco. Se comparó la población obtenida con la seleccionada en el apartado de persistencia para determinar la representatividad de la misma. En este apartado no se excluyeron los pacientes con duración de tratamiento menor de 6 meses.

4.4.4 Criterios de agrupación de variables

Tanto en el análisis de persistencia como en el de inmunogenicidad cuando en el proceso de agrupación de episodios se disponía de varios valores para una única variable, fue necesario utilizar criterios de selección para escoger el valor más representativo de la misma. Se utilizaron los siguientes criterios:

- Concentración de fármaco: se seleccionó la última registrada.
- Variables analíticas (albúmina, VSG, PCR, calprotectina): se recogieron los valores más próximos al inicio de cada episodio con una diferencia máxima de un mes.
- Inmunosupresores: se seleccionó como positivo si se habían iniciado al principio del tratamiento.

4.4.5 Toma de muestras

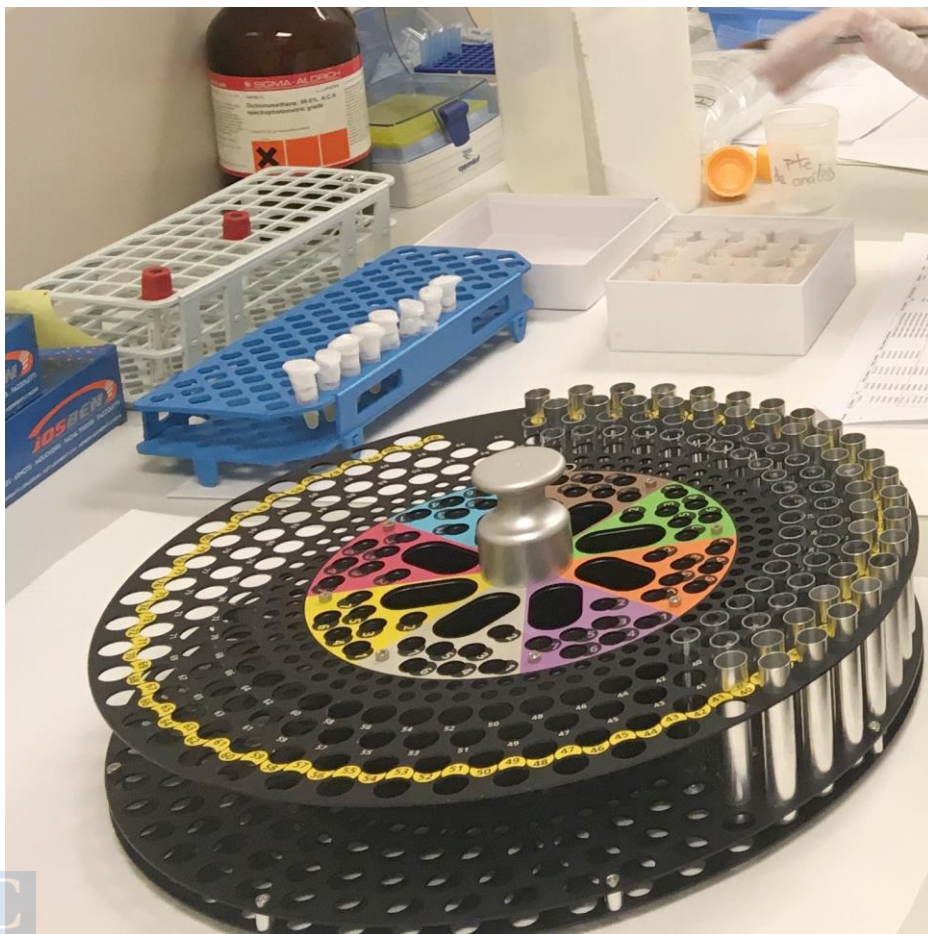
Las muestras de sangre total se extrajeron inmediatamente antes de la infusión de la siguiente dosis (nivel valle). Posteriormente, y antes de 4 horas, las muestras fueron centrifugadas en el Servicio de Farmacia durante 10 minutos a 3.500 rpm y se separó el suero en alícuotas de 0,5 mL. Se conservaron a -80°C . En el momento de analizarlas se descongelaban y llevaban a temperatura ambiente.

4.4.5.1 Determinaciones analíticas

La determinación se realizó mediante enzimoimmunoanálisis de adsorción. Se utilizó un analizador ELISA automatizado (Triturus[®], Grifols, Barcelona, España) (Figura 12). Se utilizaron los kits de ensayo de Promonitor[®] (Proteomika; Menarini Diagnostics, Badalona, España), de acuerdo con las instrucciones del fabricante.



Figura 16: Equipo Triturus®. A: Analizador ELISA automatizado



B: Carrusel para colocación de muestras biológicas y reactivos.

4.4.5.2 Especificaciones técnicas

El protocolo de análisis estaba validado según las recomendaciones de la guía “Bioanalytical Method Validation, Guideline for Industry” (FDA, versión de mayo de 2001) (251). 4.5.1.3 Preparación de los reactivos para la determinación de IFX o ADL

El protocolo de preparación constaba de los siguientes pasos:

1. Se homogeneizaban todos los reactivos mediante inversión antes de su uso. Posteriormente se atemperaban durante 10 min a temperatura ambiente (20-25°C).
2. Se preparaba una disolución tampón (buffer) diluida 1:20 con agua destilada a partir de una disolución concentrada incluida en cada kit.
3. Se programaban dos diluciones para cada muestra: 1:10 y 1:200. De esta forma se conseguía detectar un rango de detección que incluía concentraciones bajas y altas.
4. Por último, se colocaban en el carrusel los calibradores, los controles positivo y negativo y los conjugados correspondientes según el fármaco a detectar (peroxidasa de rábano - HRP).
5. Al finalizar cada análisis se validaban los resultados si la curva de calibrado obtenida era adecuada y los controles positivo y negativo eran correctos. Los resultados finales se corregían por el factor de dilución y se expresaban en $\mu\text{g/mL}$.

4.4.5.2.1 Cálculo de las concentraciones

Se calculaba la concentración de fármaco interpolando de la curva de calibrado los valores de densidad óptica (DO) obtenidos de la lectura de las muestras. Si los valores de DO de ambas diluciones de muestra eran mayores que los calibradores se informaba el resultado como $> 14,4 \text{ mcg/mL}$ en el caso de IFX o $> 12,0 \text{ mcg/mL}$ en el caso de ADL.

4.4.5.3 Preparación de los Reactivos para determinación de anti-IFX o anti-ADL

Se procedía de la misma forma que en el caso anterior cambiando las diluciones en función del fármaco. En el caso del kit de detección de anticuerpos anti-IFX se utilizaba una muestra sin diluir y otra con dilución 1:10.

4.4.5.3.1 Cálculo de las concentraciones

Para el cálculo de resultados se interpolaba de la curva de calibrado los valores de DO obtenidos de las muestras. En este caso se utilizaban unidades arbitrarias (AU).

Los valores se informaron según el valor de corte proporcionado por el kit anti-IFX y anti-ADL:

≤ 5 AU/mL = valor negativo para anticuerpos contra IFX, no se detectan anticuerpos anti-IFX.

> 5 AU/mL = valor positivo para anticuerpos contra IFX, se detectan niveles de anticuerpos anti-IFX más elevados que el valor de corte.

≤ 10 AU/mL = valor negativo para anticuerpos contra ADL, no se detectan anticuerpos anti-ADL.

> 10 AU/mL = valor positivo para anticuerpos contra ADL, se detectan niveles de anticuerpos anti-ADL más elevados que el valor de corte.

4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

4.5.1 Tamaño muestral

Para la estimación de la persistencia no se realizó estimación del tamaño muestral.

Para el estudio de la inmunogenicidad se estimó un tamaño muestras mínimo de 200 pacientes, considerando una población aproximada de 400 pacientes con una heterogeneidad del 50%, con una confianza del 95% y un error del 5%.

4.5.2 Tratamiento y análisis de variables

Las variables categóricas se describieron como porcentajes. Se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para comparar las proporciones.

Las variables continuas se describieron con la media, la mediana o el rango intercuartílico (IQR). En el caso de la persistencia se empleó la mediana y los límites de confianza 0,95 inferior y superior (0,95 LI, LS respectivamente).

Para la comparación de medias se comprobó la normalidad y homocedasticidad. Para la comprobación de normalidad se utilizó la prueba de Kolmogórov-Smirnov o Shapiro-Wilks (si el número de muestras era menor a 50) y para la comprobación de igualdad de varianzas la prueba de Levene. En el caso de normalidad se utilizó la prueba t y en el caso de no normalidad la prueba U de Mann Whitney. El umbral de significación estadística se estableció en $p < 0,05$ en todas las pruebas.

En los análisis de influencia de factores en la persistencia (supervivencia) se utilizó el modelo de riesgo proporcional de Cox. Se realizó la normalización de las variables previa al análisis.

Las variables con un valor de $p < 0,25$ en el análisis univariado se incluyeron en el modelo de Cox multivariado. Se comprobó que el modelo final cumpliera con los supuestos de proporcionalidad (mediante el método de los residuos de Schoenfeld) y ausencia de datos anómalos (mediante los residuos $dfbeta$).

Para las comparaciones múltiples, con el fin de comprobar si existía interacción entre algunos parámetros clínico-patológicos, se utilizó el test ANOVA. Para explorar la persistencia de los diferentes anti-TNF- α por línea de tratamiento y por tratamiento, se realizaron curvas de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier comparado con la prueba de Log Rank.

Los estudios de supervivencia permiten incluir pacientes con diferentes periodos de seguimiento, por lo que son ideales para estudiar la persistencia. En el estudio sólo han sido incluidos pacientes con posibilidad de un seguimiento mínimo de 26 semanas, para que pueda producirse el evento. Con esto, evitamos el sesgo de censura, por el cual se calcula la probabilidad de supervivencia en un número elevado de pacientes en los que no ha dado tiempo a que se produzca la suspensión o cambio de tratamiento.

4.5.3 Software utilizado

Los datos se registraron utilizando como base de datos LibreOffice Base. El análisis de datos se realizó con el software KNIME GmbH (versión 4.2.3) y el paquete estadístico R (versión 3.6.3) (<http://www.R-project.org>, the R Foundation for Statistical Computing).

5. Resultados

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DE PERSISTENCIA

5.1.1 Características de la población

Se registraron 1.593 episodios correspondientes a 495 pacientes, 342 con EC y 153 con CU.

No se analizaron 814 episodios correspondientes a 44 pacientes debido a las siguientes causas:

No cumplimiento de criterios de inclusión:

- Edad del inicio del biológico menor de 18 años (18 pacientes).
- Duración de tratamiento menor de 6 meses (19 pacientes).
- Inicio con golimumab (1 paciente).

Cumplimiento de criterios de exclusión:

- Pérdida de seguimiento (6 pacientes, 3 de ellos por traslado de centro).

Tras aplicar estos criterios quedaron 779 episodios correspondientes a 451 pacientes, 309 con EC y 142 con CU.

El diagrama de flujo de selección de pacientes se muestra en la Figura 13.

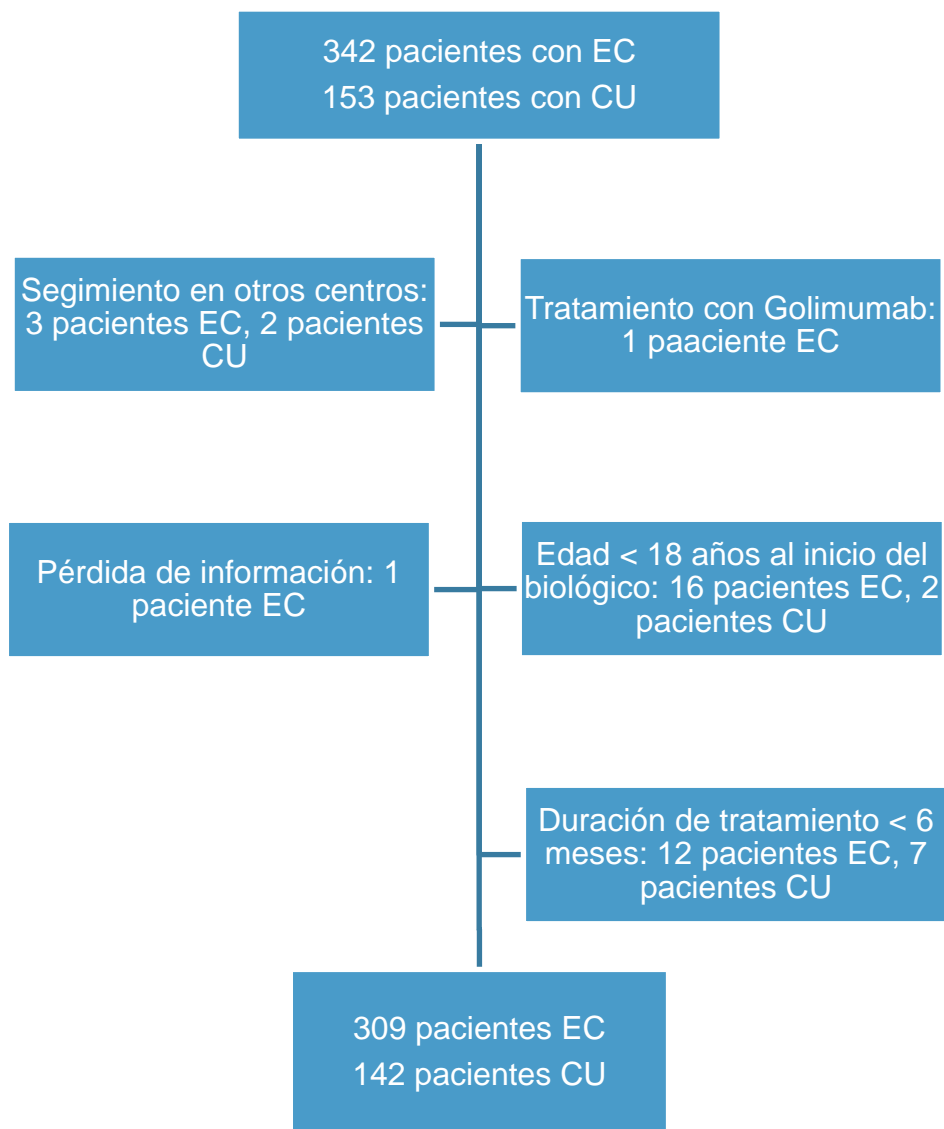


Figura 17: Diagrama de la selección de pacientes

El tiempo de seguimiento del estudio fue de 1.717,29 años-persona. La duración del seguimiento, expresada como mediana (rango intercuartílico) para la población total del estudio fue de 9,80 (8,63 - 10,68) años.

La mediana de duración del seguimiento para la población con EC fue de 9,78 (8,63 - 11,34) años.

La mediana de duración del seguimiento para la población con CU 9,20 (6,41 - 12,08) años.

Para este análisis se realizó una agrupación por paciente, sin contar ni el diagnóstico ni línea de tratamiento.



Las características de la población a estudio clasificada por diagnóstico se muestran en la tabla 11.

Tabla 11: Características de la población.

	Valores perdidos	Enfermedad de Crohn (n= 309)	Colitis ulcerosa (n= 142)	P
Sexo femenino - n (%)	0 (0,00%)	170 (55,02%)	67 (47,18%)	0,1218
Fumador - n (%)	40 (8,08%)	78 (25,24%)	11 (7,75%)	< 0,001
Peso (Kg) - mediana (IQR)	46,0 (9,29%)	68,4 (58,3- 80,0)	73,2 (60,0 - 82,0)	0,016
IMC (kg/m ²) ≥ 25 - n (%)	200 (40,40%)	74 (23,95%)	43 (30,28%)	0,333
IMC (kg/m ²) - mediana (IQR)	200 (40,40%)	24,09 (20,63 - 27,58)	25,39 (22,31 - 27,77)	0,153
Inmunosupresores concomitantes - n (%)	7 (1,41%)	169 (54,69%)	79 (55,63%)	0,777
Duración de la enfermedad (años) - mediana (IQR) - tiempo desde diagnóstico a biológico	2 (0,40%)	3,37 (0,90 - 9,37)	3,62 (1,64 - 10,27)	0,012
Edad al diagnóstico (años) - mediana (IQR)	2 (0,40%)	30,0 (23,0 - 48,0)	34,0 (26,0 - 48,0)	0,018
Edad al inicio del anti-TNF- α (años) - mediana (IQR) (años)	0 (0,00%)	37,0 (28,0 - 49,0)	42,0 (33,0 - 56,0)	< 0,001
PCR inicial (mg/dL) ≥ 0,5 - n (%)	46 (9,29%)	158 (51,13%)	72 (50,70%)	0,23
PCR inicial (mg/dL) - mediana (IQR)	46 (9,29%)	0,86 (0,34 - 1,96)	0,77 (0,17 - 2,34)	0,41
VSG inicial (mm/h) - mediana (IQR)	31 (6,26%)	16,0 (7,0 - 32,0)	18,0 (8,0 - 36,0)	0,838
Albúmina inicial (g/dL) - mediana (IQR)	29 (5,86%)	4,2 (3,2 - 4,4)	4,1 (3,8 - 4,4)	0,032

	Valores perdidos	Enfermedad de Crohn (n= 309)
Edad al diagnóstico	0 (0,00%)	
< 16 años (A1)		0 (0,00%)
17-40 años (A2)		174 (56,31%)
> 40 años (A3)		135 (43,69%)
Localización	9 (2,91%)	
Ileal (L1)		121 (39,16%)
Colónica (L2)		52 (16,82%)
Ileocolónica (L3)		123 (39,82%)
Gastrointestinal (L4)		4 (1,29%)
* Afectación perianal (p)		45 (12,33%)
Patrón evolutivo	9 (2,92%)	
No estenosante ni penetrante (B1)		152 (49,19%)
Fibrostenosante (B2)		86 (27,83%)
Fistulizante (B3)		62 (20,06%)

	Valores perdidos	Colitis ulcerosa (n= 142)
Extensión	8 (5,63%)	
E1 proctitis ulcerosa		23 (16,19%)
E2 colitis izquierda		75 (52,82%)
E3 extensa		36 (25,36%)
Gravedad	9 (6,34%)	
Remisión clínica (S0)		0 (0,00%)
Leve (S1)		29 (20,42%)
Moderada (S2)		75 (52,82%)
Grave (S3)		29 (20,42%)

Se han observado diferencias entre ambas poblaciones en el porcentaje de fumadores. Siendo mayor en el grupo de pacientes con EC. En cuanto al tiempo desde el diagnóstico al inicio del biológico, se observó que fue mayor para la población con CU y que la edad al diagnóstico también fue mayor. Las diferencias en las concentraciones séricas de albúmina aun siendo estadísticamente significativas, no son clínicamente relevantes.

5.1.2 Análisis exploratorio

Conocidas las características de la población, se agruparon los episodios por paciente, realizando un análisis inicial exploratorio sobre las siguientes variables: diagnóstico, línea de tratamiento, fármaco empleado y concentraciones de fármaco en rango tras la monitorización terapéutica del fármaco (TDM).

Los 779 episodios seleccionados se agruparon por paciente, fármaco y línea de tratamiento. De ese modo, se obtuvieron 529 episodios, 419 correspondientes a tratamiento anti-TNF- α en primera línea y 110 en segunda.

Estos episodios procedían de 451 pacientes, de los cuales 341 pacientes aportaron exclusivamente episodios de primera línea anti-TNF- α , 32 pacientes aportaron episodios de segunda línea anti-TNF- α y 78 pacientes aportaron registros en ambas líneas de tratamiento.

La persistencia global expresada en forma de mediana (rango intercuartílico) fue de 5,83 (5,09 - 6,66) años.

5.1.2.1 Diagnóstico

La persistencia expresada como mediana (intervalo de confianza del 95%) en la EC mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,021$) con respecto a la encontrada en CU: 6,33 (5,51 - 7,48) años vs 4,36 (3,21 - 6,49) años, respectivamente (Gráfico 1).

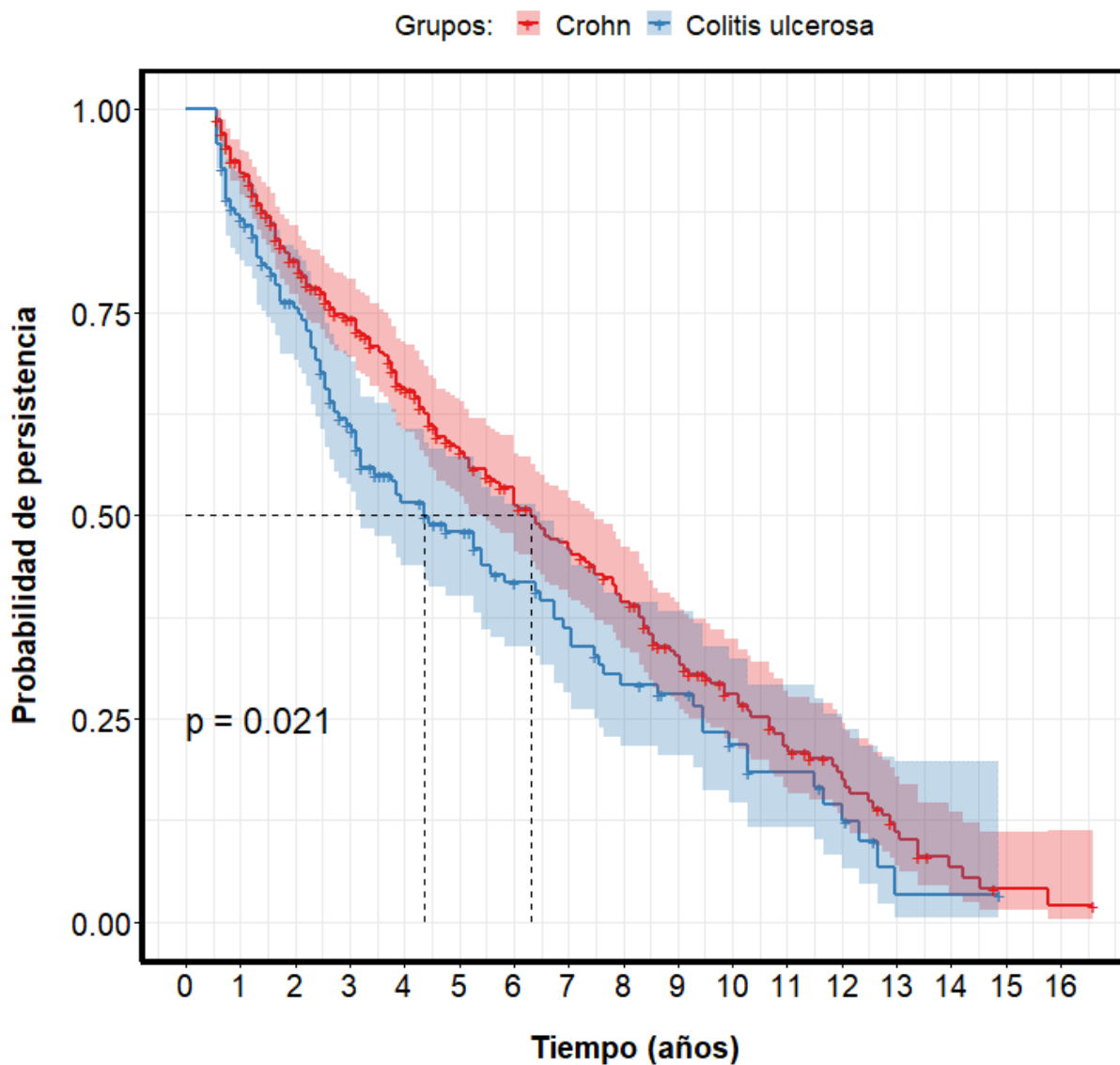


Gráfico 1: Influencia del diagnóstico en la persistencia al tratamiento

5.1.2.2 Línea de tratamiento

La persistencia expresada como mediana (intervalo de confianza del 95%) asociada con la primera línea de tratamiento anti-TNF- α mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,002$) con respecto a la segunda línea: 6,33 (5,26 - 7,48) años vs 4,44 (2,71 - 6,41) años, respectivamente (Gráfico 2).

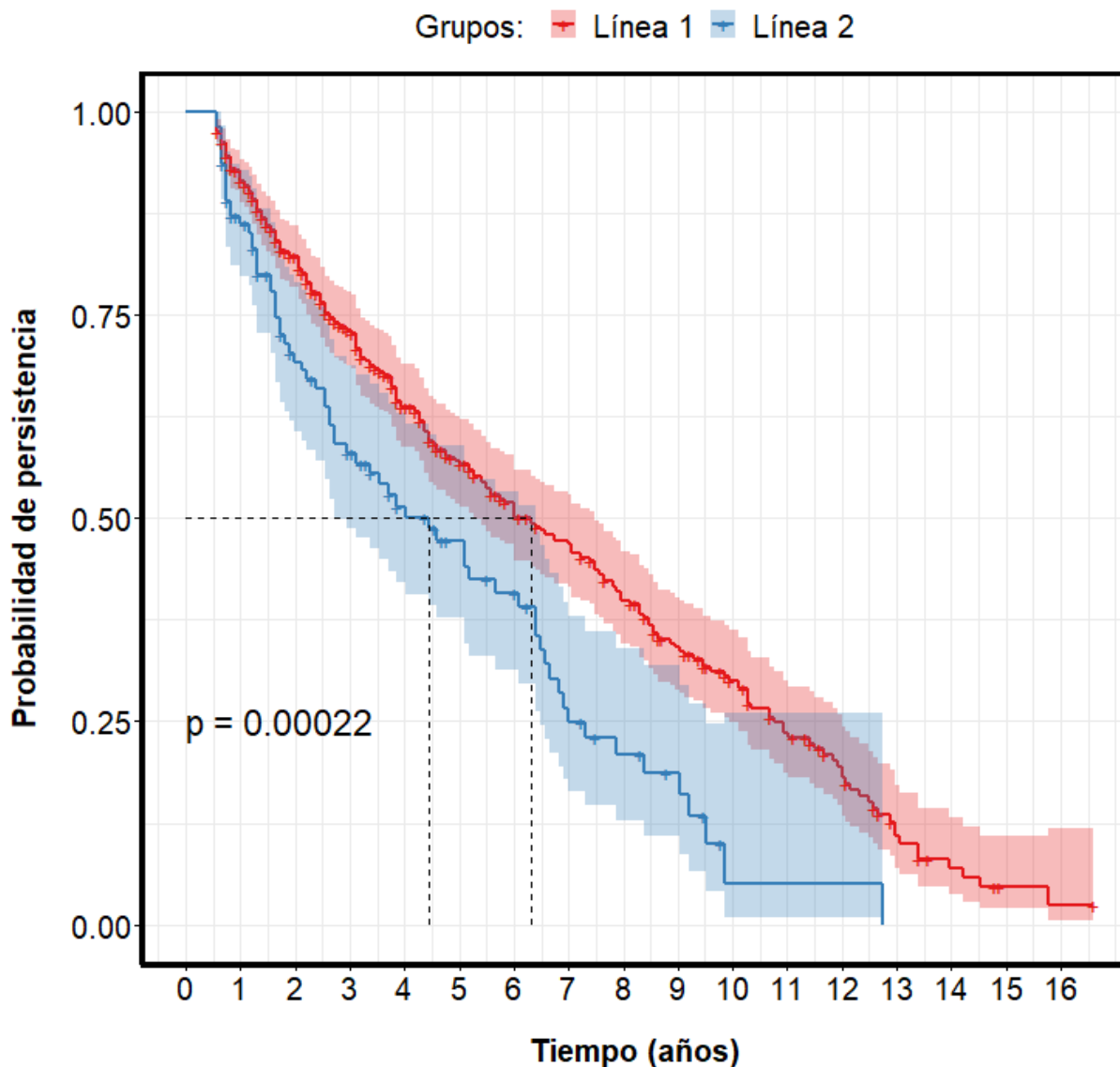


Gráfico 2: Influencia de la línea de tratamiento en la persistencia al tratamiento

5.1.2.3 Fármaco

La persistencia expresada como mediana (intervalo de confianza del 95%) asociada con IFX muestra una diferencia sin significación estadística ($p=0,14$) con respecto a ADL: 6,08 (5,18 - 7,48) años vs 5,51 (4,36 - 6,66) años, respectivamente (Gráfico 3).

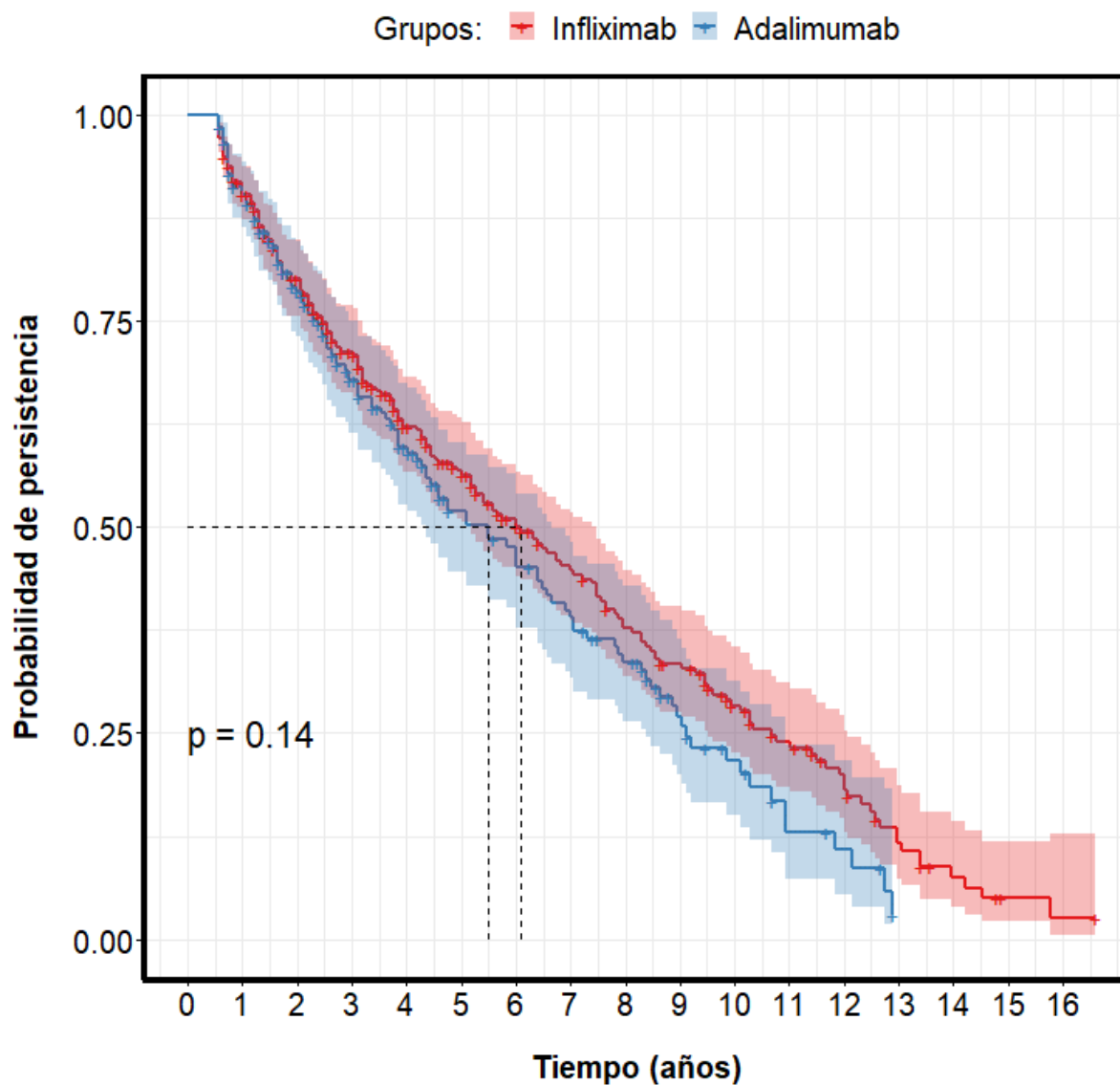


Gráfico 3: Influencia del fármaco en la persistencia al tratamiento

5.1.2.4 TDM

La persistencia expresada como mediana (intervalo de confianza del 95%) asociada con las concentraciones de fármaco en rango terapéutico, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,034$) con respecto a concentraciones por debajo del mismo: 7,89 (4,77 - NA¹) años vs 5,84 (4,36 - 7,64) años, respectivamente (Gráfico 4).

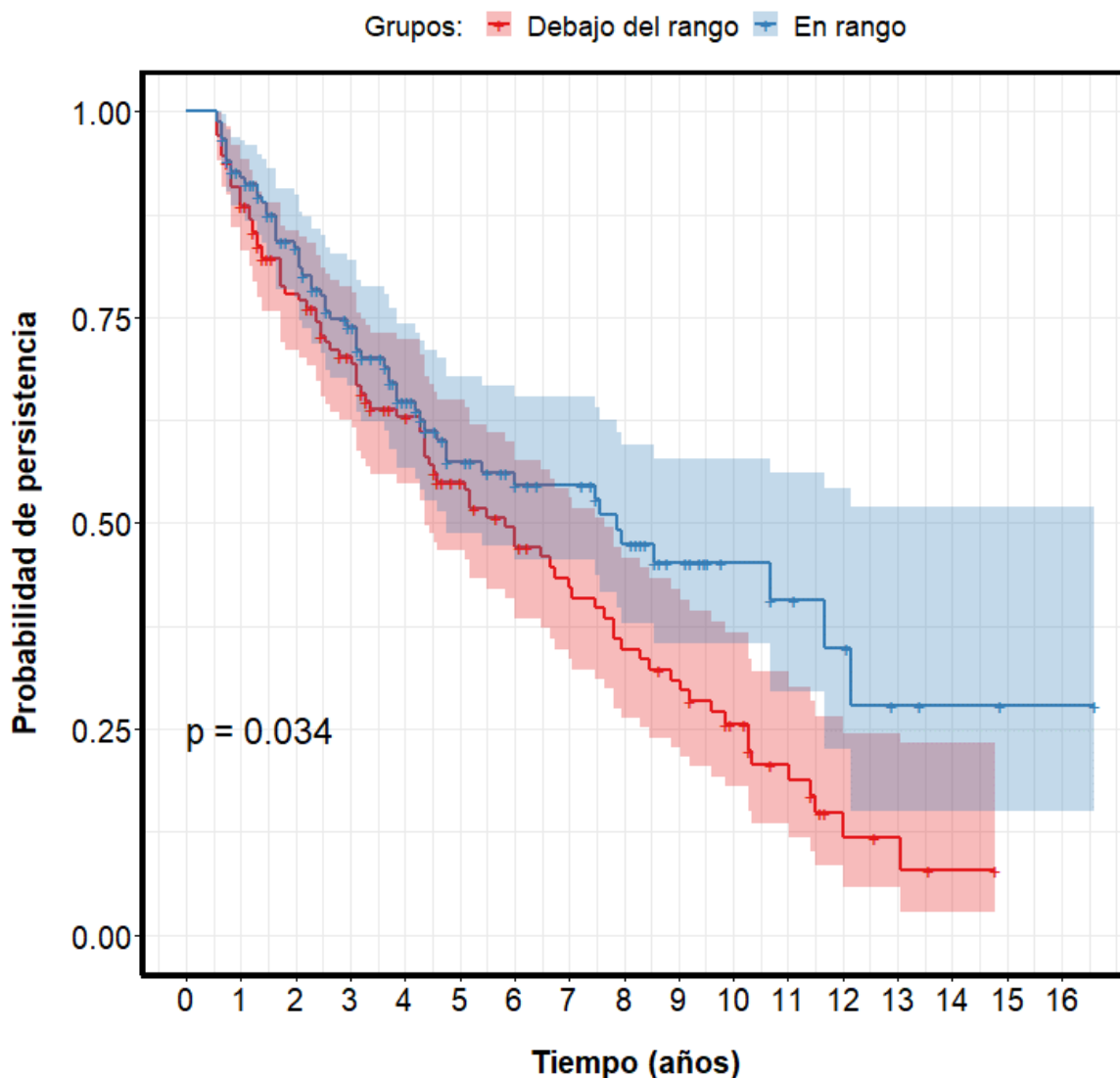


Gráfico 4: Influencia del TDM en la persistencia al tratamiento

¹ No pudo estimarse el límite superior del intervalo de confianza.

5.1.2.5 ADA

La persistencia expresada como mediana (intervalo de confianza del 95%) asociada con la presencia de ADA, mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,034$) con respecto a su ausencia: 2,71 (1,73 - 6,49) años vs 7,40 (6,33 - 8,47) años, respectivamente (Gráfico 5).

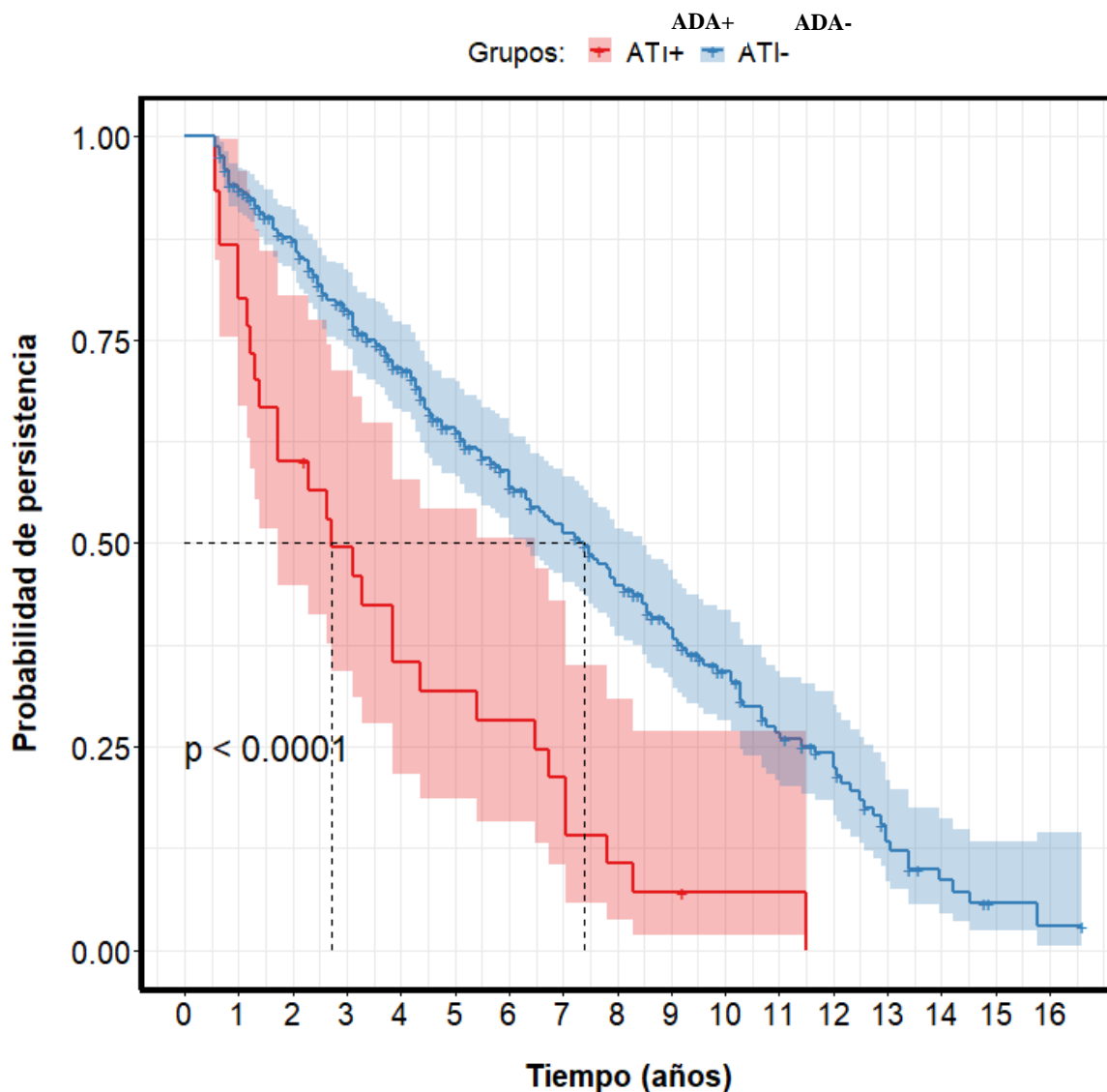


Gráfico 5: Influencia de los ADA en la persistencia al tratamiento

5.1.3 Cohorte con Enfermedad de Crohn

Las características de los pacientes según la línea de tratamiento se detallan a continuación.

Tabla 12: Características de las poblaciones según la línea de tratamiento anti-TNF- α .

	Línea 1 (n= 295)	Línea 2 (n= 70)
Sexo femenino - n (%)	158 (53,56%)	45 (64,28%)
Fumador - n (%)	71 (24,07%)	22 (31,43%)
IMC (kg/m ²) \geq 25 - n (%)	71 (24,07%)	18 (25,71%)
IMC (kg/m ²) - mediana (IQR)	24,13 (20,93-27,58)	23,37 (19,76-26,89)
Inmunosupresores concomitantes - n (%)	166 (56,27%)	22 (31,43%)
Duración de la enfermedad (años) - mediana (IQR) - tiempo desde diagnóstico a biológico	3,29 (0,82-9,45)	8,3 (4,36-11,75)
Edad al diagnóstico (años) - mediana (IQR)	30,0 (23,0-41,0)	27,5 (20,0-37,0)
Edad al inicio del anti-TNF- α (años) - mediana (IQR) (años)	37,0 (27,0-49,0)	37,5 (29,0-49,0)
PCR inicial (mg/dL) \geq 0,5 - n (%)	153 (51,86%)	36 (51,43%)
PCR inicial (mg/dL) - mediana (IQR)	0,86 (0,36-1,98)	0,97 (0,05-2,22)
VSG inicial (mm/h) - mediana (IQR)	16,0 (7,0-32,0)	18,0 (9,5-33,0)
Albúmina inicial (g/dL) - mediana (IQR)	4,2 (3,9-4,4)	4,05 (3,4-4,3)
Localización L1 ileal	118 (40,00%)	30 (42,87%)
Localización L2 colónica	50 (16,94%)	2 (12,86%)
Localización L3 ileocolónica	116 (39,32%)	29 (41,43%)
Localización L4 gastrointestinal	3 (1,02%)	1 (1,43%)
Adalimumab - n (%)	114 (38,64%)	48 (68,57%)

* PCR: Proteína C reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular

5.1.3.1 Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α

Las tasas de retención globales contabilizadas según los episodios en los pacientes con EC fueron del 61,92% (226/365). Las razones de discontinuación de tratamiento en función de la persistencia se muestran la siguiente gráfica.

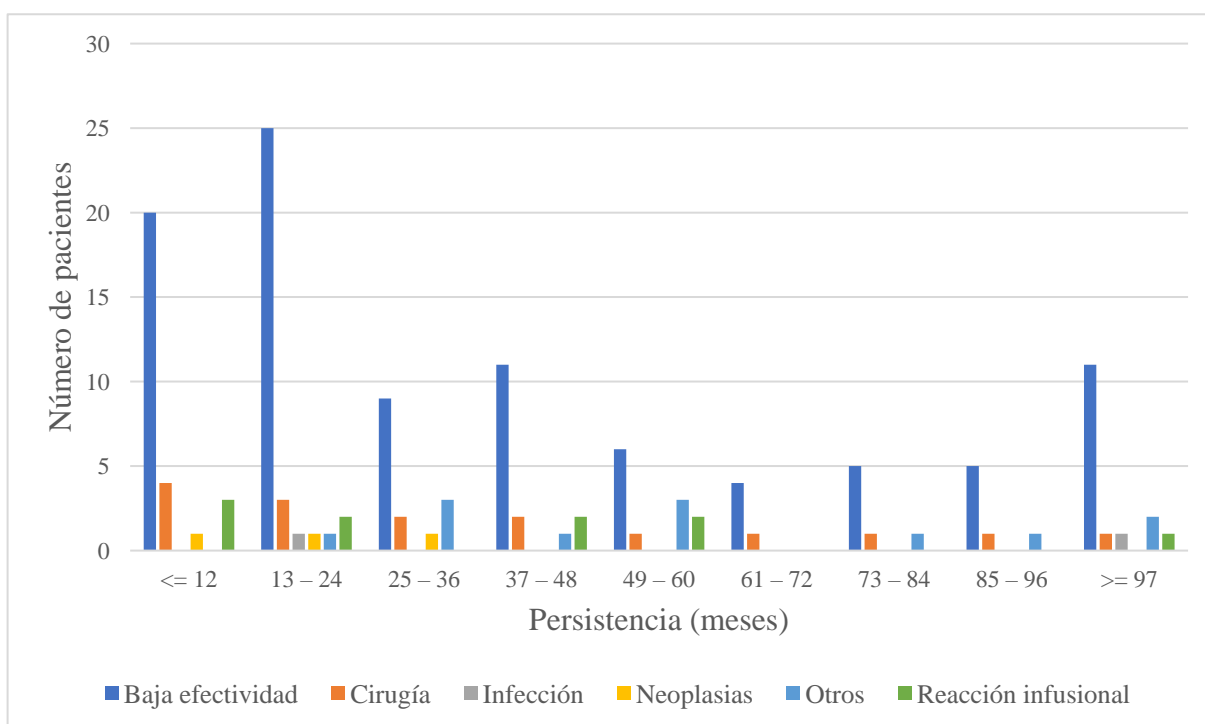


Gráfico 6: Motivos de retirada y tiempos de persistencia al tratamiento en EC

Los motivos de retirada del fármaco en función de cada línea de tratamiento y según el fármaco, se detallan a continuación.

5.1.3.1.1 Por línea de tratamiento

La tasa de retención en primera línea fue de 62,37% y del 60,00% en segunda. Los motivos de retirada del tratamiento fueron: baja efectividad, cirugía, infección, reacciones infusionales, neoplasias y otros motivos. En las siguientes tablas se muestran las razones de retirada del fármaco y sus tasas de retención, tanto por línea de tratamiento como por fármaco.

Tabla 13: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según la línea de tratamiento.

Línea de tratamiento	Continúa	Cirugía	Baja efectividad	Otros	Infección	Reacción infusional	Neoplasias	Total
1 ^a	184	12	75	10	2	9	3	295
	62,37%	4,07%	25,42%	3,39%	0,68%	3,05%	1,02%	
2 ^a	42	4	21	2	-	1	-	70
	60,00%	5,71%	30,00%	2,86%	-	1,43%	-	
Total	226	16	96	12	2	10	3	365

5.1.3.1.2 Por fármaco

Con respecto al agente anti-TNF- α empleado la tasa de retención fue de 66,67% para ADL y 58,13% para IFX.

Tabla 14: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según el fármaco utilizado.

Fármaco	Continúa	Cirugía	Baja efectividad	Otros	Infección	Reacción infusional	Neoplasias	Total
ADL	108	4	45	3	0	2	0	162
	66,67%	2,47%	27,78%	1,85%	0,00%	1,23%	0,00%	
IFX	118	12	51	9	2	8	3	203
	58,13%	5,91%	25,12%	4,43%	0,99%	3,94%	1,48%	
Total	226	16	96	12	2	10	3	365

5.1.3.2 Factores que afectan a la persistencia de los tratamientos biológicos

5.1.3.2.1 Primera línea

Modelo inicial

En el modelo de Cox univariado (tabla 15), se encontraron los siguientes factores influyentes en la persistencia del tratamiento de primera línea con un agente anti-TNF- α ($p < 0,25$): sexo femenino ($p = 0,218$), PCR ($p = 0,150$), concentraciones de fármaco en rango terapéutico ($p = 0,076$) y año de inicio del fármaco biológico después de 2014 ($p < 0,001$).

En el subgrupo ADL, estos factores fueron tabaquismo ($p = 0,235$), FC ($p = 0,159$), VSG ($p = 0,197$) y el año de inicio del fármaco biológico después de 2014 ($p < 0,001$). En el subgrupo IFX, los factores asociados con persistencia fueron sexo femenino ($p = 0,112$), FC ($p = 0,230$) y las concentraciones de fármaco en el rango terapéutico ($p = 0,081$).

Después de un análisis de Cox multivariado (tabla 15 y figura 19), solo las concentraciones de fármaco fuera del objetivo, la presencia de ADA y la localización ileal, se asociaron significativamente con una menor persistencia del tratamiento anti-TNF- α de primera línea. En el subgrupo ADL, el tabaquismo ($p= 0,109$) y VSG 30 mm/h ($p= 0,099$) se asociaron con mayor persistencia. En el subgrupo de IFX, solo las concentraciones de fármaco en el intervalo terapéutico se asociaron con una mayor persistencia del tratamiento anti-TNF- α de primera línea, aunque sin alcanzar significación estadística ($p= 0,067$).

Tabla 15: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α .

Factor	Univariante	Multivariante 1	
	p	HR (95% CI)	p
Fármaco = ADL	0,915		
Sexo = femenino	0,222	0,74 (0,45 - 1,24)	0,300
IMC (kg/m ²) \geq 25	0,972		
Fumador = no	0,307		
Inmunosupresor concomitante= no	0,699		
Edad al diagnóstico (años) \geq 40	0,508		
Edad al inicio del tratamiento (años) \geq 40	0,878		
Localización = ileal (L1)	0,012	1,94 (1,17 - 2,22)	0,010
Duración de la enfermedad (años) \geq 1	0,607		
Albúmina inicial (g/dL) \geq 3,5	0,268		
VSG inicial (mm/h) \geq 30	0,765		
PCR inicial (mg/dL) \geq 0,5	0,143	1,25 (0,71 - 2,22)	0,400
TDM = En rango	0,071	0,54 (0,32 - 0,91)	0,021
ADA = positivos	0,004	2,92 (1,11 - 7,66)	0,003
		LRT= 20,43	0,001

Sólo las variables con $p < 0,25$ en el análisis univariado ingresaron al modelo multivariado. Los factores estadísticamente significativos después del análisis multivariado se muestran en negrita. IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; HR, Hazard ratio. LRT: Likelihood ratio test.

Tabla 16: Segundo análisis multivariante de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α .

Factor	Multivariante 2	
	HR (95% CI) ¹	p
Localización = ileal (L1)	1,94 (1,21 - 3,11)	0,006
TDM = En rango	0,75 (0,46 - 1,23)	0,248
ADA = positivos	2,96 (1,22 - 7,19)	0,016
	LRT= 13,63	0,003

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, LRT: Likelihood ratio test.

Tabla 17: Modelo final: Factores influyentes predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α .

	HR (95% CI) ¹	p-value
Localización = ileal (L1)	1,55 (1,06 - 2,27)	0,023
ADA = positivos	2,98 (1,43 - 6,21)	0,003
	LRT= 11,53	0,003

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, LRT: Likelihood ratio test.

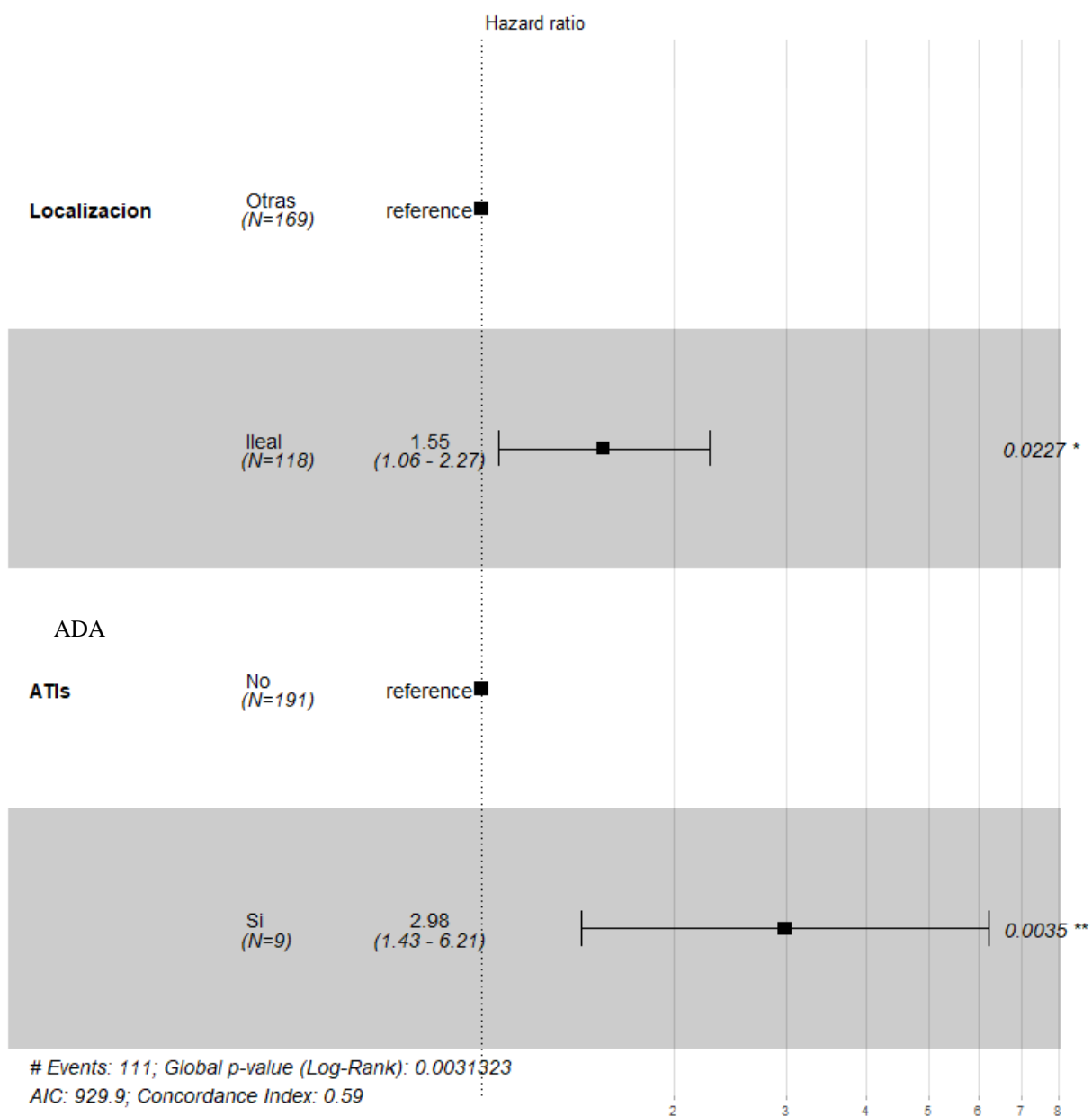


Figura 18: Factores asociados a mayor persistencia en el modelo final

Validación de supuestos

Riesgos proporcionales

Se comprobó la condición de proporcionalidad de riesgos mediante el estudio de los residuales de Schoenfeld. Un resultado estadísticamente no significativo (valor $p > 0,05$) en esta prueba sugiere que no existe evidencia contra el supuesto de proporcionalidad de riesgos y por tanto, puede aceptarse el modelo de regresión de Cox.

Mediante el test de los residuos de Schoenfeld se comprobó la fiabilidad del modelo; se acepta la asunción de riesgos proporcionales al objetivar $p = 0,62$.

- Localización y ADA

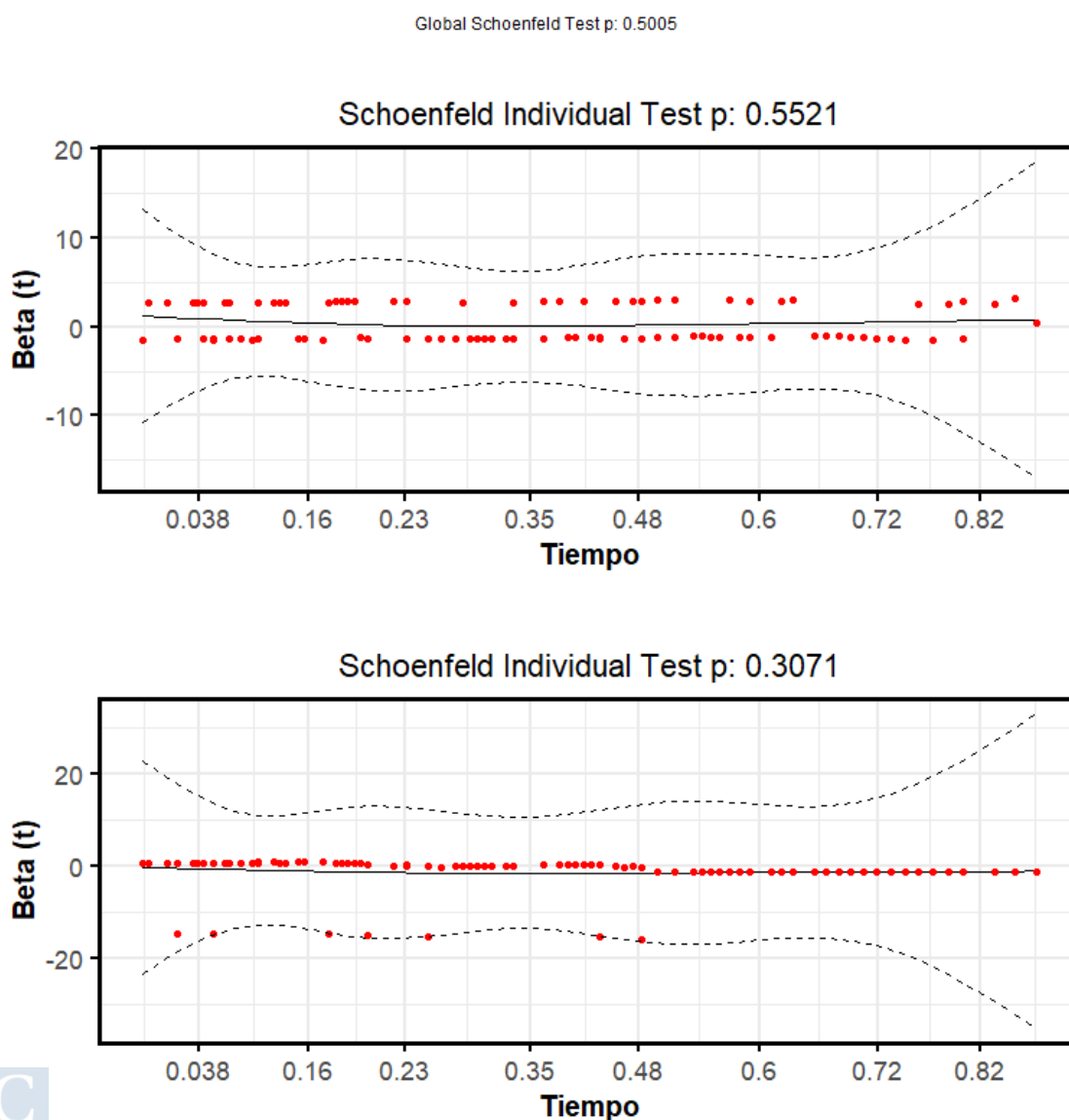


Gráfico 7: Evaluación gráfica de los riesgos proporcionales mediante residuales Schoenfeld

Observaciones influyentes

Una observación influyente es una observación para un cálculo estadístico cuya eliminación del conjunto de datos cambiaría notablemente el resultado del cálculo.

Dfbeta mide la diferencia en la estimación de cada parámetro con y sin el punto de influencia. Hay un dfbeta para cada variable y cada observación.

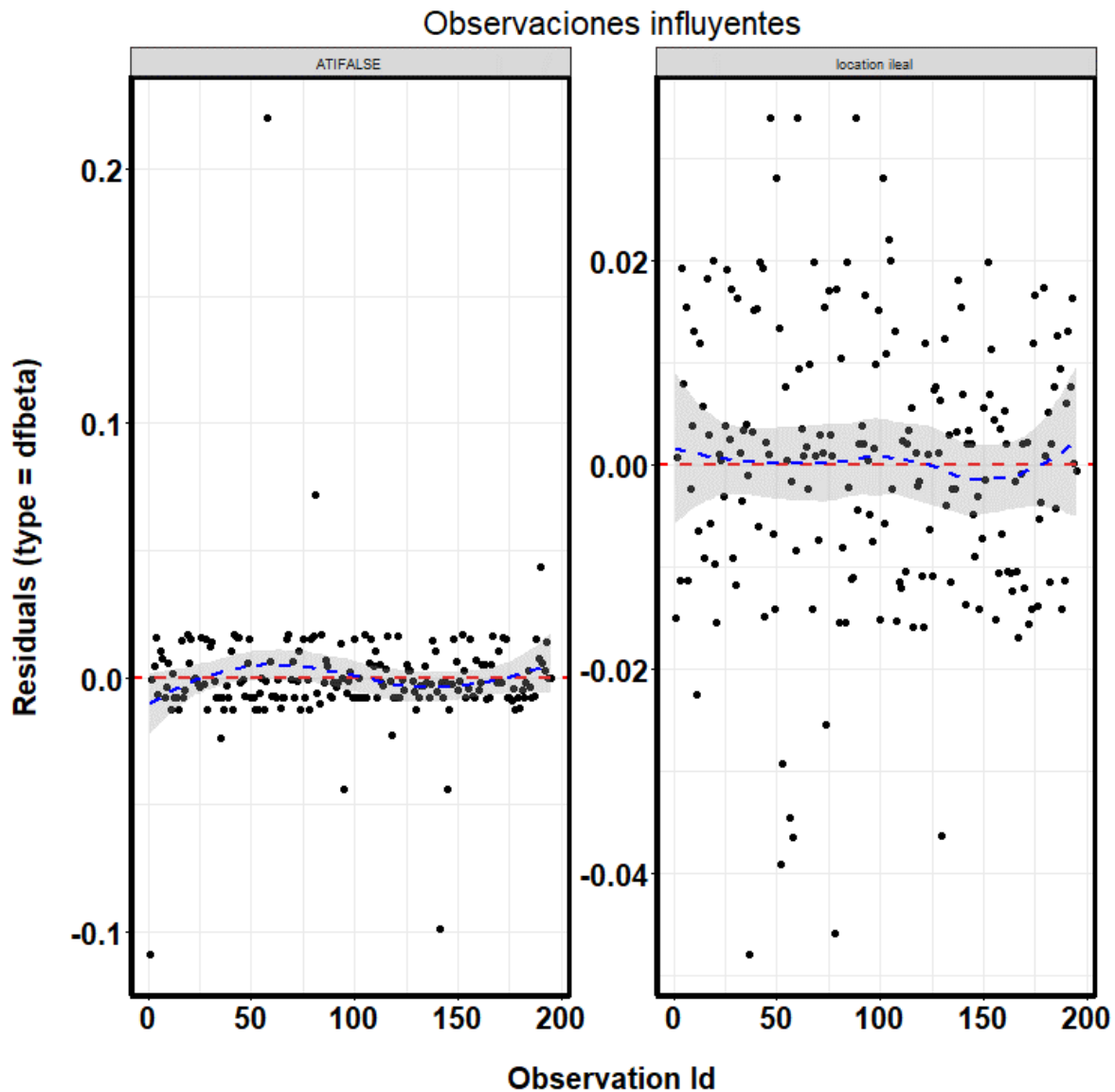


Gráfico 8: Gráfico de observaciones influyentes.

Linealidad

No procede validar este supuesto en variables categóricas.

5.1.3.2.2 Segunda línea

Modelo inicial

Tabla 18: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α .

Factor	Univariante	Multivariante 1	
	p	HR (95% CI)	p
Fármaco = ADL	0,546		
Sexo = femenino	0,623		
IMC (kg/m ²) \geq 25	0,014	0,42 (0,15 - 1,16)	0,100
Fumador = no	0,707		
Inmunosupresor concomitante= no	0,886		
Edad al diagnóstico (años) \geq 40	0,535		
Edad al inicio del tratamiento (años) \geq 40	0,357		
Localización = ileal (L1)	0,417		
Duración de la enfermedad (años) \geq 1	0,111	-	-
Albúmina inicial (g/dL) \geq 3,5	0,899		
VSG inicial (mm/h) \geq 30	0,615		
PCR inicial (mg/dL) \geq 0,5	0,634		
TDM = En rango	0,354		
ADA = positivos	0,023	4,32 (0,87 - 21,50)	0,073
		LRT= 0,66	0,417

Sólo las variables con $p < 0,25$ en el análisis univariado ingresaron al modelo multivariado. Los factores estadísticamente significativos después del análisis multivariado se muestran en negrita. IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; HR, Hazard ratio. LRT: Likelihood ratio test.

Modelo final

Ninguna de las variables alcanzó significación estadística en el análisis multivariante por lo que no pudo establecerse un modelo para la segunda línea de tratamiento.

Validación de supuestos



5.1.4 Cohorte de Colitis Ulcerosa

Las características de los pacientes según la línea de tratamiento se detallan a continuación.

Tabla 19: Características de las poblaciones según la línea de tratamiento anti-TNF- α .

	Línea 1 (n= 124)	Línea 2 (n= 40)
Adalimumab - n (%)	24 (19,35%)	23 (57,50%)
Sexo femenino - n (%)	60 (48,37%)	20 (50,00%)
Fumador - n (%)	10 (8,06%)	2 (5,00%)
IMC (kg/m ²) \geq 25 - n (%)	38 (30,65%)	12 (30,00%)
IMC (kg/m ²) - mediana (IQR)	25,39 (22,31 - 28,52)	25,40 (22,50 - 31,71)
Inmunosupresores concomitantes - n (%)	72 (58,06%)	16 (40,00%)
Duración de la enfermedad (años) - mediana (IQR) - tiempo desde diagnóstico a biológico	3,45 (1,56 - 10,23)	8,05 (4,52 - 11,10)
Edad al diagnóstico (años) - mediana (IQR)	34,00 (26,00 - 48,00)	34,00 (26,00 - 45,00)
Edad al inicio del anti-TNF- α (años) - mediana (IQR) (años)	41,00 (32,00 - 56,00)	44,00 (36,50 - 54,00)
PCR inicial (mg/dL) \geq 0,5 - n (%)	65,00 (52,41%)	17,00 (42,50%)
PCR inicial (mg/dL) - mediana (IQR)	0,79 (0,20 - 2,50)	0,50 (0,13)
VSG inicial (mm/h) - mediana (IQR)	20,00 (8,00 - 37,00)	10,00 (8,00 - 19,00)
Albúmina inicial (g/dL) - mediana (IQR)	4,10 (3,80 - 4,40)	4,20 (4,00 - 4,30)
Extensión E1 proctitis ulcerativa	20 (26,12%)	8 (20,00%)
Extensión E2 colitis izquierda	67 (54,03%)	19 (47,50%)
Extensión E3 extensa	31 (25,00%)	11 (17,50%)

* PCR: Proteína C reactiva, VSG: Velocidad de sedimentación globular.

5.1.4.1 Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α

Las tasas de retención globales contabilizadas según los episodios en los pacientes con CU fueron del 51,22% (84/164). Las razones de discontinuación de tratamiento en función de la persistencia se muestran en la siguiente gráfica.

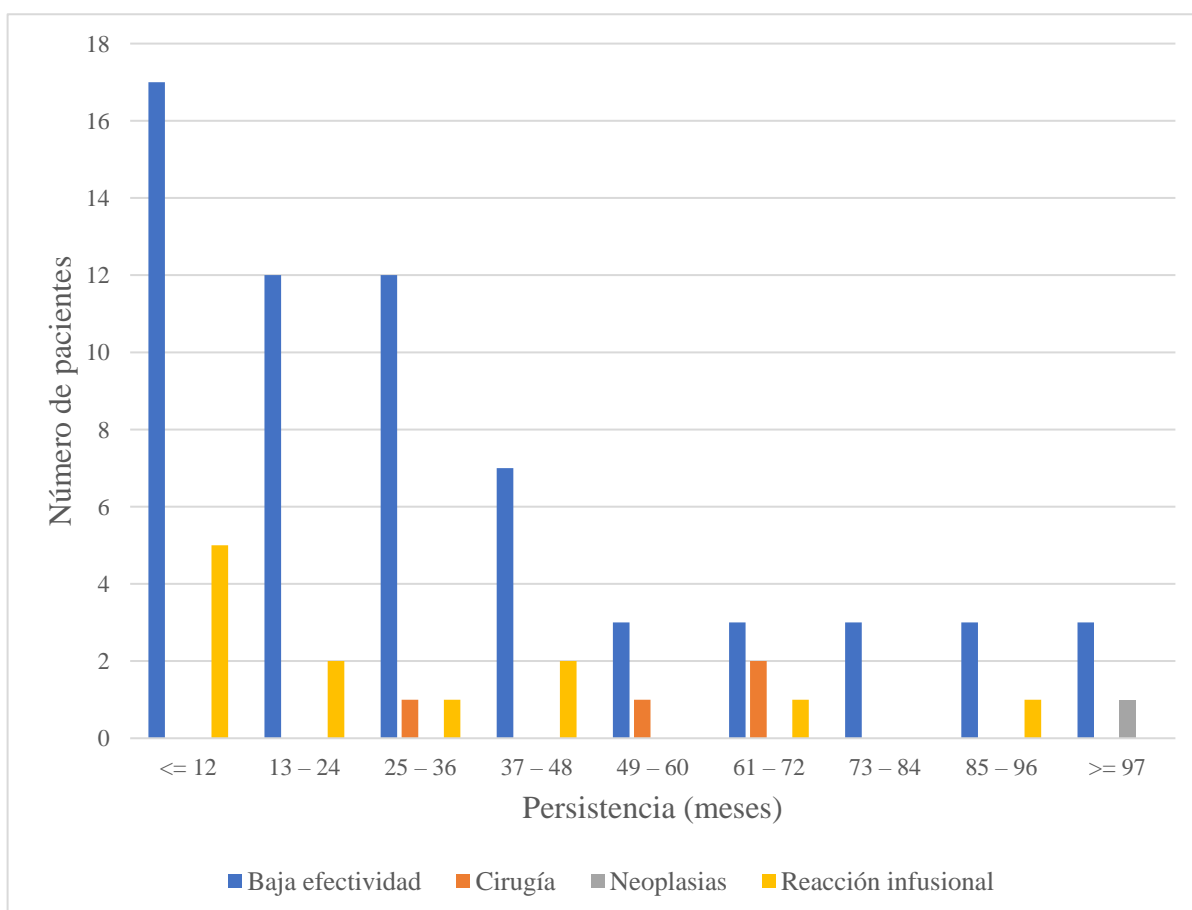


Gráfico 9: Motivos de retirada y tiempos de persistencia al tratamiento en CU

Los motivos de retirada del fármaco en cada línea de tratamiento y por fármaco utilizado se detallan a continuación.

5.1.4.1.1 Por línea de tratamiento

La tasa de retención en primera línea fue de 53,23% y del 45,00% en segunda. Los motivos de retirada del tratamiento fueron: baja efectividad, cirugía, infección, reacciones infusionales, neoplasias y otros motivos.

Tabla 20: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según la línea de tratamiento.

Línea de tratamiento	Continúa	Cirugía	Baja efectividad	Otros	Infección	Reacción infusional	Neoplasias	Total
1ª	66	4	45	-	-	8	1	124
	53,23%	3,23%	36,29%	-	-	6,45%	0,81%	
2ª	18	-	18	-	-	4	-	40
	45,00%	-	45,00%	-	-	10,00%	-	
Total	84	4	63	-	-	12	1	164

5.1.4.1.2 Por fármaco

Con respecto al agente anti-TNF- α empleado, la tasa de retención fue de 38,30% y el 56,41% para ADL e IFX, respectivamente. Del total de reacciones infusionales producidas la mayoría se produjeron dentro del subgrupo de pacientes tratados con IFX (83,33%).

Tabla 21: Tasas de retención y razones de retirada de anti-TNF- α según el fármaco utilizado.

Fármaco	Continúa	Cirugía	Baja efectividad	Otros	Infección	Reacción infusional	Neoplasias	Total
ADL	18	-	27	-	-	2	-	47
	38,30%	-	57,45%	-	-	4,26%	-	
IFX	66	4	36	-	-	10	1	117
	56,41%	3,42%	30,77%	-	-	8,55%	0,85%	
Total	84	4	63	-	-	12	1	164

5.1.4.2 Factores que afectan a la persistencia de los tratamientos biológicos

5.1.4.2.1 Primera línea

Modelo inicial

En el modelo de Cox univariado (tabla 22), se encontraron los siguientes factores influyentes en la persistencia del tratamiento de primera línea con un agente anti-TNF- α ($p < 0,25$): fármaco ADL ($p = 0,004$), extensión proctitis ($p = 0,156$) y duración de la enfermedad > 1 año ($p = 0,065$). Después de un análisis de Cox multivariante (tabla 22 y figura 23), sólo los ADA se asoció con una mayor persistencia del tratamiento con anti-TNF- α ($p = 0,002$).

Tabla 22: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α .

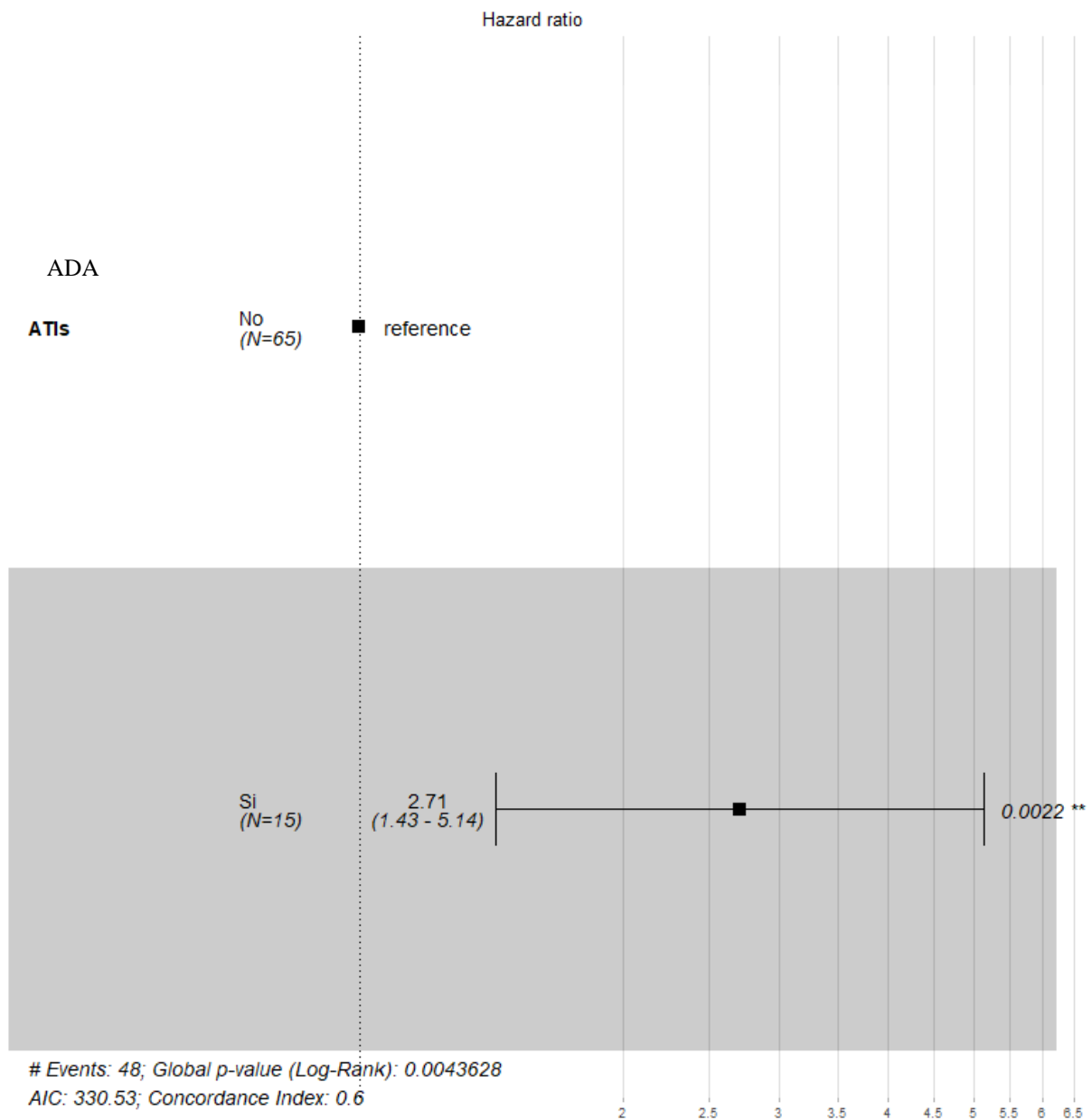
Factor	Univariante	Multivariante 1	
	p	HR (95% CI)	p
Fármaco = ADL	0,004	2,20 (0,97 - 4,99)	0,058
Sexo = femenino	0,674		
IMC (kg/m ²) ≥ 25	0,742		
Fumador = no	0,631		
Inmunosupresor concomitante= no	0,314		
Edad al diagnóstico (años) ≥ 40	0,843		
Edad al inicio del tratamiento (años) ≥ 40	0,812		
Extensión= E1 proctitis	0,156	1,58 (0,71 - 3,55)	0,307
Duración de la enfermedad (años) ≥ 1	0,065	1,50 (0,69 - 3,25)	0,263
Albúmina inicial (g/dL) $\geq 3,5$	0,866		
VSG inicial (mm/h) ≥ 30	0,927		
PCR inicial (mg/dL) $\geq 0,5$	0,609		
TDM = En rango	0,412		
ADA = positivo	0,002	2,86 (1,44 - 5,68)	0,003
		LRT= 13,56	0,008

Sólo las variables con $p < 0,25$ en el análisis univariado ingresaron al modelo multivariado. Los factores estadísticamente significativos después del análisis multivariado se muestran en negrita. IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; HR, Hazard ratio. LRT: Likelihood ratio test.

Tabla 23: Modelo final: Factores influyentes predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α

	HR (95% CI) ¹	p-value
ADA = positivo	2,71 (1,43 - 5,14)	0,002
	LRT= 8,13	0,004

¹ HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval, LRT: Likelihood ratio test.



Validación de supuestos

En el Gráfico 10, se puede observar el comportamiento de los residuales de Schoenfeld para la variable ADA.

Riesgos proporcionales

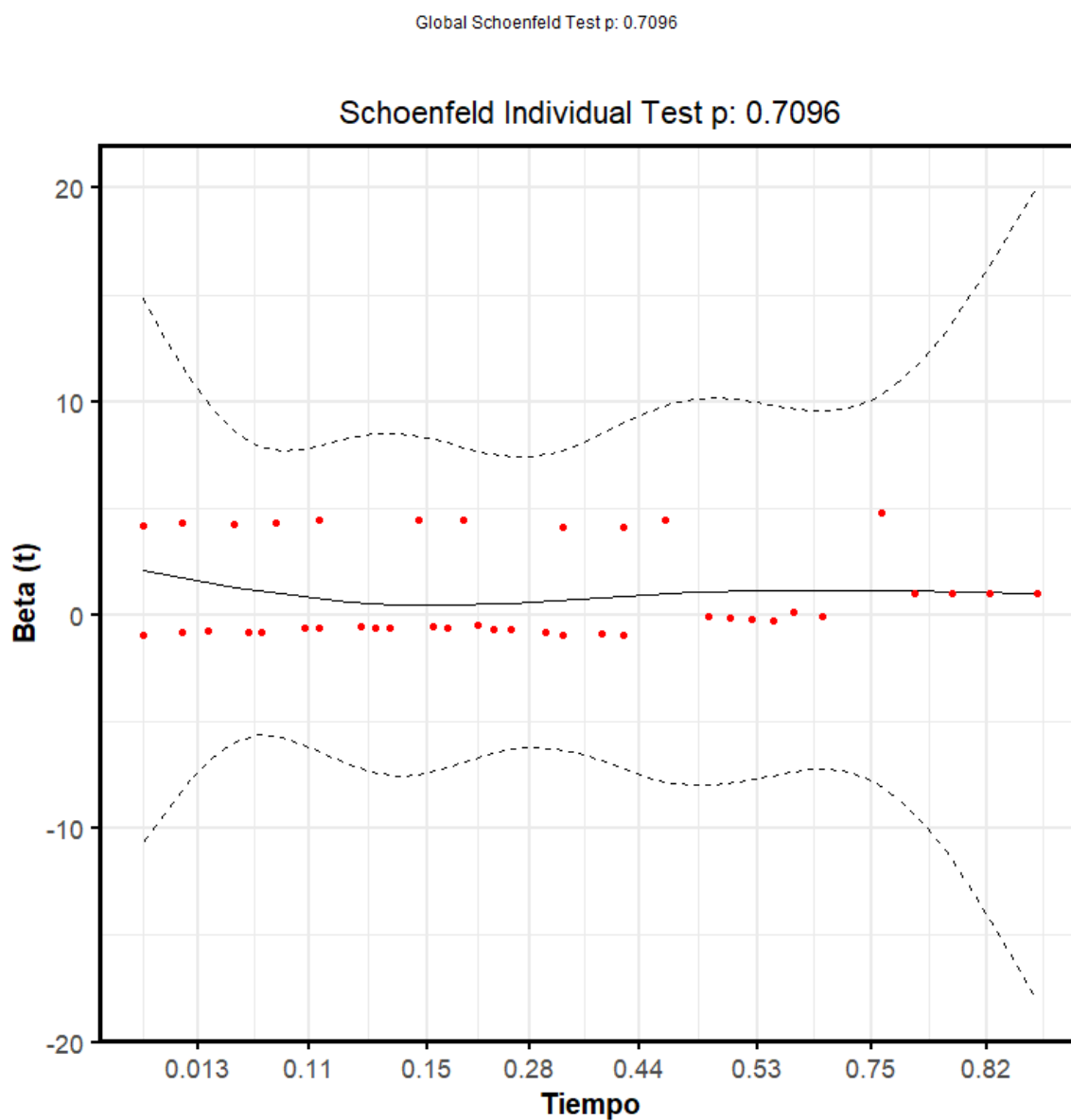


Gráfico 10: Evaluación gráfica de los riesgos proporcionales mediante residuales Schoenfeld para la variable ADA

Observaciones influyentes

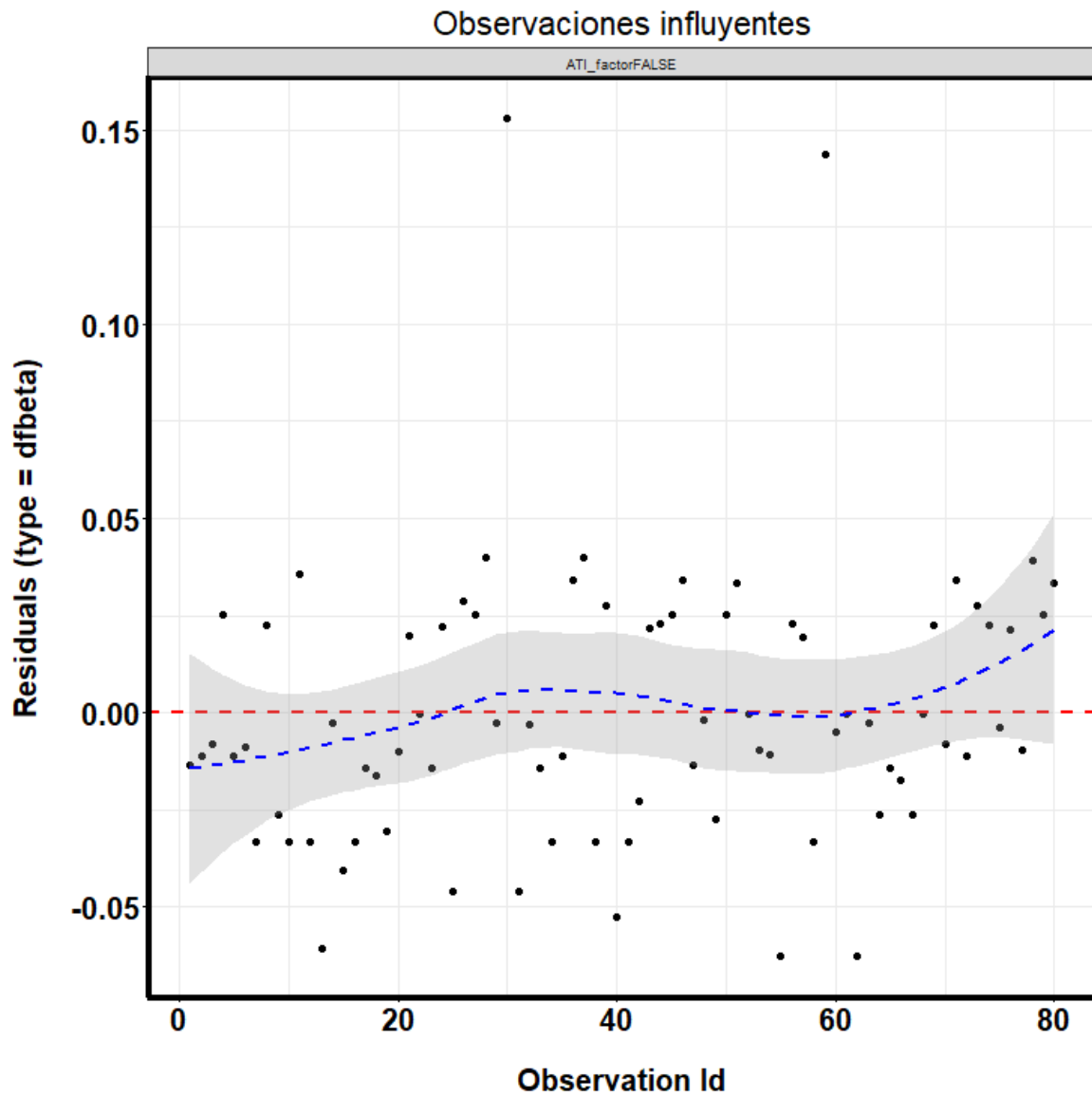


Gráfico 11: Gráfico de observaciones influyentes.
“Residuales tipo dfbetas para las variables del modelo final”

Linealidad

No procede validar este supuesto en variables categóricas.

5.1.4.2.2 Segunda línea

Modelo inicial

Tabla 24: Análisis univariado y multivariado de los predictores de persistencia al tratamiento con anti-TNF- α .

Factor	Univariante	Multivariante 1	
	p	HR (95% CI)	p
Fármaco = ADL	0,738		
Sexo = femenino	0,457		
IMC (kg/m ²) \geq 25	0,453		
Fumador = no	0,527		
Inmunosupresor concomitante= no	0,522		
Edad al diagnóstico (años) \geq 40	0,712		
Edad al inicio del tratamiento (años) \geq 40	0,922		
Extensión E1 proctitis	0,073	1,90 (0,40 - 9,07)	0,423
Duración de la enfermedad (años) \geq 1	0,221	0,12 (0,01 - 1,90)	0,132
Albúmina inicial (g/dL) \geq 3,5	0,560		
VSG inicial (mm/h) \geq 30	0,944		
PCR inicial (mg/dL) \geq 0,5	0,516		
TDM = En rango	0,918		
ADA = positivo	0,183	1,98 (0,40 - 9,86)	0,402
		LRT= 4,05	0,256

Sólo las variables con $p < 0,25$ en el análisis univariado ingresaron al modelo multivariado. Los factores estadísticamente significativos después del análisis multivariado se muestran en negrita. IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; HR, Hazard ratio. LRT: Likelihood ratio test.

Modelo final

Ninguna de las variables alcanzó significación estadística en el análisis multivariante por lo que no pudo establecerse un modelo para la segunda línea de tratamiento.

5.2 ANÁLISIS DE INMUNOGENICIDAD

En este apartado se evaluó la influencia de diferentes factores presentes al inicio del tratamiento en el riesgo de desarrollo de ADA, tanto para el ADL como para el IFX.

Inicialmente se estudiaron las siguientes variables: diagnóstico, sexo, hábito tabáquico, tratamiento con inmunosupresores, línea de tratamiento, fármaco, albúmina sérica, PCR, VSG y calprotectina fecal.

Posteriormente se analizó la relación de la formación de ADA con el mantenimiento de las concentraciones de fármaco en el rango terapéutico.

5.2.1 Características de la población

Al no excluirse los pacientes con menos de 6 meses de tratamiento se obtuvieron un total de 471 pacientes y 608 episodios (20 pacientes y 79 episodios adicionales).

De estos se seleccionaron los pacientes de los cuales se disponía de datos de nivel de fármaco y/o nivel de ADA, según lo descrito en el apartado métodos. Se obtuvieron un total de 368 pacientes muestreados, de los que se habían registrado 398 episodios (periodos de tratamiento de un paciente con un determinado fármaco).

A continuación, se muestran los resultados del análisis de representatividad de los episodios de la muestra seleccionada respecto al total del estudio.

Tabla 25: Representatividad de los episodios de la muestra seleccionada para el análisis de inmunogenicidad.

Variable	Población inicial	Muestra	p
Diagnóstico (EC)	67,11%	67,34%	0,939
Sexo (M)	53,29%	53,26%	0,994
Hábito tabáquico (Si)	19,90%	19,34%	0,750
IMM (SI)	51,81%	53,02%	0,714
Línea de tratamiento (1ª)	76,15%	78,89%	0,523
PA (IFX)	58,55%	67,84%	0,003
Albúmina (< 3,5)	8,22%	8,54%	0,858
PCR (< 0,5)	24,84%	23,37%	0,595
Calprotectina (< 250 mg/Kg heces)	16,44%	16,58%	0,955

Al seleccionar los episodios con IFX y con ADL, se encontraron 30 pacientes que habían llevado ambos fármacos de forma secuencial. De los 368 pacientes incluidos en el estudio, se estudiaron 398 episodios (30 pacientes tuvieron 2 episodios).

De los 608 episodios incluidos en el estudio, se muestrearon 398 (65,5%). En este grupo, el porcentaje de anticuerpos detectados fue del 8,3% (33 de 398).

La mediana de tiempo desde el inicio de tratamiento hasta la detección de ADA fue de 419 días (ICR 154 – 1.057 días).

Como se mostró en el apartado de persistencia, los pacientes sin ADA tienen una mayor persistencia que los pacientes con ADA positivos, con una media de 58,6 (DS 47,1) vs 47,9 (DS 39,2) meses ($p=0,035$).

En cuanto a los niveles de ADA, se han obtenido niveles de ADA de 48 muestras séricas que corresponden a los 33 episodios descritos.

De estas 9 han sido de ADL. La mediana de niveles de ADA alcanzados en los pacientes con ADL fue de 76 AU (IQR= 695) y de los pacientes a tratamiento con IFX de 65,8 (IQR= 139).

El valor de ADA no se correlacionó con la probabilidad de producir una reacción adversa infusional. De los 33 episodios detectados con ADA 5 de ellos continuaban el tratamiento al final del estudio. Todos ellos estaban a tratamiento con IFX y tenían unos valores de ADA de 142 (IQR= 524)

5.2.2 Influencia de las variables en el desarrollo de ADA

En la población muestreada se calculó el riesgo de desarrollo de ADA en función de las distintas variables a estudio.

Tabla 26: Formación de ADA en función de las distintas variables estudiadas.

Variables		ADA+ (n)	p
Diagnóstico	EC	5,22% (14)	0,003
	CU	14,61% (19)	
Sexo	Hombres	8,60% (16)	0,850
	Mujeres	8,02% (17)	
Hábito tabáquico	Si	7,79% (6)	0,559
	No	8,53% (25)	
Inmunosupresor (IMM)	Si	4,74% (9)	0,003
	No	13,40% (24)	
Línea de tratamiento	Primera	8,7% (27)	0,666
	Segunda	6,82% (6)	
Fármaco	IFX	10,3% (28)	0,03
	ADL	3,91% (5)	
Albúmina (g/dL)	< 3,5	17,65% (6)	0,057
	≥ 3,5	7,71% (26)	
PCR (mg/dL)	< 0,5	8,67% (8)	0,841
	≥ 0,5	7,95% (21)	
VSG (mm/h)	<30	9,01% (21)	0,797
	≥30	9,40% (11)	
Calprotectina (mg/Kg)	< 250	3,63% (2)	0,382
	≥ 250	7,01% (8)	
TDM	Por debajo del rango	19,04% (33)	0,0035
	En rango	0,00% (0)	

5.2.2.1 Diagnóstico

La proporción de pacientes con EC y CU en la población inicial se mantuvo en el grupo de pacientes muestreados (EC:CU 2,2:1 vs 2,3:1). En cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA, ha sido mayor en los pacientes con CU.

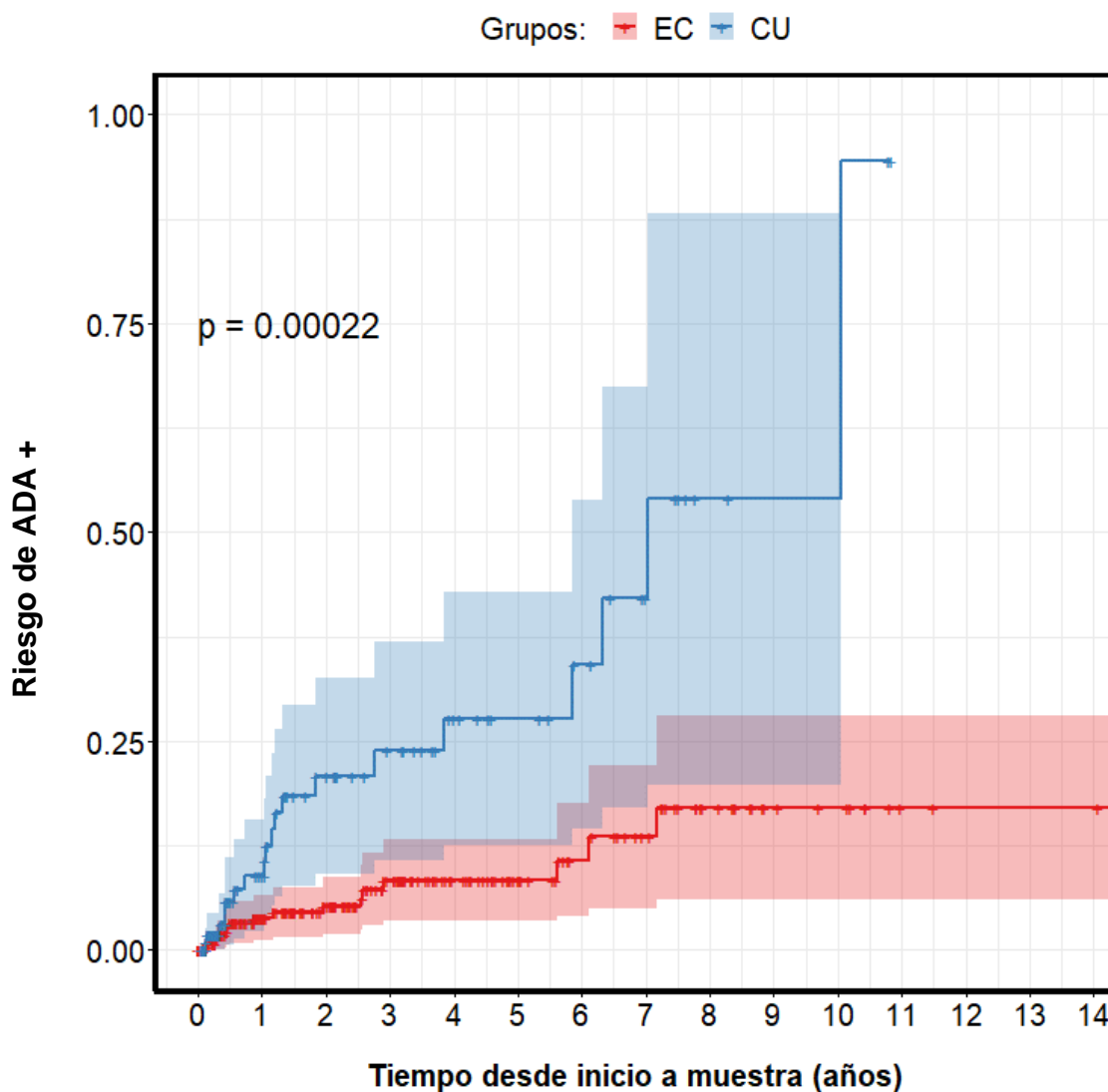


Gráfico 12: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del diagnóstico

5.2.2.2 Sexo

No se han encontrado diferencias en cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del sexo.

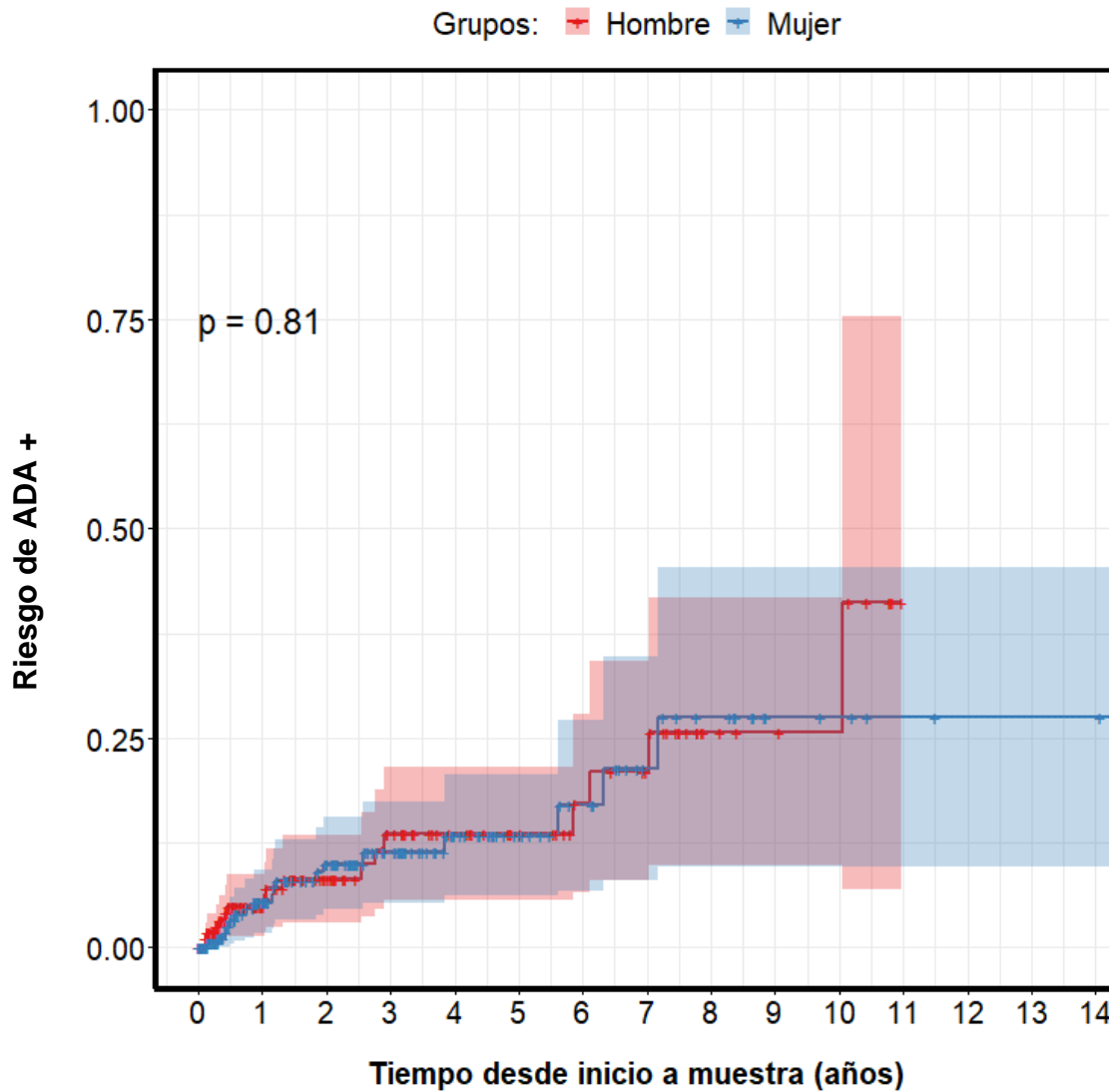


Gráfico 13: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del sexo

5.2.2.3 Hábito tabáquico

No se han encontrado diferencias en cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del hábito tabáquico.

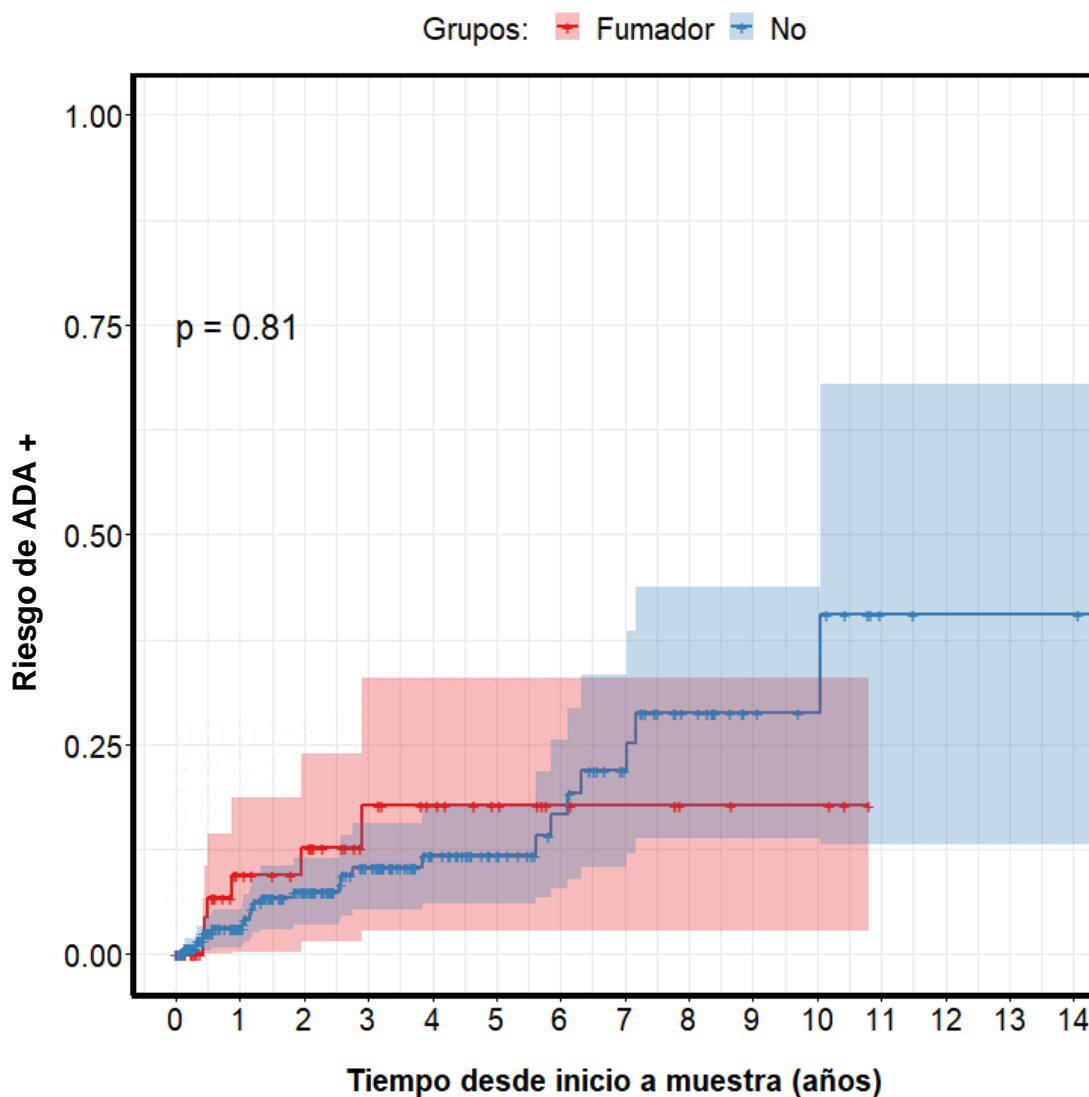


Gráfico 14: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del hábito tabáquico

5.2.2.4 Inmunosupresor (IMM)

Se utilizaron IMM al inicio del tratamiento con ADL o IFX en el 53,4% (205/384) de los episodios. Dentro de ellos el 94,6% corresponde a la azatioprina. En los pacientes que utilizaron IMM al inicio del tratamiento, el 4,4% (9/205) desarrolló ADA, sin embargo, en los pacientes que iniciaron el biológico sin IMM asociado, este porcentaje fue del 13,4% (24/179). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p= 0,0017$).

En nuestro caso, la terapia combinada con IMM se asocia con una menor formación de ADA (OR 0,30, IC95% 0,13-0,65; $p= 0,03$).

Cuando se compara la supervivencia libre de ADA en función o no de la utilización del IMM se observa claramente cómo los pacientes sin IMM desarrollan mucho antes la formación de ADA.

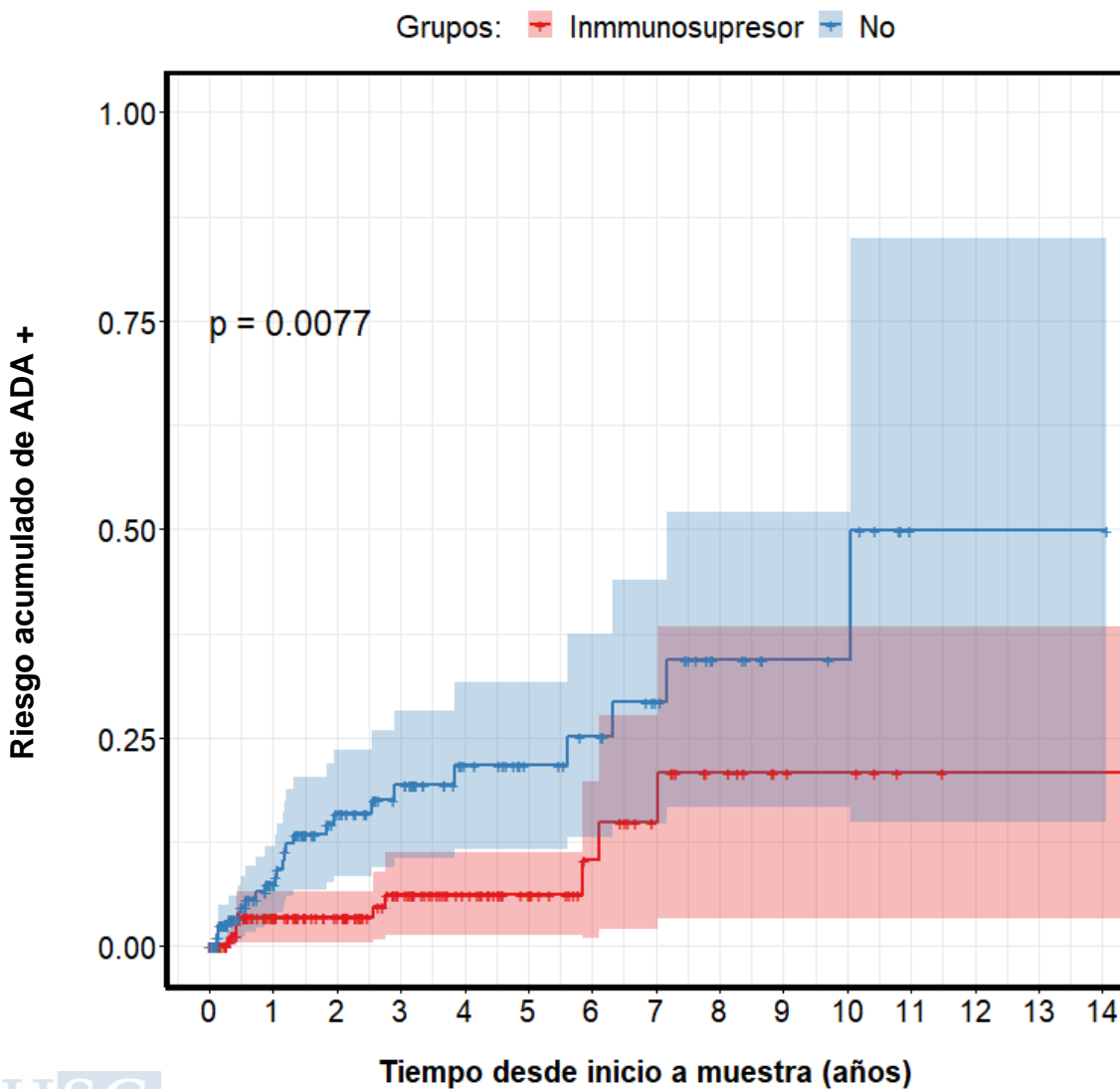


Gráfico 15: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del IMM

La media de aparición de ADA en pacientes con IMM es de 815 días (DE= 947) y de 700 días (DE= 874) para aquellos que no tenían IMM concomitante con el tratamiento biológico.

5.2.2.5 Línea de tratamiento

No se han encontrado diferencias en cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la línea de tratamiento.

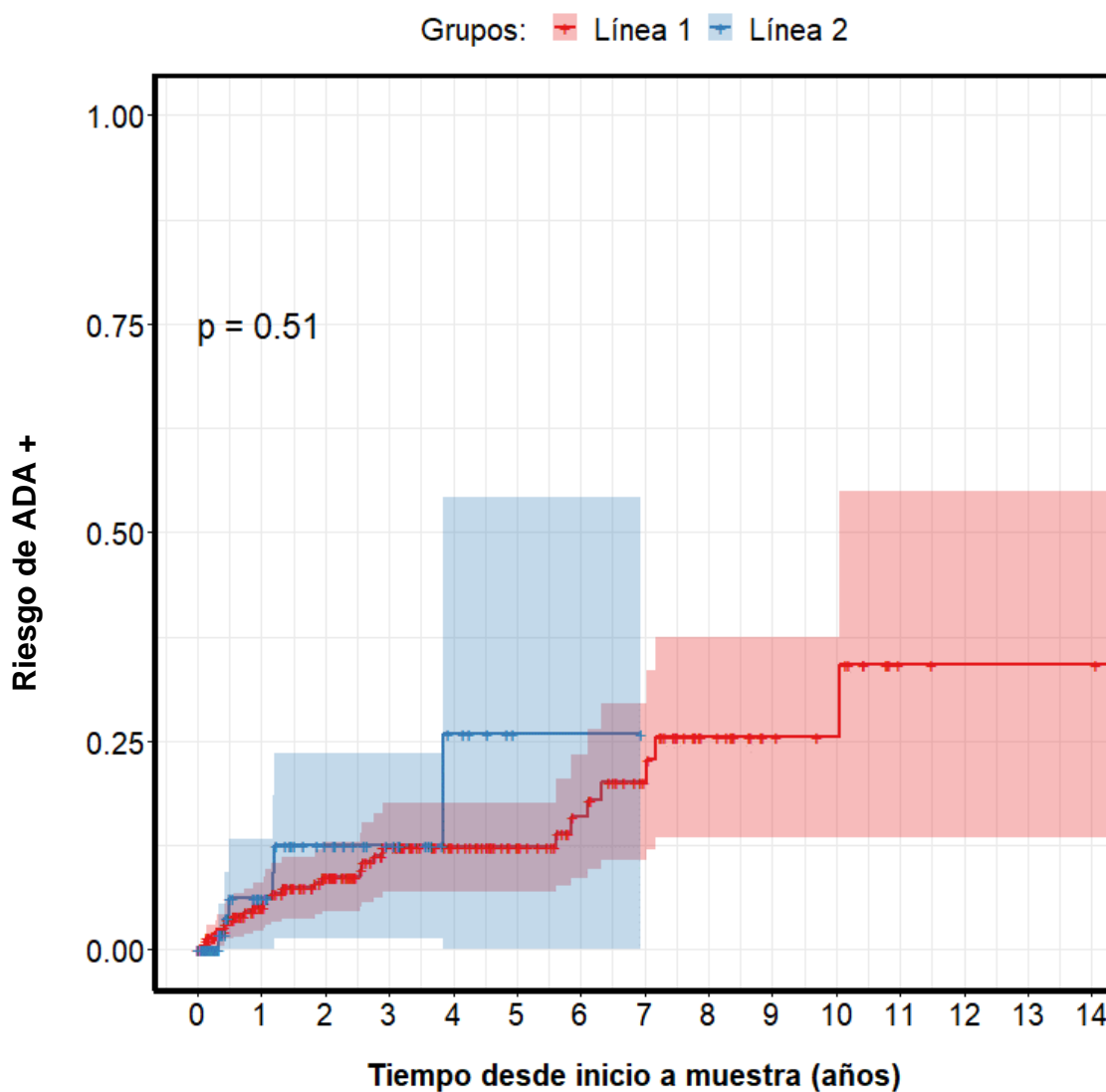


Gráfico 16: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la línea de tratamiento

5.2.2.6 Fármaco

En cuanto al tipo de fármaco utilizado, 30 de los 35 pacientes con ADA (85,7%), correspondían al grupo de IFX ($p= 0,018$).

Cabe destacar que, dentro de los pacientes tratados con ADL, sólo el 3,91% de los pacientes tuvieron ADA, sin embargo, este porcentaje es mucho mayor en los pacientes tratados con IFX que es de un 11,1%. Los pacientes a tratamiento con IFX tienen una menor supervivencia libre de ADA en contraste con los pacientes que reciben ADL.

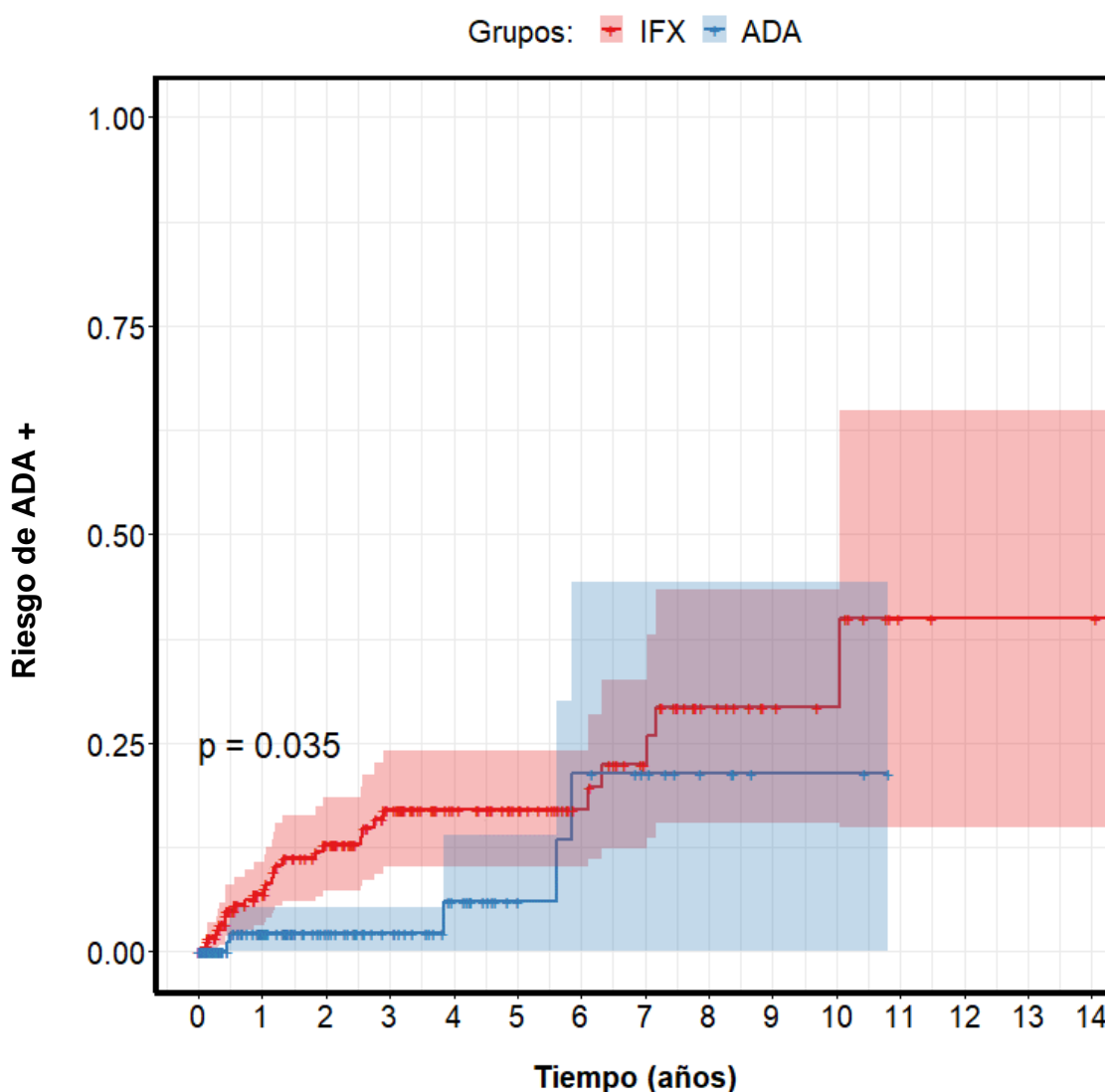
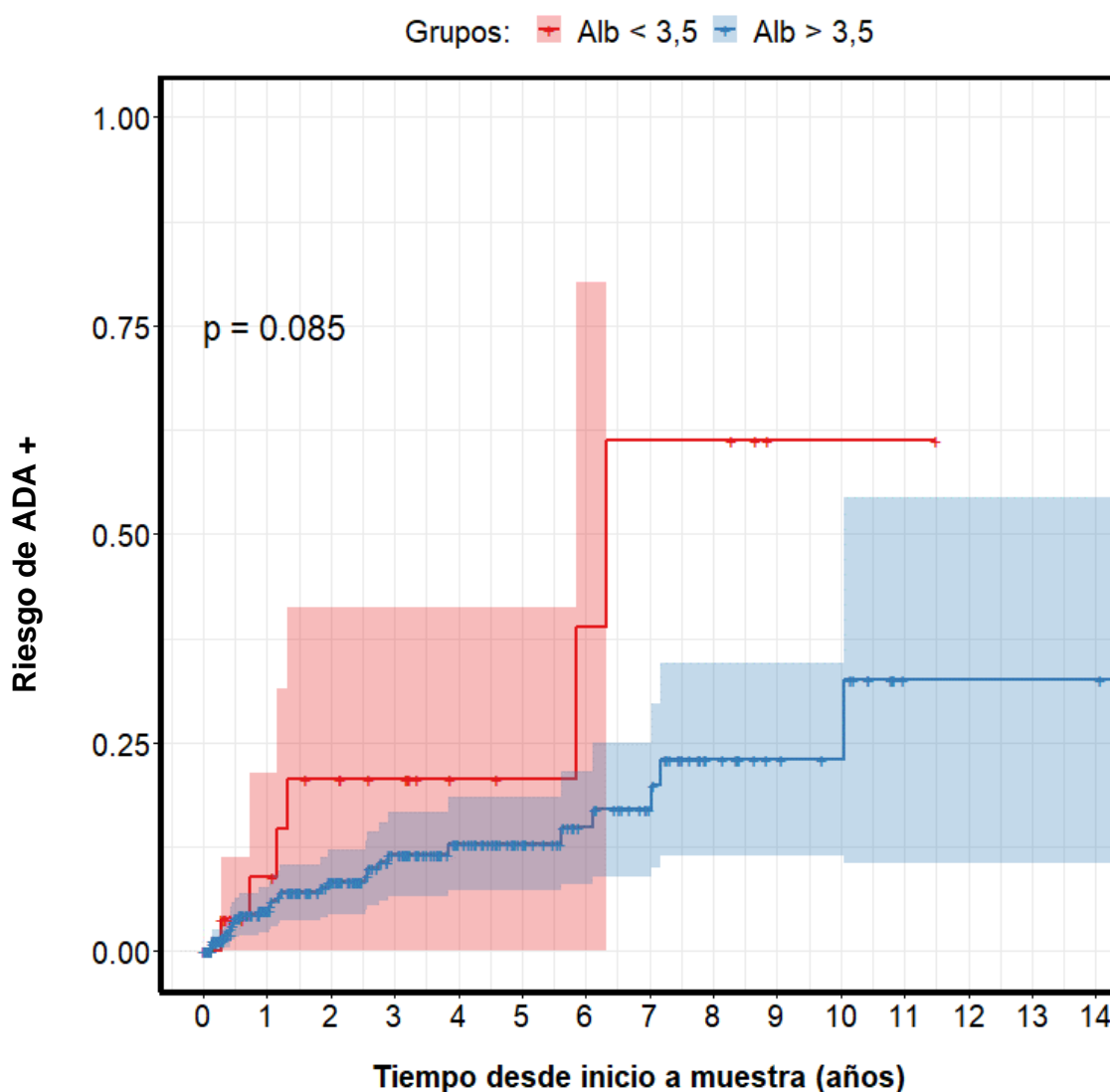


Gráfico 17: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función del PA

5.2.2.7 Albúmina

El porcentaje de pacientes con albúmina < 3,5 mg/dL fue de 9,16% (34/371), 6 de estos pacientes (17,6%) tuvieron ADA. En los pacientes con niveles de albúmina > 3,5 mg/dL este porcentaje fue de 7,71% (26/337).

Esta diferencia en la posibilidad de la formación de ADA en función del nivel de la albúmina no llega a ser estadísticamente significativa cuando se traslada a la supervivencia libre de ADA en función del nivel de albúmina (mayor o menor de 3,5 mg/dL).



5.2.2.8 PCR

No se han encontrado diferencias en cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la PCR.

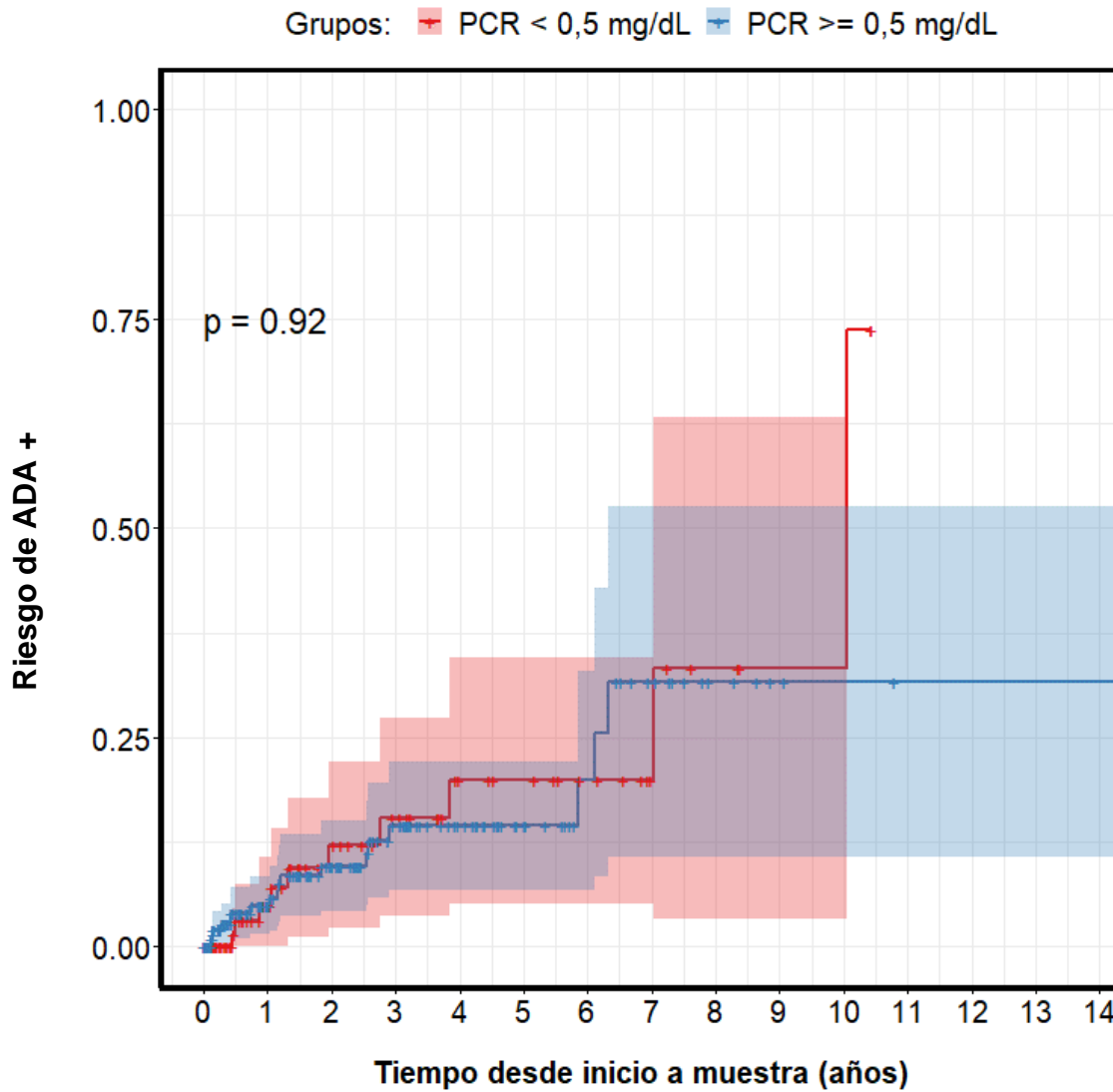


Gráfico 19: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la PCR

5.2.2.9 VSG

No se han encontrado diferencias en cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la VSG.

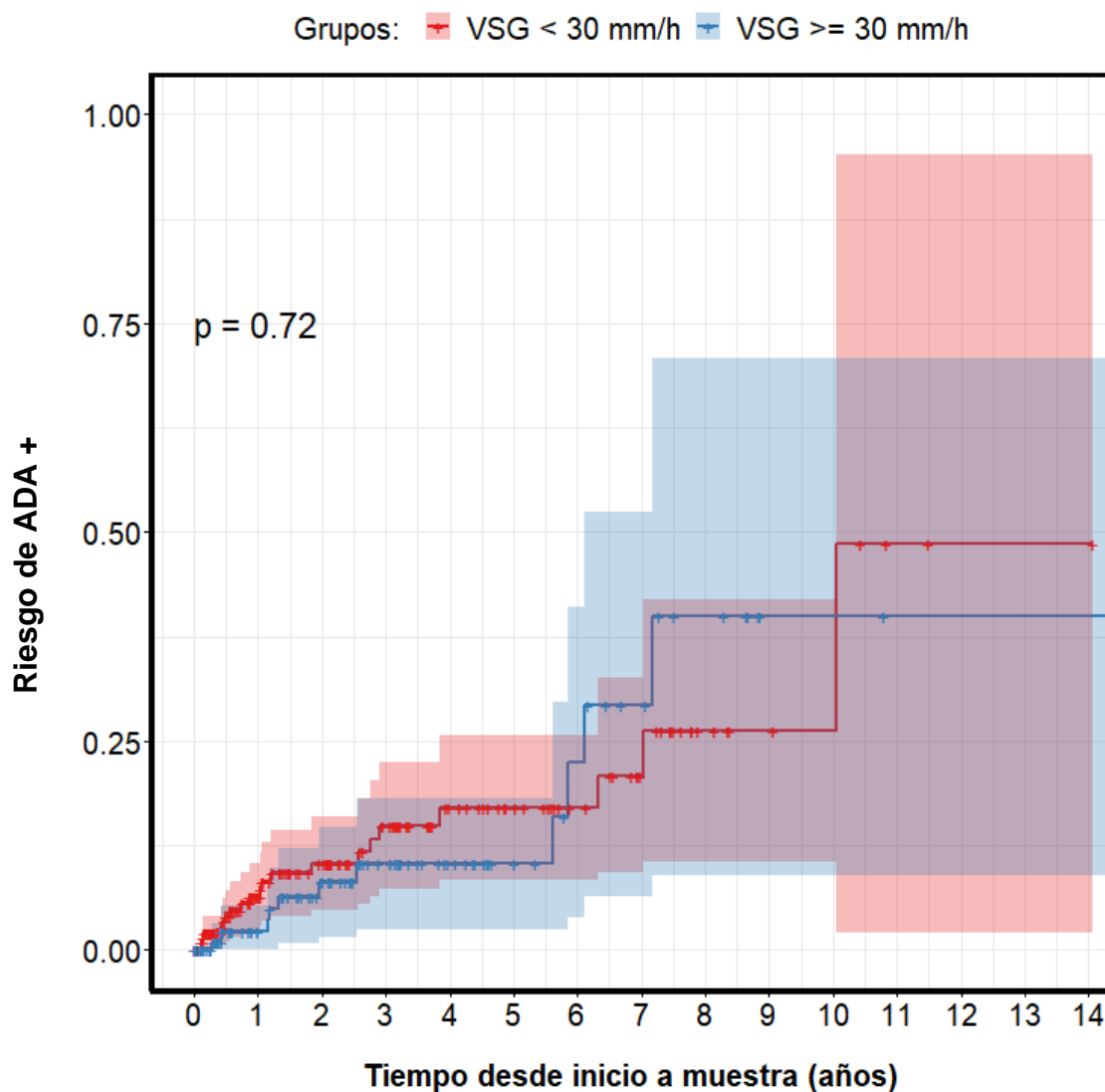


Gráfico 20: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la VSG

5.2.2.10 Calprotectina

No se han encontrado diferencias en cuanto al riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la calprotectina. Los valores de calprotectina se empezaron a determinar a mitad del estudio ya que no formaba parte de la práctica habitual al principio del mismo. Debido a ello se encontraron pocos datos registrados respecto a otras variables analíticas.

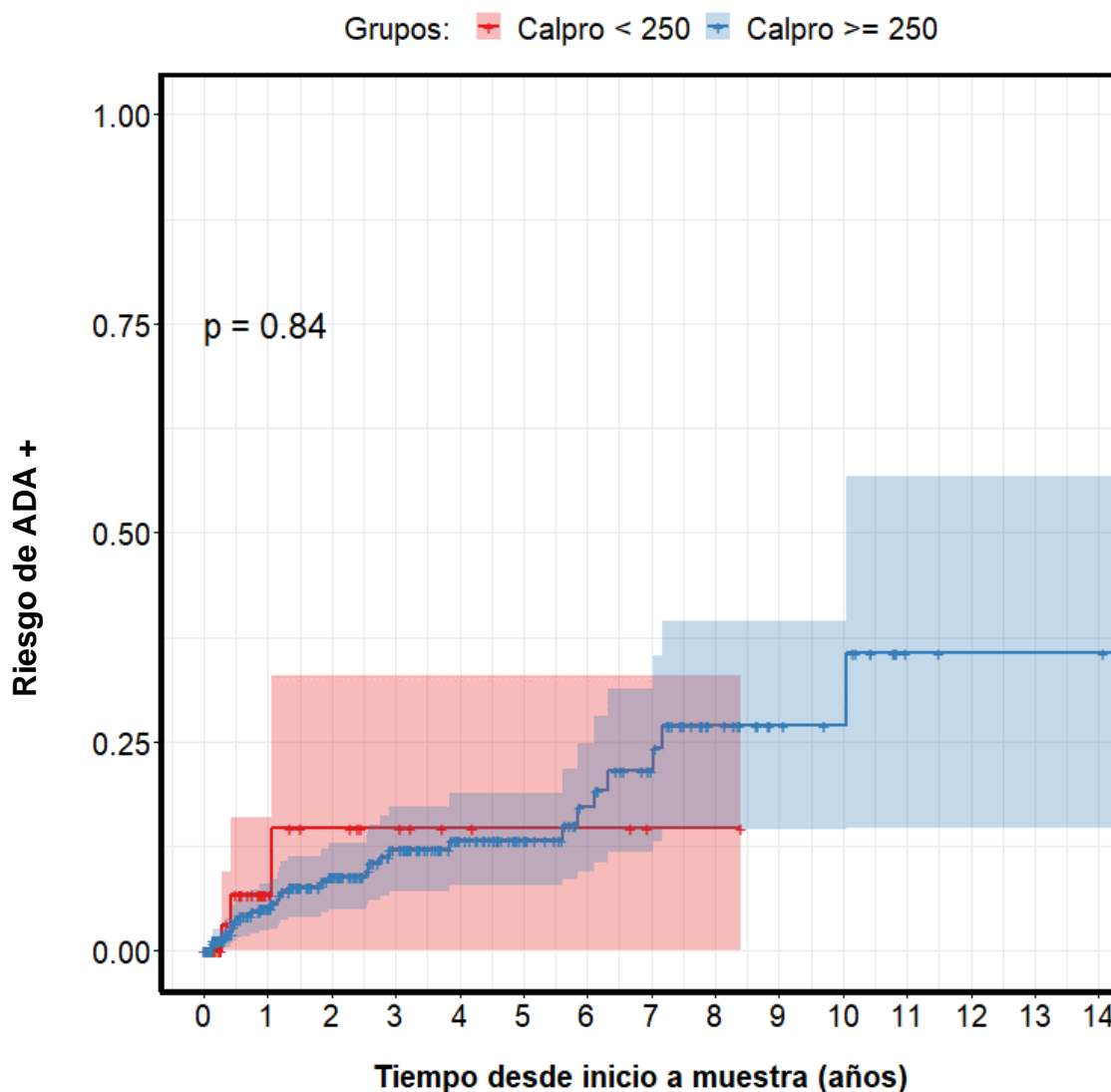


Gráfico 21: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de la calprotectina

5.2.2.11 TDM

La técnica empleada (ELISA) para medir tanto la concentración de fármaco como de ADA detectaba la fracción libre. Esto provocó que sólo pudieran medirse concentraciones de ADA cuando los niveles de fármaco eran indetectables (gráfico 22). En nuestro estudio no hemos incluido la técnica de disociación ácida que permitiría detectar los ADA cuando están unido al fármaco.

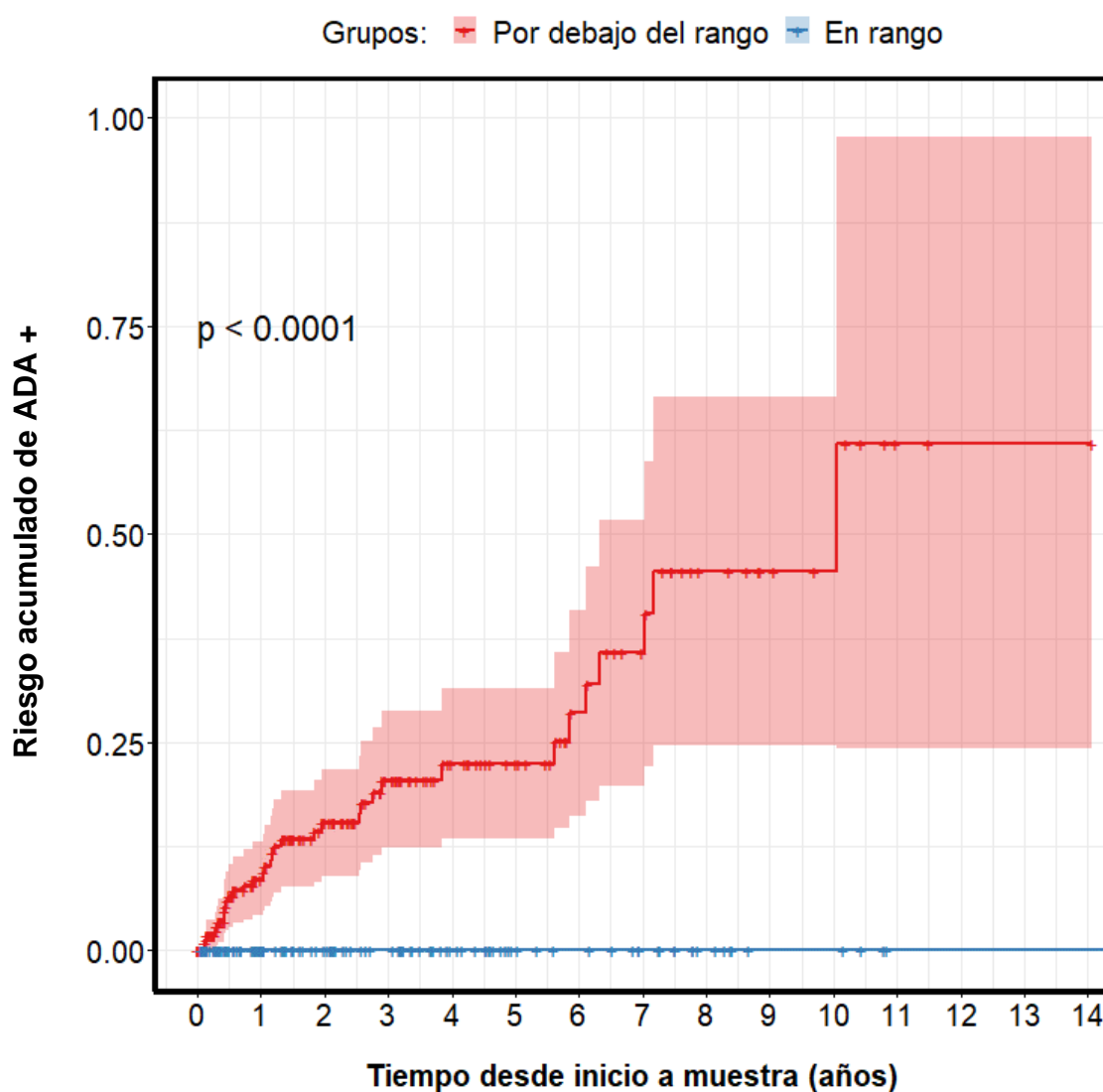


Gráfico 22: Riesgo acumulado de desarrollo de ADA en función de rango terapéutico

5.2.3 Influencia de la inmunogenicidad en la seguridad y en las causas de interrupción del tratamiento

5.2.3.1 Causas de suspensión del tratamiento relacionado con ADA

De los 398 episodios evaluados, 162 suspendieron el tratamiento por algún motivo, entre ellos, el porcentaje de los pacientes con ADA+, que abandonaron el tratamiento fue del 18,5% (30/162). De ellos la mayoría lo hicieron por falta de eficacia (21/30) o por alguna RA (8/30).

Las causas que motivaron la suspensión del tratamiento se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 27: Motivos de suspensión de tratamiento en función de los ADA

Motivo de suspensión de tratamiento	ADA+ n (%)	ADA- n (%)	Total
Baja efectividad	21 (15,58%)	92 (81,41%)	113
Cirugía	0 (0%)	12 (100%)	12
Infección	0 (0%)	2 (100%)	2
Neoplasias	1 (20%)	4 (80%)	5
Otros	1 (10%)	9 (90%)	10
Reacción infusional	7 (35%)	13 (65%)	20
Continúa	5 (2,12%)	231 (97,88%)	236
Total	35 (8,80%)	363 (91,20%)	398

5.2.3.2 Reacciones adversas relacionadas con ADA

De entre los 162 episodios que suspendieron tratamiento por algún motivo, se identificaron 27 RA. La incidencia de RA, que obligaron a la suspensión del tratamiento, fue mayor en los pacientes con ADA+, 26,66% (8/30) Vs 14,39% (19/132), $p > 0,05$ no hay diferencias estadísticamente significativas. Los ADA no se asociaron con un porcentaje mayor de suspensiones de tratamiento por RA.

Tabla 28: Tasa de RA en función del nivel de ADA

Motivos de suspensión del tratamiento	ADA+ n (%)	ADA- n (%)	Total
Sin RA (cirugía, baja efectividad, otros)	22 (16,29%)	113 (83,70%)	135
RA (infección, neoplasia o reacción infusional)	8 (29,63%)	19 (70,37%)	27
Total	30 (18,52%)	132 (81,48%)	162

Las RA más frecuentes observadas fueron las reacciones infusionales (74%). Dentro de éstas RA infusionales, el 35% (7/20) fueron de pacientes con ADA+.

El porcentaje de pacientes que desarrollaron una reacción infusional fue mayor en el grupo ADA+ con respecto al grupo ADA- (23,3% vs 9,8% respectivamente, $p=0,04$)

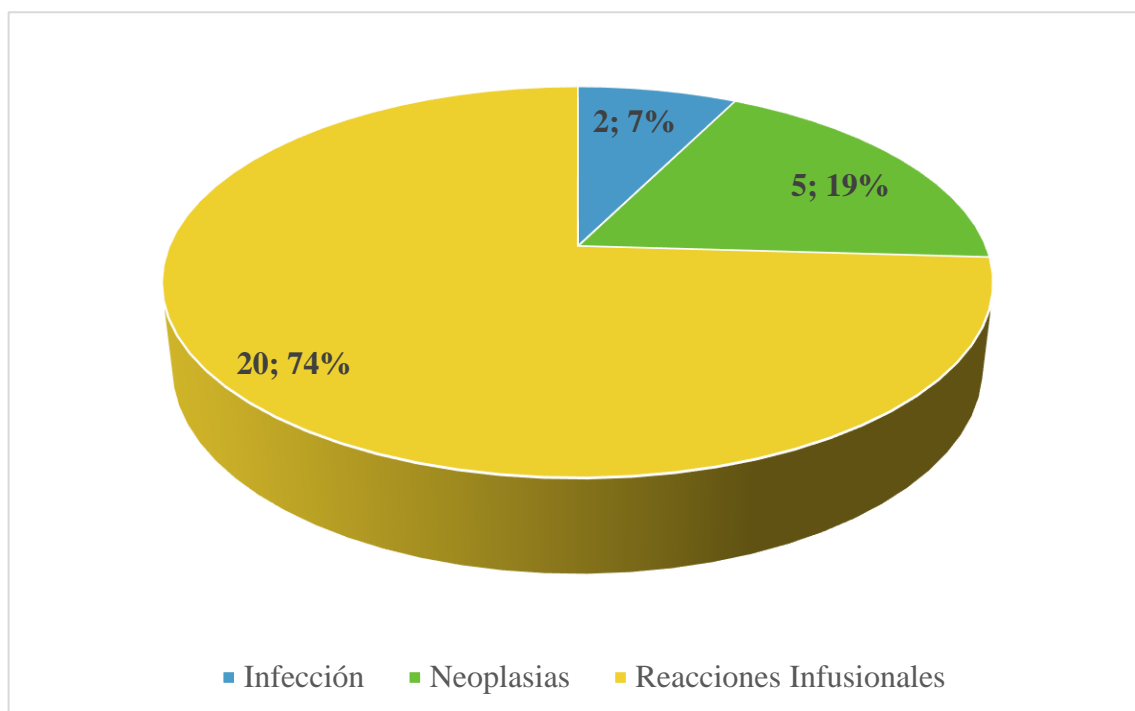


Gráfico 23: Porcentajes de RA que obligaron a suspensión del tratamiento

6. Discusión

6. DISCUSIÓN

6.1 PERSISTENCIA

La persistencia al tratamiento se utiliza para determinar el beneficio terapéutico de un tratamiento a largo plazo. Esclarecer cuales son los factores asociados con una mayor persistencia al tratamiento puede ayudar a identificar a aquellos pacientes que más se benefician de la terapia anti- TNF- α . En cuanto a los fármacos anti-TNF- α en pacientes con EII, el género femenino, el comportamiento estenosante o el tipo de enfermedad (EC o CU) han sido algunos de los factores que se han asociado con baja persistencia de los anti-TNF- α de primera línea (250, 254). También se ha descrito la influencia de las concentraciones de fármacos en una cohorte de pacientes con EII (253).

Nuestro estudio abarca 1717,29 años-persona de terapia anti-TNF- α en 451 pacientes con una mediana de seguimiento de 9,80 (8,63 - 10,68) años. Según nuestro conocimiento, este es el periodo de observación más largo del que tenemos constancia, publicado hasta el momento. La persistencia global en nuestro trabajo, expresada en forma de mediana (rango intercuartílico) fue de 5,83 (5,09 - 6,66) años. Esta persistencia es mayor que otras series como las de Olivera y Blesl que son en torno a 3,3 y 2,3 años respectivamente, aunque en la serie de Olivera calculan la persistencia con la media en vez de la mediana y solo son pacientes de EC con una media de seguimiento de 5,4 años, mucho más baja que la nuestra. Por otro lado, en la serie de Blesl, se calculan medianas de persistencia de pacientes con EC y CU, teniendo en cuenta incluso aquellos pacientes con una duración de tratamiento menor de 6 meses, rasgo diferencial con nuestro estudio (250, 254).

6.1.1 Diagnóstico

La persistencia expresada como mediana (intervalo de confianza del 95%) asociada con la EC mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0,021$) con respecto a la encontrada en CU: 6,33 (5,51 - 7,48) años vs 4,36 (3,21 - 6,49) años, respectivamente

En el estudio de Blesl y cols., la persistencia fue mayor en EC que en CU (39 vs 13 meses). Como no se excluyeron los pacientes con CU severa aguda en el análisis, la alta tasa de interrupción del tratamiento observada en la CU dentro del primer año puede deberse a esa situación clínica y de esta forma contribuir a la corta persistencia del tratamiento en pacientes con CU (254). Gendelman y cols. (255), en una cohorte de pacientes tratados con ADL, encontraron que el diagnóstico de CU y el tratamiento concomitante con prednisolona también aumentaba el riesgo de interrupción del tratamiento, en concordancia con los datos de nuestro estudio.

6.1.2 Localización y gravedad

La eficacia terapéutica en las EII difiere en función del tipo, localización o del patrón de gravedad de la enfermedad. La afectación ileal o perianal se ha correlacionado con actividad más severa (256-258).

En nuestro trabajo, la distribución tanto de la localización como de la gravedad de la enfermedad fue similar al de otros estudios (253, 259), siendo la localización ileal e ileocólica las más prevalentes en la EC (39,16 y 39,82% respectivamente), con un grado de afectación perianal en torno al 12%. En la CU la localización mayoritaria fue la colitis izquierda con un patrón de gravedad moderado (52,82%).

Nosotros hemos encontrado, como factor predictivo negativo de persistencia, la localización ileal HR= 1,94 (1,17 - 2,22) p= 0,010. Este dato está en consonancia con el de otros estudios como el de Gil-Candel (253) o en la revisión de Choong y cols. (260), donde se demuestra asociación entre la localización ileal o enfermedad perianal y la recaída de la enfermedad. Otros autores no han encontrado esta asociación, una razón de esta discrepancia puede ser por la baja frecuencia de esta localización anatómica en su población de estudio (261).

6.1.3 Línea de tratamiento e influencia del fármaco

Nuestros resultados muestran diferencias significativas en la persistencia entre la primera y la segunda línea de tratamiento de 6,33 (5,26 - 7,48) años vs 4,44 (2,71 - 6,41) años, respectivamente, en pacientes con EC. Considerando los fármacos, IFX mostró una mediana de persistencia más alta que ADL en la primera línea, pero valores similares en la segunda.

Tendencias similares pero con diferentes valores absolutos fueron descritas por Oliveira y cols. con una persistencia media (DE) en la primera línea de 3,3 (2,9) años y de 2,5 (2,1) años en la segunda línea en EC (250). Sus resultados también mostraron que IFX proporcionó persistencias más altas que ADL en la primera línea, pero similares en la segunda línea. Sin embargo, estos resultados difieren de los obtenidos por Taxonera y cols y Blesl, que muestran una mayor persistencia de ADL en primera línea en comparación con IFX (252, 254). Una explicación de una mayor persistencia de ADL en EC puede ser por el uso de ADL en casos de menor gravedad.

En cuanto al fármaco utilizado, en nuestro estudio no se observan diferencias sobre la persistencia global en EII (p= 0,14).

Resultados similares a los mostrados en el estudio de Pouillon y cols en una cohorte de pacientes con CU. Estos autores no encontraron ninguna diferencia en la persistencia del tratamiento entre IFX y ADL tanto en primera como en segunda línea de tratamiento y obtuvieron valores absolutos similares a la cohorte de EC (251).

A diferencia de nuestro estudio, dos metaanálisis mostraron mejores resultados con IFX en comparación con ADL como biológico de primera línea en CU, con mayores tasas de respuesta clínica, remisión clínica y curación de la mucosa después del tratamiento de inducción (262, 263).

6.1.4 Tasas de retención

En nuestro estudio las tasas de retención globales fueron de 58,60%, similares a otros estudios incluso a pesar del elevado período de seguimiento de nuestra serie (254, 264, 265).

Separando por diagnóstico, en EC la tasa de retención es mayor en pacientes con ADL que con IFX, 66,67% y 58,13% respectivamente, sin observar que esta diferencia afectase a la persistencia ($p= 0,915$). Lo contrario sucede en los pacientes con CU, que muestran una persistencia mayor con el IFX que con el ADL en el análisis univariante ($p= 0,004$), sin embargo, no es estadísticamente significativo en el análisis multivariante HR (IC95%)= 2,20 (0,97 - 4,99). Las tasas de retención en CU son de 38,3 y 56,41% para ADL e IFX, respectivamente.

Cabe destacar aquí las diferencias en cuanto al fármaco utilizado según el diagnóstico ya que en EC el 44,34% (162/365) de los pacientes estuvieron a tratamiento con ADL y, sin embargo, en la cohorte de CU sólo el 28,66% (47/164) de los pacientes.

Estos resultados fueron similares a los descritos por Oliveira y cols (40,9% y 36,9% en los subgrupos ADL e IFX, respectivamente) y Osterman y cols. (266), donde el 49% de los pacientes que recibieron IFX permanecieron con el fármaco después de 26 semanas de tratamiento, en comparación con un 47% de los que recibieron ADL (OR, 0,98; IC95%, 0,81 - 1,19). Las tasas de retención publicadas en CU fueron un poco más bajas que las descritas en EC (38,9% para IFX y 35,3% para ADL).

La principal razón de discontinuación de la terapia anti-TNF- α fue la baja efectividad del tratamiento. Nuestros resultados son similares a los reportados por Pouillon y cols. (251) y Schultheiss y cols. (267), en los que la principal causa de suspensión del tratamiento fue la pérdida de respuesta. Las reacciones de infusión y la cirugía fueron siguientes las causas más comunes de discontinuación.

6.1.5 Variables relacionadas con el paciente

6.1.5.1 Sexo

En nuestra serie no hubo diferencias significativas en cuanto a la proporción de mujeres entre la cohorte de EC y CU (55,02% y 47,18%) $p= 0,12$. Nuestros resultados mostraron que el sexo no está relacionado con la persistencia al tratamiento ni en EC ni en CU. Resultados similares a los publicados en el registro ENEIDA (268). Por el contrario, otros estudios,

encontraron una menor persistencia en mujeres tanto en EII como en otras enfermedades inflamatorias. Se han propuesto como explicación, el aumento de efectos adversos y de grasa corporal en mujeres, el menor aclaramiento hepático y la influencia de las hormonas sexuales como principales razones (250, 254).

En el estudio de Schultheiss y cols. (269), se encontró que el sexo femenino se asoció con la interrupción del tratamiento con inhibidores del TNF- α en pacientes con CU y EC. Esta diferencia parece ser causada predominantemente por los efectos secundarios, ya que eran más prevalentes en mujeres, provocando la interrupción de la terapia y una menor persistencia del tratamiento. En estudio de Blesl (254), se ha conseguido demostrar esta asociación, pero sólo en la cohorte de CU (HR: 1,73; $p= 0,04$). De manera opuesta, otros estudios solo han demostrado esta asociación en EC (250, 251).

Sin embargo, en varios ensayos controlados aleatorios sobre la terapia anti-TNF- α en EII no han encontrado diferencias en cuanto a eficacia o efectos secundarios con el sexo (150, 158).

6.1.5.2 Edad

En cuanto a la edad, nuestros resultados, tanto en EC como en CU, no han mostrado diferencias significativas, agrupando a los pacientes en mayores o menores de 40 años, tanto en el momento del diagnóstico como al inicio de tratamiento. Tampoco se observaron diferencias cuando se agruparon en función de la línea de tratamiento. Este resultado está en línea con lo publicado por Casanova y cols (268). Sin embargo, otros estudios reportan que la suspensión de la terapia anti-TNF- α es más común en los pacientes ancianos en comparación con los pacientes no ancianos (25% vs 7% evaluados) a los 12 meses: $p < 0,001$, lo que se explica por una menor tasa de respuesta clínica a corto plazo y una mayor tasa de eventos adversos graves que los pacientes más jóvenes (268, 270, 271). En un artículo reciente (250), el único factor asociado a menor persistencia fue la edad menor de 37,2 años para el tratamiento de segunda línea con un agente anti-TNF- α en EC ($p= 0,016$). Sin embargo, en otro estudio (251) de CU se observó que pacientes $\geq 34,3$ años tenían menor persistencia al tratamiento, pero sólo en el subgrupo de ADL, resultados similares se encontraron en el estudio de Porcari y cols. (272) pero con una edad de corte de > 60 años.

La edad fue el único factor asociado con la menor persistencia de los tratamientos anti-TNF- α en segunda línea en la serie de EC de Olivera y cols. (250) considerando el punto de corte en los 37,2 años al inicio del tratamiento (HR: 2,2 (1,2 - 3,8)); $p= 0,005$.

En nuestra población inicial, se encontraron diferencias en cuanto a las subpoblaciones de EC y CU, siendo la mediana de edad de 30 y 34 años al diagnóstico para los pacientes con EC y CU respectivamente ($p= 0,018$) y de 37 y 42 años al inicio del tratamiento ($p < 0,001$). Estos resultados demuestran que la edad al inicio del tratamiento de nuestros pacientes es mayor al de las otras series publicadas. Sin embargo, este factor, en nuestra serie, no influyó en la persistencia al tratamiento.

6.1.5.3 IMC

En nuestro estudio, solo encontramos relación entre la persistencia y un $IMC \geq 25$ en tratamientos de segunda línea en EC en el análisis univariante ($p= 0,014$), que después no se corroboró en el análisis multivariante ($p= 0,244$) al igual que la serie de Blesl (254). Sin embargo, Olivera y cols. (250) muestran en regresión multivariada de Cox, que el $IMC \geq 23,4 \text{ kg/m}^2$ (HR 1,7, IC95% 1,1 - 2,7, $p= 0,034$) fue el único factor asociado de forma independiente con la persistencia de IFX de primera línea en EC. Otros resultados demuestran que la optimización de IFX es más frecuente y más rápida en pacientes obesos y con sobrepeso con EC y ocurre dentro de los 12 meses posteriores al inicio de IFX, lo que sugiere que un régimen de inducción con dosis más altas de IFX y un control estricto de las concentraciones del fármaco puede ser importante en estos pacientes (273). En otro estudio el efecto del IMC no difirió entre IFX y ADL, aunque hubo una tendencia hacia un nivel mínimo más bajo en pacientes ADL con un IMC superior a 30 ($p= 0,090$). Este resultado puede deberse a que IFX se dosifica en función del peso y ADL no. Esto hace que los pacientes con sobrepeso que están a tratamiento con ADL sean más propensos a recibir una dosis insuficiente (274).

Sin embargo, ninguno de estos hallazgos pudo confirmarse en estudios como los de Pouillon y Blesl en pacientes con CU (251, 254).

6.1.5.4 Tabaco

El tabaquismo se asocia con el desarrollo de EII, aunque de manera diferente en EC y CU. En la CU, el tabaco se asocia en la literatura como factor protector (275). Sin embargo, nuestros resultados no muestran ningún efecto sobre la persistencia en el tratamiento en ninguno de los escenarios estudiados. Cabe destacar que en nuestra serie la cantidad de pacientes fumadores en la cohorte de CU fue muy baja (7,7%), con diferencias significativas con la cohorte de EC (25,2%).

6.1.5.5 IMM

En cuanto al uso de IMM concomitante, varios estudios han demostrado el beneficio de su asociación con el tratamiento anti-TNF- α (276-278). La terapia combinada (anti-TNF- α con IMM) fue más efectiva que cualquiera de los agentes en monoterapia que no habían recibido tiopurina, pero confirió un mayor riesgo de eventos adversos, como melanoma y linfoma. La mayor respuesta clínica de la terapia combinada se asoció con beneficios farmacocinéticos, mayores niveles de fármaco anti-TNF- α y menor producción de anticuerpos antifármaco, especialmente durante los primeros 12 meses (279).

En nuestro estudio, aunque hubo un mayor porcentaje de pacientes con IMM en el grupo IFX, especialmente en primera línea, no encontramos diferencia entre los grupos ADL e IFX ni en

la persistencia total, lo que está en consonancia con algunos artículos recientes tanto en EC como CU (250, 251, 254). Estos resultados podrían explicarse con el efecto protector del combo sobre las reacciones infusionales y por la suspensión del tratamiento inmunosupresor después del inicio de tratamiento con anti-TNF- α . Esto supone una limitación de nuestro estudio ya que realizamos el registro al inicio del tratamiento anti-TNF- α pero desconocemos cuántos pacientes mantuvieron el IMM durante todo el período (280).

6.1.5.6 Biomarcadores de inflamación

Niveles bajos de albúmina ha demostrado en algunos estudios ser un predictor de fallo al tratamiento (254, 281). Por el contrario, en nuestro caso no hemos encontrado esta asociación. Una posible causa es que nuestras series tenían un nivel de albúmina en un rango adecuado al inicio del tratamiento, con una mediana de 4,2 y 4,1 g/dL para EC y CU respectivamente. Estos resultados están en concordancia con el trabajo de Hanrahan y cols. donde demostraron esta asociación en el análisis univariante pero no en el multivariante (282).

En comparación con la PCR, la VSG tarda más en alcanzar su punto máximo y se resuelve más lentamente en respuesta a los cambios en la inflamación. Además, tiene un menor grado de cambio, lo que la hace menos adecuada para seguir los cambios en la actividad de la enfermedad.

Schnitzler y cols. informaron que la normalización de un nivel basal alto de PCR (> 3 mg/L) después del inicio del tratamiento con IFX se asoció con una mejor persistencia a largo plazo, de ahí la importancia de reducir la PCR alta lo antes posible al comienzo del tratamiento (283). El nivel de PCR basal (> 1 mg/L) y la tasa de reducción de PCR podrían ser predictores clínicos de falta de respuesta primaria (PNR) o pérdida de respuesta (LOR) a anti-TNF- α en pacientes con EC (284). Otros estudios sugieren, en contraposición a estos resultados, que los niveles basales más bajos de PCR pueden predecir la falta de respuesta, ya que pueden corresponder a la ausencia de inflamación y, por lo tanto, no tener respuesta al tratamiento anti-TNF- α (285).

En el presente estudio se observó una menor persistencia en pacientes con niveles de PCR por encima de 0,5 mg/dl al inicio del tratamiento, aunque sin diferencias significativas. Estos resultados podrían deberse a una mezcla de pacientes con altos niveles de inflamación (PCR elevada al inicio del tratamiento), con una mediana de la PCR inicial en EC y CU de 0,86 y 0,77 mg/dL, respectivamente, junto con pacientes con un menor componente inflamatorio de la enfermedad.

En este trabajo, no hemos añadido la calprotectina como marcador de inflamación debido a que el estudio se inició en el año 2015. En nuestro centro no se instauró la medición de la calprotectina como marcador inflamatorio en la EC hasta el año 2017, con lo que los resultados obtenidos podrían estar sesgados.

6.1.6 TDM

Existen una serie de trabajos sobre la TDM en la práctica clínica y su correlación con resultados clínicos en pacientes con EII. Muchos de estos estudios han relacionado las bajas concentraciones de fármaco con la pérdida de respuesta basada en cambios en las escalas de la enfermedad, cambios en parámetros analíticos o con la respuesta clínica (11, 286, 287). En este estudio también hemos estudiado la relación entre los niveles de fármaco y la persistencia en el tratamiento, ya que se trata de un índice que abarca la pérdida de respuesta por todos los motivos.

Nuestro estudio, junto con el trabajo de Gil-Candel y cols. (253) son los únicos encontrados hasta el momento donde se correlaciona la persistencia con el TDM tanto con ADL como con IFX en el tratamiento de EC y CU.

En el análisis exploratorio, independientemente del fármaco y del diagnóstico, se ha observado una diferencia significativa en cuanto a la persistencia a favor de los pacientes con concentraciones de fármaco en rango terapéutico, frente a aquellos que no lo estaban (7,89 vs 5,84 años, respectivamente).

En nuestro estudio se determinaron niveles de fármaco o ADA en 828 muestras correspondientes a 368 pacientes.

Con respecto a las concentraciones del fármaco, los resultados del análisis multivariante de TDM de primera línea muestran que, los pacientes con EC y concentraciones del fármaco en el objetivo tienen una mayor persistencia HR= 0,54 (0,32 - 0,91) p= 0,02. El bajo número de pacientes no permitió alcanzar esta significación estadística en el análisis de subgrupos, ni para la segunda línea, ni para los pacientes con CU. Resultados similares se han obtenido en la serie de Gil-Candel (253) en la que analizaron un total de 229 muestras correspondientes a 108 pacientes, encontrando que el TDM se asocia con un incremento en la supervivencia a ADL e IFX en primera y segunda línea en el análisis multivariante. Hay que tener en cuenta que en este trabajo se analizaron conjuntamente a los pacientes con EC y CU.

Se puede observar que el grupo IFX es el que más contribuye a este resultado (el 67,9% de las concentraciones plasmáticas del fármaco corresponden a IFX). Es importante considerar que hay un mayor número de pacientes que reciben IMM en este grupo (p< 0,02). Esto puede explicar las concentraciones más altas debido a la menor probabilidad de desarrollo de anticuerpos antifármaco.

Los pacientes con concentraciones por encima y por debajo del objetivo muestran un perfil diferente en la curva de probabilidad de persistencia en el tiempo. En los primeros años la probabilidad de persistencia disminuye a la misma velocidad en ambos grupos. Sin embargo, tras 5 años de tratamiento, se observa que los pacientes con concentraciones fuera de rango muestran una tasa de la probabilidad de persistencia significativamente menor. Estos perfiles resaltan la importancia del ajuste temprano de la dosis mediante el control de las concentraciones del fármaco, incluso en el período de inducción si es posible. Los pacientes que alcanzan concentraciones adecuadas tienen más probabilidades de persistir. Si un paciente

tiene una respuesta parcial al fármaco, puede haber tiempo para realizar un ajuste empírico de la dosis hasta que se alcance la concentración objetivo. Sin embargo, esta estrategia no es la mejor, puesto que muchos pacientes no disponen de este tiempo y, además, la falta de control de la enfermedad en ese periodo reduce la probabilidad de que el fármaco sea efectivo. Por ello consideramos que un TDM temprano podría favorecer el mantenimiento de niveles adecuados y así aumentar la persistencia.

6.2 INMUNOGENICIDAD

Existen pocos estudios con periodos de observación de más de 5 años, que valoran la persistencia de la terapia anti-TNF- α . El más reciente fue el publicado por Blesl y cols. (254), con una mediana de persistencia al tratamiento de más de 2 años (28 meses), donde se encontró que los principales motivos de interrupción de la terapia fueron la pérdida de respuesta (52%) y los efectos secundarios (25%). Los factores asociados con una mayor duración del tratamiento anti-TNF- α fueron sexo masculino, EC (vs CU) y ADL (vs IFX en pacientes con EC). En este estudio no se recogen los factores que influyen en la farmacocinética de estos anti-TNF- α ni la correlación de la respuesta al tratamiento con la presencia de niveles adecuados de fármaco y ausencia de ADA. Sin embargo, hay algunos estudios en AR y espondiloartritis en el que se encontró que los tiempos de supervivencia del tratamiento eran más cortos en pacientes ADA positivos (288, 289).

6.2.1 Influencia de las variables clínicas y analíticas en el desarrollo de ADA

6.2.1.1 Diagnóstico

Nuestros resultados han mostrado una relación entre el desarrollo de ADA y el diagnóstico. Los pacientes con CU tienen más probabilidad de tener ADA que los pacientes con EC ($p=0,0001$). Una posible causa es que, en la CU hay un mayor aclaramiento de los fármacos anti-TNF- α , dando lugar a una menor estabilidad en los niveles de fármaco, con el consecuente aumento en la formación de ADA (290, 291).

6.2.1.2 Tipo de fármaco

En nuestro estudio, el tratamiento con ADL genera una menor tasa de aparición de ADA ($p=0,033$) respecto a IFX. Este resultado puede deberse a que el IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano, y el ADL es un anti-TNF- α completamente humanizado.

En una revisión sistemática y metaanálisis donde se evaluaron 20 ensayos en EII, se observó una incidencia en la formación de ADA del 15,8% (IC: 9,6 - 24,7) en comparación con nuestro estudio (8,8%). Hay que destacar que en este metaanálisis la mayoría de los estudios

se realizaron con IFX (14 de 20), de los pacientes a tratamiento con IFX, el 25,3% (IC: 19,5-32,3) desarrollaron ADA, en comparación con el 14,1% (IC: 8,6 - 22,3) de pacientes con ADL. En nuestro estudio el porcentaje de ADA detectado fue del 11,1 y 3,91% para IFX y ADL respectivamente. Estas grandes variaciones no solo se explican por los diversos grados de sensibilización, sino también por las diferencias en el tipo de técnica de detección y del momento de la medición (292).

En el estudio de Steenholdt y cols. (293) se analizaron 133 muestras correspondientes a 72 pacientes con EII a tratamiento con ADL, de los cuales aproximadamente el 25% desarrollaron ADA. Esta positividad en ADA frente a ADL se asociaba con fallo en el tratamiento y una menor persistencia.

Sin embargo, en una cohorte de 1.232 muestras analizadas, se encontró que de 53 pacientes que tuvieron ADA a IFX, un 28% eran ADA transitorios y desaparecían con el tiempo. Los pacientes con ADA sostenidos tenían más probabilidades de interrumpir el IFX por LOR o reacciones de hipersensibilidad en comparación con los pacientes con ADA transitorios (224).

Además, en el estudio ACT 1 y 2 se observó que los pacientes con anticuerpos positivos contra IFX tenían un aclaramiento de IFX un 47% mayor que los pacientes con anticuerpos negativos. Los estudios ACCENT 1 y REACH también demostraron un mayor aclaramiento del fármaco en presencia de ADA (144, 188).

Otro factor a tener en cuenta son las concentraciones séricas durante la terapia de inducción como determinante primario de la inmunogenicidad y de la efectividad a largo plazo. Varios estudios mostraron que concentraciones bajas en la semana 4 aumentaban el riesgo de la formación de ADA y LOR con el paso del tiempo (294, 295).

El estudio de Kennedy y cols. mostró una asociación dosis-respuesta entre las concentraciones del fármaco en la semana 14 y 54 (hasta 7 mg/L para IFX y 12 mg/L para ADL) y la remisión. Demostraron que el nivel del fármaco en la semana 14 era el principal factor de riesgo independiente asociado al desarrollo de inmunogenicidad para ambos fármacos (296). Por otro lado, la tasa estimada de inmunogenicidad en la semana 54 (definida como concentración de anticuerpos contra el fármaco ≥ 10 AU/mL) fue del 62,8% (IC95%: 59,0 - 66,3%) para IFX y del 28,5% (IC95%: 24,0 - 32,7%) para ADL. Cuando se definió como concentración ≥ 10 AU/mL y nivel de fármaco indetectable concurrente, las tasas fueron menores, del 31,2% (IC del 95%: 27,6 - 34,6%) para IFX y del 12,3% (IC95%: 8,9 - 15,6%) para ADL.

Existe variabilidad en la forma de medir la inmunogenicidad entre los diferentes estudios publicados. Baert y cols. demostraron que los pacientes que recibieron IFX episódico desarrollaron más ADA, al igual que en el análisis post hoc del estudio ACCENT I (297, 298). En nuestro estudio ningún paciente recibió este régimen de dosificación.

6.2.1.3 IMM

Varios estudios han mostrado que el uso de tiopurinas o MTX en pacientes con EII a tratamiento con anti-TNF- α puede prevenir la formación de ADA. El tratamiento con inmunosupresores convencionales, como como AZA, ha resultado en un descenso de los ingresos hospitalarios y quirúrgicos, acompañado por una disminución de las recaídas conduciendo al mantenimiento de la remisión (123, 299). (123, 299). Sin embargo, muchos pacientes no muestran una respuesta adecuada a esta terapia, ya que está asociada con una alta incidencia de eventos adversos, como pancreatitis, linfomas, teratogenicidad y enfermedades pulmonares, así como intolerancia gástrica y otros eventos que puedan afectar la adherencia al tratamiento (300-302).

En una reciente revisión, se muestran diversos estudios donde, independientemente del diseño (retrospectivo, prospectivo o ensayo clínico), se observa una reducción del porcentaje de formación de ADA cuando se utiliza un IMM concomitante, tanto para el ADL como para el IFX (303).

Además, el estudio prospectivo PANTS (Personalización Anti-TNF- α Therapy in Crohn's Disease) encontró que el tratamiento con IFX combinado con un IMM (metotrexato o tiopurinas) disminuye el riesgo de desarrollar ADA (HR= 0,39, IC95% 0,32 - 0,46; $p < 0,001$)(206).

A diferencia de IFX, existen datos contradictorios sobre el uso de tiopurinas en pacientes con EII tratados con ADL y su eficacia para aumentar las concentraciones séricas de ADL, prevención de ADL y mejora de los resultados clínicos (304).

Un metaanálisis demostró que la terapia combinada de ADL con AZA se asocia con una menor formación de ADA (OR 0,24, IC95% 0,07 - 0,82; $p = 0,02$), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre la terapia combinada y monoterapia con respecto a la inducción y mantenimiento de la remisión (305).

Nuestros resultados concuerdan con la tasa de inmunogenicidad, tanto en monoterapia como en combinación con inmunosupresores, encontrada en ensayos emblemáticos de la EII, como los ensayos SONIC o COMMIT, en los que, se observa que el tratamiento combinado con AZA o MTX disminuye la formación de ADA (14,6 vs 0,9%) y consiguiendo también aumentar las concentraciones séricas de fármaco comparadas con la monoterapia (3,5 and 1,6 mcg/mL, $p < 0,001$) para el IFX en el ensayo SONIC (280, 306).

6.2.1.4 Biomarcadores de inflamación

Algunos estudios muestran la asociación de un nivel bajo de albúmina con aumento del aclaramiento de los fármacos anti-TNF- α como ADL e IFX, lo que resulta en una vida media más corta y concentraciones séricas más bajas del fármaco (307-309). Además, en el estudio de Lee y cols. (310) se ha observado que cambios dinámicos en la concentración de la albúmina sérica dentro de las primeras dos semanas de tratamiento anti-TNF- α predice la falta

de respuesta primaria, los resultados endoscópicos, el tiempo hasta la colectomía y el tiempo hasta el fracaso de la terapia anti-TNF- α en pacientes con CU. Sin embargo, la asociación de estos niveles de albúmina con los ADA no ha sido tan estudiada.

Existen otros factores que afectan al aclaramiento del fármaco, como los niveles de PCR, índice de masa corporal, sexo, tipo de enfermedad (CD o UC), actividad, citoquinas inflamatorias, uso concomitante de inmunomoduladores y desarrollo de ADA. En un estudio que evaluó estos factores en 169 pacientes con EC y CU, se observó que los niveles bajos de albúmina, los niveles altos de PCR y la presencia de ADA se asociaron significativamente con un mayor aclaramiento de IFX. Diversos estudios también encontraron factores relacionados con las características del paciente y de la enfermedad que también influyen en la farmacocinética de los fármacos biológicos (311, 312).

El estudio de Grinman y cols (307), muestra un análisis comparativo de los niveles séricos de IFX y anticuerpos anti-IFX en relación con varios parámetros clínicos, endoscópicos y de laboratorio. Los pacientes con niveles más altos de PCR tenían niveles significativamente más bajos de IFX sérico ($< 3 \mu\text{g/mL}$) ($p= 0,028$). Por el contrario, se detectaron niveles altos de anticuerpos anti-IFX entre los pacientes que no usaban inmunomoduladores concomitantemente ($p= 0,022$), que tenían más efectos secundarios relacionados con los biológicos ($p= 0,001$) y que tenían niveles altos de PCR ($p= 0,042$), lo que está en concordancia con nuestros resultados.

En el estudio realizado por Carlsen y cols. (313) en 210 pacientes con EII a tratamiento con ADL o IFX no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la PCR o calprotectina ni con la formación de ADA, excepto al analizar la subpoblación de pacientes con CU a tratamiento con IFX en los que se encontró diferencias significativas en cuanto al nivel PCR 2,6 mg/L en pacientes con ADA+ vs 1,2 mg/L en pacientes con ADA- ($p= 0,028$).

Por otro lado, un IMC más bajo se asoció significativamente con niveles más altos de anticuerpos anti-ADL, a pesar del número relativamente pequeño de individuos en el estudio ($p= 0,036$). Sin embargo, no se encontró diferencia significativa entre los niveles de fármaco, sus respectivos anticuerpos y las respuestas clínicas presentadas por los pacientes (307).

En nuestro estudio no se ha conseguido establecer esta relación estadísticamente significativa entre los niveles de ADA y las variables continuas analizadas, seguramente debido al bajo número de muestras con ADA detectados.

6.2.1.5 Sexo

En el estudio de Shehab y cols. ($n= 1093$), los pacientes hombres que recibieron IFX tuvieron concentraciones de ADA más altas (38,3 frente a 22,3 AU/mL; IC95%: 1,30 – 2,27, $p< 0,001$) en comparación con las mujeres. Además, las concentraciones del fármaco sérico de IFX en hombres fueron más bajas (2,6 frente a 4,1 ug/mL; $p = 0,007$). No hubo diferencias en las

concentraciones de ADA y de fármaco en suero entre hombres y mujeres que recibieron ADL. Tampoco en el subgrupo de pacientes con terapia combinada de IFX e inmunomoduladores, ambos grupos tenían concentraciones de ADA similares (314).

6.2.2 Seguridad y causas de suspensión del tratamiento

En cuanto a la seguridad, varios metaanálisis observaron que los pacientes a tratamiento con IFX que desarrollaban ADA tenían dos veces más riesgo de presentar reacciones agudas a la infusión, y seis veces más riesgo de reacciones graves a la infusión en comparación con los que no desarrollan ADA (315, 316). En nuestro estudio, aunque son fármacos bien tolerados observamos que las reacciones infusionales y la incidencia de RA que obligaron a la suspensión del tratamiento fueron mayores en pacientes con ADA+.

6.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Nuestro estudio presenta varias fortalezas. Proporciona resultados en condiciones de uso real de los medicamentos en una cohorte amplia y bien definida. La persistencia es una variable global que aporta evidencia sobre el beneficio terapéutico a largo plazo y la seguridad del tratamiento. Esto permite detectar causas de discontinuación no conocidas con antelación.

Se analizó un largo período de tiempo en condiciones clínicas reales, no se realizaron intervenciones con concentraciones de fármaco y se excluyeron todos los tratamientos menores de 6 meses para el cálculo de la parte de persistencia. Por lo tanto, los resultados no se vieron influenciados por los no respondedores primarios o las altas concentraciones en la fase de inducción.

Se trata de uno de los mayores estudios realizados hasta la fecha, con el periodo de observación más prolongado sobre la persistencia a largo plazo de la terapia anti-TNF como tratamientos de primera y segunda línea, con una mediana de seguimiento de 9,80 años a través de un gran estudio unicéntrico en vida real.

Además, el análisis de regresión de Cox tuvo en cuenta varios factores predictivos, como la duración de la enfermedad, localización de la enfermedad, la presencia de ADA y los tratamientos concomitantes, que pueden influir en la tasa de persistencia y la aparición de RAM, evitando al mismo tiempo cualquier factor de confusión.

Otra fortaleza es que en un mismo estudio se analizaron muchos parámetros, la relación entre la inmunogenicidad y la persistencia del tratamiento, qué factores que influyen ellos, y la correlación de la respuesta al tratamiento con la presencia de niveles adecuados de fármaco y ausencia de ADA. Todos estos factores incluyendo niveles de fármaco y ADA es muy difícil encontrarlos en un mismo estudio en la literatura actual.

Nuestros datos se habrían fortalecido con parámetros como la curación endoscópica de la enfermedad y/o histológica, reconocidos como objetivos terapéuticos para evaluar la respuesta, pero en nuestra cohorte no fueron evaluados porque no estaban disponibles para la mayoría de los pacientes, por lo que no pudimos compararlos con otras series. Sin embargo, al utilizar la persistencia como medida de efectividad debida a cualquier motivo de suspensión de tratamiento, se consigue una elevada sensibilidad para el cálculo de la persistencia

Reconocemos, sin embargo, las siguientes limitaciones como son los sesgos inherentes a la naturaleza retrospectiva del estudio en la recogida de variables que puede haber limitado la calidad de la información, lo que supone un déficit metodológico, tanto en la exactitud como en la fiabilidad de los datos, qué si se hubiera realizado de forma prospectiva. La decisión de administrar IFX o ADL fue a discreción del médico y preferencias del paciente, aunque esto introduce la posibilidad de sesgo en la elección del anti-TNF- α . Por otro lado, el tamaño de nuestra muestra es limitado para el subgrupo de pacientes con CU tratados con ADL en primera línea (19,35%), esto puede deberse a que su uso es limitado en primera línea de la enfermedad moderada-grave. Otro aspecto importante a destacar en el ámbito de pacientes ambulatorios es la evaluación de la adherencia al tratamiento, este aspecto es difícil de evaluar y tiene un impacto en los resultados clínicos y podría ser otro sesgo importante a tener en cuenta.

La TDM es herramienta útil para optimizar el tratamiento, pero todavía no se ha establecido cual es el momento adecuado para realizar la determinación de los niveles de fármaco, si en el momento de inducción, a las 14 semanas o cuando se sospecha pérdida de respuesta, nuestros pacientes no se sometieron a un TDM sistemático, se realizó a discreción del médico o farmacéutico, según la situación clínica del paciente, sin puntos temporales establecidos. Otra limitación ha sido el método ELISA para la determinación de anticuerpos debido a que no pueden medirse en presencia de fármaco sérico detectable. Este hecho dificulta la interpretación de la evolución de la inmunogenicidad y la detección precoz de este fenómeno, dando como resultado, posibles falsos negativos.

7. Conclusiones

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones son las siguientes:

- Los pacientes que desarrollaron ADA mostraron una menor persistencia.
- La persistencia global fue de 5,83 años.
- Las tasas de retención en EC fueron mayores que en CU (61,9% vs 51,2%).
- Las principales causas de retirada fueron la baja efectividad y la cirugía en la EC y la baja efectividad y las reacciones infusionales en la CU, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento e independientemente del fármaco utilizado.
- Los siguientes factores se relacionaron con una mayor persistencia: la EC, la utilización de fármacos en primera línea, las concentraciones de fármaco dentro del rango terapéutico y la ausencia ADA, con independencia del fármaco utilizado.
- Los factores relacionados con mayor riesgo de desarrollo de ADA fueron: la CU, la ausencia de IMM, valores de albúmina por debajo de 3,5 g/dL y el tratamiento con IFX.
- Las RA fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que desarrollaban ADA. El principal motivo de suspensión del tratamiento en pacientes con ADA fue la baja efectividad seguido de las RA. Los pacientes con CU a tratamiento con IFX presentaron el doble de reacciones infusionales.

8. Anexos

8. ANEXOS

ANEXO 1. CRITERIOS TRADICIONALES PARA EL DIAGNÓSTICO E ÍNDICES DE SEVERIDAD EN EII.

Tabla Anexo 1: Criterios de Lennard Jonnes para colitis ulcerosa

Criterios Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado rectal. • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber constipación). • Dolor abdominal. • Manifestaciones extraintestinales.
Criterios radiológicos	<p>Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio sacro-rectal), acortamiento del colon, pérdida de haustras.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable. • Exudado o ulceraciones. • Sangrado al roce o espontáneo. • Pseudopólipos y pólipos. • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto.
Criterios anatómo-patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la cripta, microabscesos, depleción de células caliciformes. • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide.

Tabla Anexo 1: Criterios de Lennard Jonnes para enfermedad de Crohn

Criterios Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal recurrente. • Diarrea. • Pérdida de peso. • Masa abdominal. • Fiebre/febrícula. • Enfermedad perianal. • Fístulas.
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes. • Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"> • En compromiso del colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne. • En compromiso del íleon: aftas, úlceras y/o estenosis.
Criterios anatómo-patológicos	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal). • Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Tabla Anexo 1: Actividad de la enfermedad en CU, criterios Truelove y Wiits modificado

CRITERIOS TRUELOVE Y WIITS MODIFICADO			
Criterio clínico o de laboratorio	Leve	Moderada	Severa
Número de deposiciones sanguinolentas / día	<4	<4 o más	>6
Pulso (pm)	<90	≤90	>90
Temperatura (°C)	<37,5	≤37,8	>37,8
Hemoglobina (g/dl)	>11,5	≥10,5	<10,5
Velocidad de sedimentación globular (mm / 1ra hr)	<20	≤30	>30
Proteína C Reactiva (PCR)	Normal	≤30	≥30

Tabla Anexo 1: Índice de Lichtiger de la CU

Variable		Puntuación
Diarrea	0 -2	0
	3 -4	1
	5 -6	2
	7 -9	3
	≥10	4
Diarrea nocturna	No	0
	Sí	1
Sangre en heces (%)	No	0
	< 50%	1
	≥ 50%	2
	En todas (100%)	3
Incontinencia	No	0
	Sí	1
Dolor abdominal o cólico	Ninguno	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Severo	3
Estado general	Perfecto	0
	Muy bueno	1
	Bueno	2
	Regular	3
	Malo	4
	Muy malo	5
Peritonismo	Ninguna	0
	Leve y localizada	1
	Leve a moderada y difusa	2
	Severa o rebote positivo	3
Necesidad de antidiarreicos	No	0
	Sí	1

Un valor >10 a pesar del tratamiento con corticoides ha sido criterio de inicio de anti-TNF- α o ciclosporina. Evaluación del índice: máximo score 21 puntos. Un Score < 10 durante 2 días consecutivos, indica respuesta clínica.

Tabla Anexo 1: Índice de Ho de la CU

Variable	Puntuación
Deposiciones	
< 4	0
4 ≤ 6	1
6 ≤ 9	2
> 9	4
Dilatación cólica (colon transversal > 6 cm)	4
Hipoalbuminemia (< 3 g/dl)	1

Score Total (rango) 0 a 9

Tabla Anexo 1: Índice de Towell-Tuck

Síntomas y signos	Puntuación
Frecuencia defecatoria	
3-6	1
> 6	2
Consistencia fecal	
Formadas	0
Semiformadas	1
Líquidas	2
Dolor abdominal	
Previo / posterior de defecar	1
Prolongado	2
Anorexia	1
Náuseas/vómitos	1
Bienestar general	
Normal	0
Levemente disminuida	1
Restricción de actividades	2
Incapaz de trabajar	3
Manifestaciones extracolónicas	
Una / leve	1
Más que una / severa	2
Reacción peritoneal	
Leve	0
Marcada	1
Rebote	2
Temperatura	
< 37.1	0
37,1 - 38.0	1
> 38	2
Sangre en las heces	
Estrías	1
Más que estrías	2
Sigmoidoscopia	
No friabilidad	0
Friable / erosiones	1
Sangrado espontáneo / úlceras	2

Remisión ≤ 3; actividad leve 3-10; actividad moderada 11

Tabla Anexo 1: Índice colonoscópico de severidad UCCIS para CU

Variables	Puntuación
Patrón vascular	Normal: 0 Parcialmente visible: 1 Pérdida completa: 2
Granularidad	Normal: 0 Granularidad fina: 1 Granular gruesa: 2
Ulceración	Normal, lisa y reluciente: 0 Erosiones o úlceras puntiformes: 1 Úlceras superficiales numerosas con moco pus: 2 Úlceras profundas/excavadas: 3 Difusamente ulcerada, > 30% de compromiso: 4
Sangrado/friabilidad	Normal: 0 Friable al contacto: 1 Sangrado espontáneo: 2
Categorización de SAES y GAES (escala de 4 puntos)	Normal/quiescente: patrón vascular (PV) visible no sangrado, no erosiones, no úlceras, no friabilidad (incluye alterado en la enfermedad quiescente): 0 Leve: eritema, disminución o pérdida del PV, granularidad fina, pero sin friabilidad al roce ni sangrado espontáneo: 1 Moderado: friabilidad con sangrado al roce, granularidad gruesa, erosiones, ulceraciones puntiformes: 2 Severo: sangrado espontáneo o úlceras groseras: 3
GAES (VAS 10 cm) ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----	Normal Extrema severidad

Fórmula: 3.1 X patrón vascular + 3,6 X 3,5 X granularidad + ulceración + 2,5 X sangrado / friabilidad.

Tabla Anexo 1: Índice endoscópico de severidad UCEIS de CU

ÍNDICE UCEIS		
Patrón vascular	0 - Normal 1 - Borramiento parcelar 2 -Pérdida del patrón vascular	Capilares normales o márgenes borroso Borramiento parcelar Borramiento completo
Sangrado	0 - No 1 - Mucoso 2 - Luminal leve 3 - Luminal grave	No se observa sangre Restos de sangre coagulada que se lavan Escasa sangre fresca en la luz intestinal Sangrado franco por encima del endoscopio o luego de lavar o proveniente de una mucosa hemorrágica
Erosiones/úlceras	0 - No 1 - Erosión 2 - Úlcera superficial 3 - Úlcera profunda	Mucosa normal Diminutos defectos de continuidad < 5 mm de borde plano Úlceras superficiales > 5 mm discretas cubiertas de fibrina Úlcera profunda con borde sobreelevado

Tabla Anexo 1: Índice endoscópico simple de la EC (SES-CD)

INDICE SES-CD						
Descriptores por segmento	Recto	Sigma y colon	Transverso izquierdo	Colon	Ileon derecho	Total
Presencia y tamaño de úlceras (0 a 3) Ninguna. Aftoides < 0,5 cm Grandes 0,5 a 2 cm > 2 cm						
Ulceraciones superficiales (0 a 3) 0 10% 10-30% > 30%						
Longitud afectada por segmento (0 a 3) 0 < 50% 50-75% > 50%						
Presencia y tipo de estenosis por segmento (0 a 3) Ninguna. Única, puede ser franqueada. Múltiple, puede ser franqueada. No puede ser franqueada No puede ser franqueada.						

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

Tabla Anexo 1: Índice endoscópico de severidad de la EC (CDEIS).

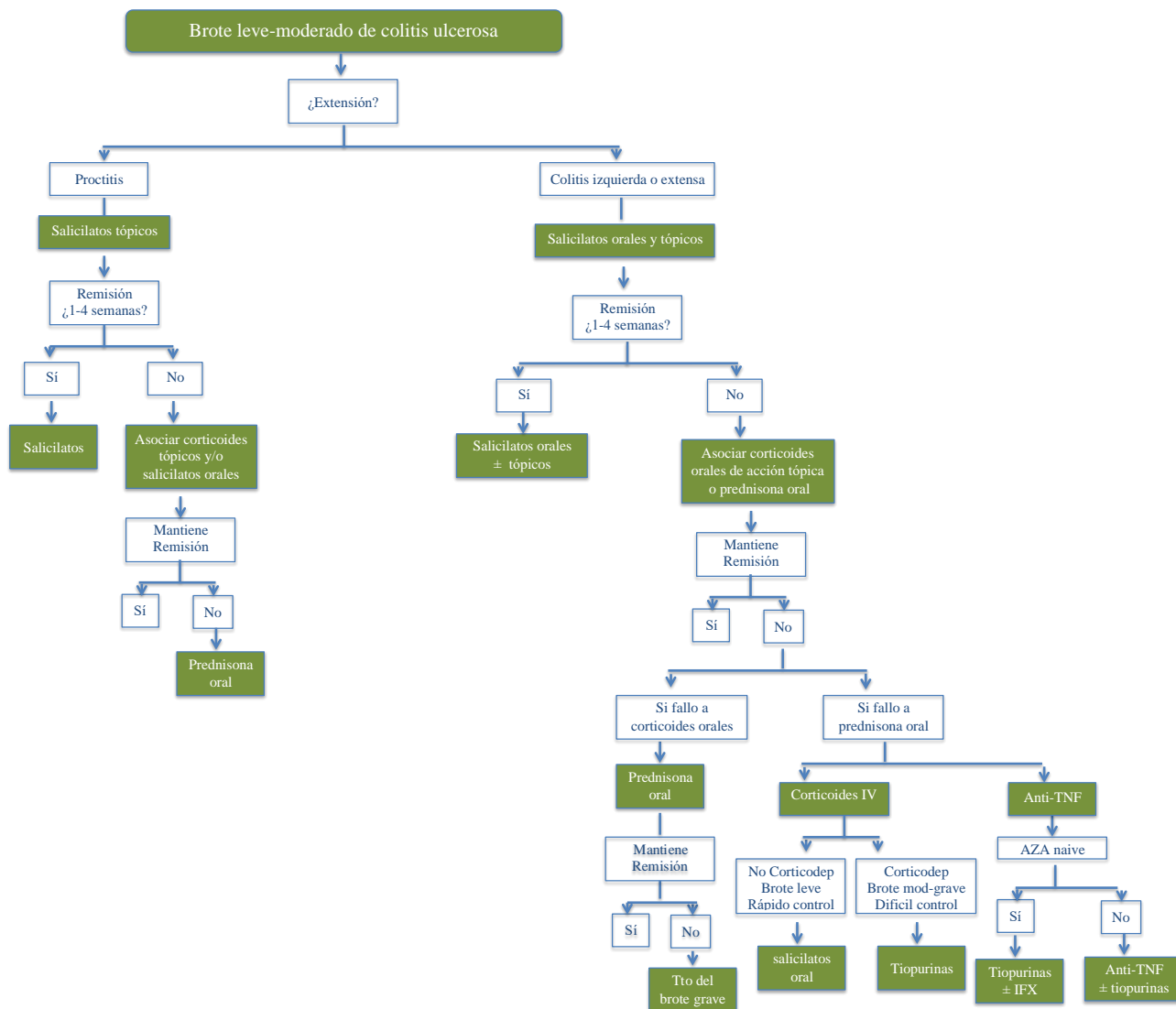
INDICE CDEIS								
	Recto	Sigma y colon izquierdo	Transverso	Colon derecho	Ileon	Total		
Ulceraciones profundas 12 puntos si presentes 0 si ausentes						SUMA	TOTAL1	
Ulceraciones superficiales 6 puntos si presentes 0 si ausentes						SUMA	TOTAL2	
Extensión de superficie involucrada por ulceraciones Escala visual análoga VAS (10 cm)*						SUMA	TOTAL3	
Extensión de superficie involucrada por enfermedad Escala visual análoga VAS (10 cm)*						SUMA	TOTAL4	
Suma TOTAL 1 + TOTAL 2 + TOTAL 3 + TOTAL 4 =							Total A	
Número de segmentos total o parcialmente explorados=							N	
Total A dividido N							Total B	
3 puntos si estenosis ulcerada, 0 si no							Total C	
3 puntos si estenosis no ulcerada, 0 si no							Total D	
CDEIS = TOTAL B + C + D =							0-44 pts	

Remisión endoscópica completa scores < 3; enfermedad endoscópica activa: score ≥ 3 .

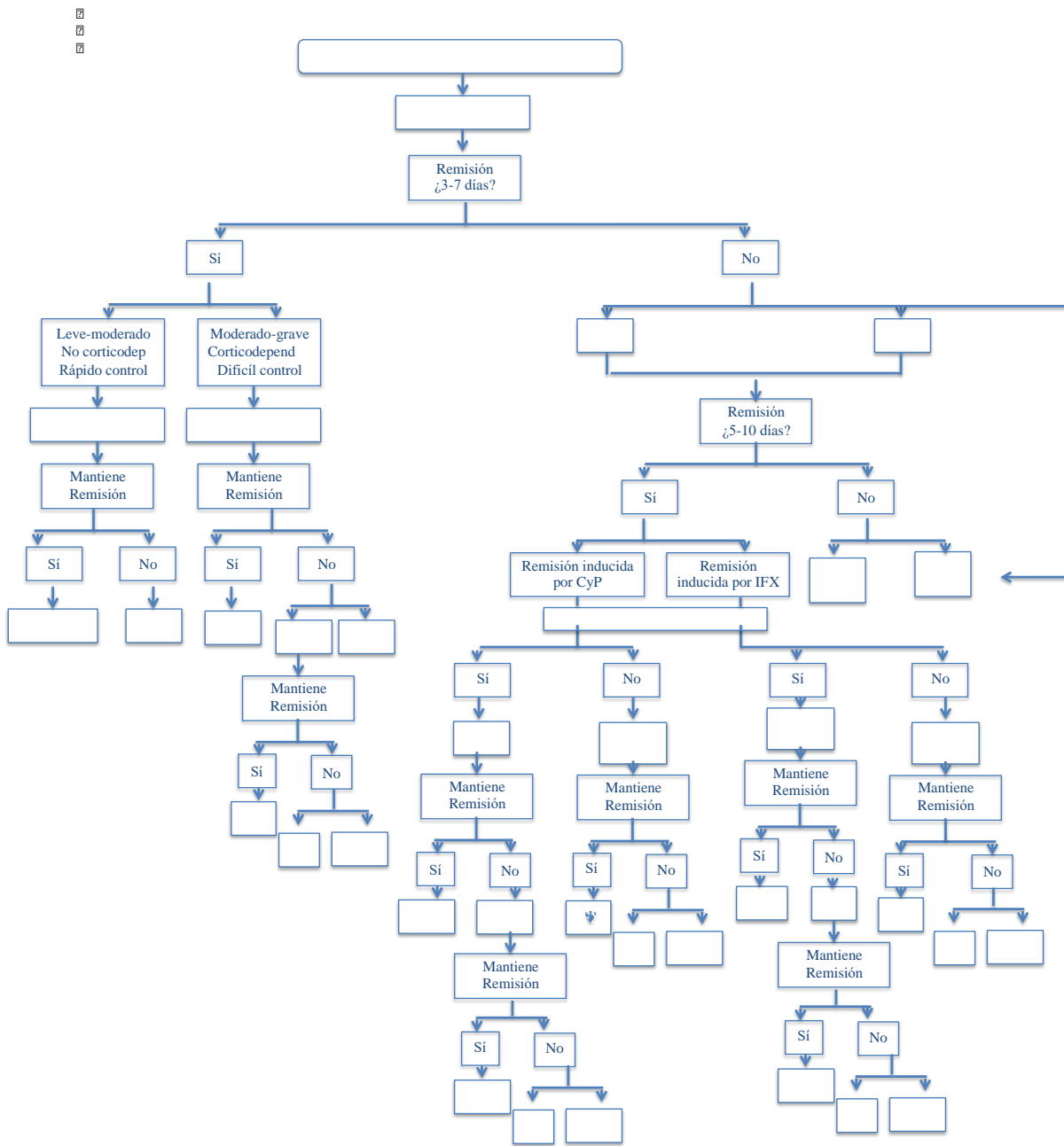
Respuesta: disminución > 5.

ANEXO 2. PROPUESTAS DE ALGORITMOS DE TRATAMIENTO PARA EL MANEJO DE LA EII.

Algoritmo de tratamiento de la CU leve a moderada

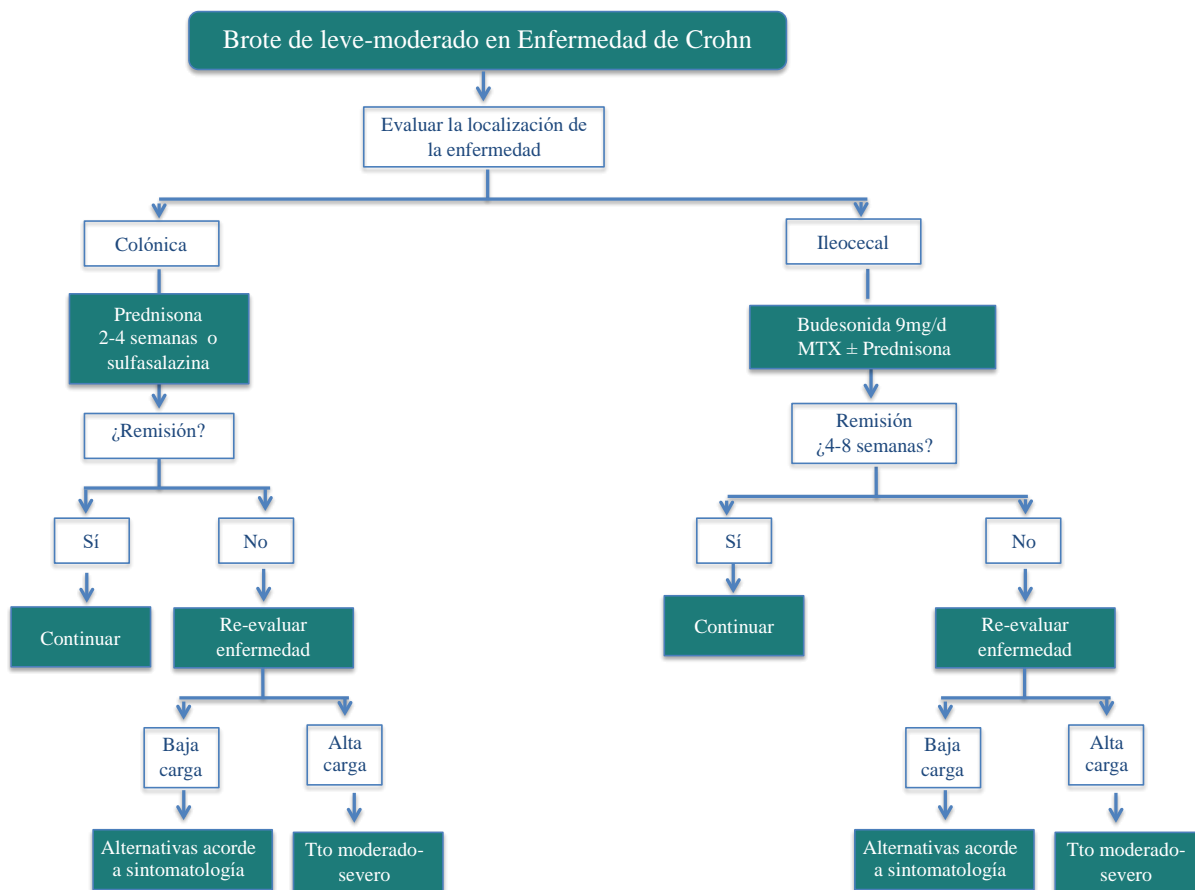


Algoritmo de tratamiento de la CU severa

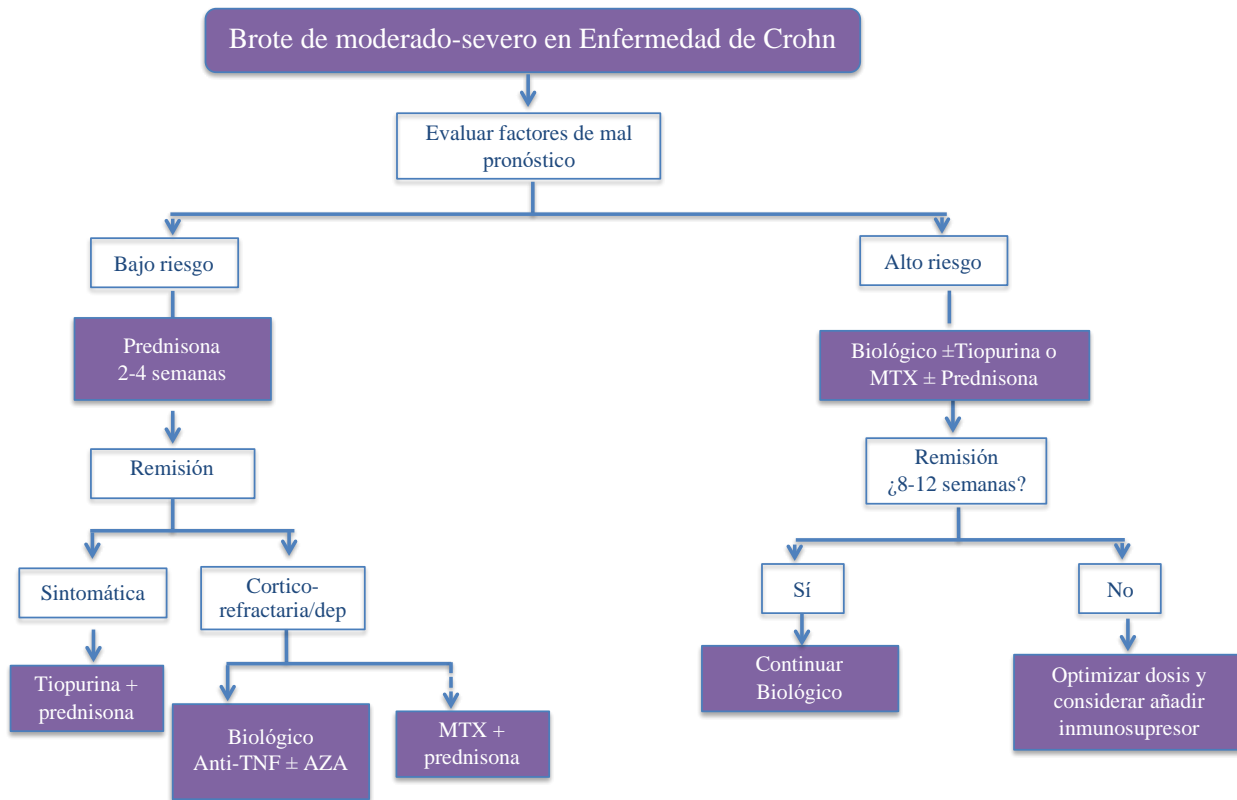


Algoritmo de tratamiento de la EC leve a moderada

☐
☐
☐



Algoritmo de tratamiento de la EC moderada a severa



ANEXO 3. RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO POR PARTE DE LA AEMPS



DESTINATARIO:

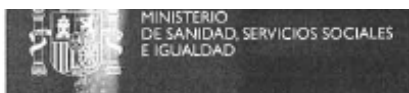
**D. JOSE M^º GIRÁLDEZ MONTERO
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
TRAVESÍA DE CHOUPANA, S/N
15706 – SANTIAGO DE COMPOSTELA**

Fecha: 15 de marzo de 2016

REFERENCIA: ESTUDIO EII

ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado **“Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia.”** con código **MJL-EII-2015-02**



DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

ASUNTO: RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. JOSÉ M^º GIRÁLDEZ MONTERO

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **7 de marzo de 2016**, por **D. JOSÉ M^º GIRÁLDEZ MONTERO**, para la clasificación del estudio titulado **“Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia.”** con código **MJL-EII-2015-02** y cuyo promotor es **D^º MARÍA JESÚS LAMAS DÍAZ**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID





DEPARTAMENTO
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será de 90 días naturales. Si transcurrido el mismo la CC.AA. no se hubiese pronunciado, se entenderá autorizado el estudio en esa CC.AA.

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. ⁽⁵⁾

Madrid, a 15 de marzo de 2016

EL JEFE DE DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

César Hernández García

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

⁴ En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

⁵ De conformidad con lo dispuesto en los artículos 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

CORREO ELECTRÓNICO

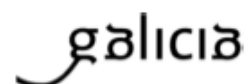
farmacoapl@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO B
28022 MADRID

ANEXO 4. DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA



Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ AUTONÓMICO DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Autonomico de Ética de la Investigación de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 26/11/15 :

Título: Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-T1IF α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia
Promotor: María Jesús Lamas Díaz
Tipo de estudio: EPA-SP
Version: versión junio de 2014
Código del Promotor: MJL-EII-2015-01
Código de Registro: 2015/364

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

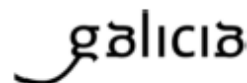
Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela	María Jesús Lamas Díaz



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
celo@sergas.es



Y HACE CONSTAR QUE:

- 1 El CAEIG cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
- 2 El CAEIG tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
- 3 La composición actual del CAEIG es:

Manuel Portela Romero. (Presidente). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.

Paula M^a López Vázquez. (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.

Juan Vázquez Lago (Secretario Suplente). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Jesús Alberdi Sodupe. Médico especialista en Psiquiatría.

Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.

Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.

Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.

José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.

José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.

M^a José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería

Pablo Nimo Ríos. Licenciado en Derecho. Miembro externo

Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria

Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.

Susana María Romero Yuste. Médico Especialista en Reumatología.

M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.

En Santiago de Compostela, a 30 de noviembre de 2015

Firmado digitalmente por I. CRUZ VÁZQUEZ PAULAMANA - DN: cn=I. CRUZ VÁZQUEZ PAULAMANA, ou=XUNTA DE GALICIA, ou=certificado electrónico de empleado público, serialNumber=00000000, cn=I. CRUZ VÁZQUEZ PAULAMANA, cn=I. CRUZ VÁZQUEZ PAULAMANA - DN: 00000000
Fecha: 2015.11.30 10:06:06 +01'00'

ANEXO 5. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

HOJA DE INFORMACIÓN AL/A LA PARTICIPANTE ADULTO/A

TÍTULO DEL ESTUDIO: Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia

INVESTIGADOR: María Jesús Lamas Díaz

CENTRO: Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Galicia.

Si decide participar, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin obligación de dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

La inmunogenicidad de los anti-TNF- α , se traduce en el desarrollo de anticuerpos contra esas moléculas y se asocia con una pérdida en la respuesta al tratamiento y a la aparición de efectos adversos. Con este estudio se quiere evaluar la correlación de las concentraciones de fármaco y de anticuerpos anti-TNF- α con la eficacia y toxicidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

USTd es invitado a participar porque está diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal y a tratamiento con fármacos anti-TNF- α (adalimumab, infliximab o golimumab).

¿En qué consiste mi participación?

Una vez decida formar parte del estudio, se le proporcionará la misma atención médica que se le aportaría fuera del contexto de este estudio.

El único cambio con respecto a la práctica clínica habitual es la realización de una extracción sanguínea cada vez que se le administre su fármaco para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, para medir los niveles de fármaco y anticuerpos anti-TNF- α en su muestra biológica. No van a existir visitas de seguimiento fuera de la práctica clínica habitual.

Su participación tendrá una duración total estimada de 10 minutos adicionales previos a la administración de su tratamiento para la extracción de una muestra sanguínea.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación. En todo caso se le informará de los motivos de su retirada.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene?

No está expuesto a ningún riesgo derivado de este estudio en su tratamiento prescrito por el médico salvo las molestias o riesgos menores asociados a las extracciones de las muestras biológicas adicionales a las de la práctica asistencial habitual.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre la inmunogenicidad de los agentes anti-TNF- α en la enfermedad inflamatoria intestinal. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se realicen con sus muestras si así lo solicita dirigiéndose al investigador. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico o farmacéutico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos y muestras?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, podrá acceder a sus datos, oponerse, corregirlos o cancelarlos, solicitando ante el investigador. Sus datos llevarán un código que no permite identificarlo directamente. La relación entre los códigos y su identidad será custodiada por el investigador.

Sólo el equipo investigador, y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos en el estudio. Podrá transmitirse a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, a lo exigido por la normativa de nuestro país.

Sus datos y muestras biológicas serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de modo:

- Codificados, que quiere decir que poseen un código con el que el equipo investigador podrá conocer a quien pertenecen.

El responsable de la custodia de los datos y muestras es María Jesús Lamas Díaz y el lugar de realización de los análisis previstos en este estudio es en el Servicio de Farmacia de la Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.

- Al terminar el estudio, conforme al RD 1716/2011, sus muestras biológicas serán Codificadas, conservadas en la colección de muestras biológicas, para la línea de investigación Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia en nº 1 dada de alta en la Red Nacional de Biobancos, de la que es titular María Jesús Lamas Díaz. En este caso las muestras podrán ser utilizadas para otros estudios relacionados y previo informe favorable de un Comité de ética de Investigación.

- o Vd. tendrá a su disposición, si así lo solicita al investigador/a toda la información sobre los estudios de investigación en los que se utilice la muestra. Un Comité de Ética decidirá en qué casos será imprescindible que se le envíe información de manera individualizada.
- o Sus datos y muestras quedarán bajo la custodia del responsable de la colección, e sólo tendrán acceso a los datos que lo identifiquen el responsable y su equipo. Las muestras sólo podrán ser cedidas a otros grupos con su consentimiento.
- o USTd puede restringir el uso de sus datos y muestras dirigiéndose al responsable de la colección.

USTd podrá solicitar la destrucción o anonimización de su muestra en cualquier momento, dirigiéndose al investigador principal. Tiene que saber que esto no será de aplicación a los datos resultantes de los análisis que ya habían sido hechos.

¿Existen intereses económicos en este estudio?

El investigador y ningún colaborador recibirá retribución específica por la dedicación al estudio, no existen intereses económicos en este estudio.

No será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio se deriven productos comerciales o patentes. En este caso, no participará de los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Puede contactar con María Jesús Lamas Díaz o Manuel Barreiro de Acosta en el teléfono 981 950910 / 981 950376 o en la dirección electrónica maria.jesus.lamas.diaz@sergas.es

Muchas gracias por su colaboración.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Monitorización da la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia

Yo, _____

. Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas necesarias sobre el estudio.

. Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

. Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

. Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Respecto a la conservación DE LAS MUESTRAS recogidas en este estudio:

- No accedo a que sean conservadas una vez terminado el estudio
- Accedo a que sean conservadas codificadas, en la colección de muestras biológicas, para la línea de investigación Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia en nº 1.

Asdo.: El/la participante,

Asdo.:El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____ Nombre y apellidos: _____

Fecha:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en el que el participante no puede leer/escribir)

El testigo imparcial tendrá que identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador

TÍTULO: Monitorización da la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia

Yo, _____ como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

. Se le leyó a _____ la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado y que se me entregó, y pude hacer todas las preguntas necesarias sobre el estudio.

. Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

. Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

. Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Respecto a la conservación DE LAS MUESTRAS recogidas en este estudio:

- No accedo a que sean conservadas una vez terminado el estudio
- Accedo a que sean conservadas codificadas, en la colección de muestras biológicas, para la línea de investigación Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia en n^o 1.

Asdo.: El/la testigo, Asdo.:El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos:_____Nombre y apellidos:_____

Fecha:

Fecha:



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Monitorización da la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia

Yo, _____ representante legal de

. Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas necesarias sobre el estudio.

. Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercute en mis cuidados médicos.

. Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.

. Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Respecto a la conservación DE LAS MUESTRAS recogidas en este estudio:

- No accedo a que sean conservadas una vez terminado el estudio
- Accedo a que sean conservadas codificadas, en la colección de muestras biológicas, para la línea de investigación Monitorización de la inmunogenicidad de la terapia anti-TNF- α en enfermedad inflamatoria intestinal como estrategia de eficiencia en nº 1.

Asdo.: El/la representante legal, Asdo.:El/la investigador/a que solicita el consentimiento

Nombre y apellidos: _____ Nombre y apellidos: _____

Fecha: _____ Fecha: _____

ANEXO 6. PERMISOS DE LA FIGURAS

Figura 1: Incidencia y prevalencia geográfica anual de EC y CU.

Imagen de Ng SC y cols (5). The Lancet. Copyright c 2017. License Number 5534250862755.

Figura 2: Patrones de edad por sexo en 2017 del total de casos prevalentes y tasa de prevalencia específica por edad de EII a nivel mundial.

Imagen GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease y cols (7). Permiso: Creative Commons CC-BY. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Figura 3: Sistema inmune intestinal en la EC.

Imagen de Torres y cols (35). The Lancet. Copyright c 2017. License Number 5534291475228.

Figura 4: Sistema inmune intestinal en la CU.

Imagen de Ungaro y cols (38). The Lancet. Copyright c 2017. License Number 5534311048864.

Figura 5: Regiones ligadas a la EII.

Imagen de Van Limbergen J y cols (54). License ID 1397108.

Figura 6: Formas de comportamiento de la EC y sus síntomas.

Imagen adaptada de Torres y cols (35). The Lancet. Copyright c 2017. License Number 5534291475228.

Figura 7: Extensión cólica de la CU.

Imagen modificada de Ungaro R y cols (38). The Lancet. Copyright c 2017. License Number 5534311048864.

Figura 8: Objetivos terapéuticos para EII según STRIDE-II.

Copyright c 2021 AGA Institute. Published by Elsevier Inc. License Number 5545330842222

Figura 9: Nuevas terapias para la EII.

Imagen de Coskun y cols (143). Trends in pharmacological Sciences. Copyright c 2016. License Number 5534400503572.

Figura 10: Esquema de múltiples vías de aclaramiento de los Ab monoclonales.
Imagen de Rayman y cols (187). CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. Copyright c 2017.
Permiso: Creative Commons CC-BY. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Figura 11: Principales ensayos para detectar ADA
Imagen de Van Schouwenburg y cols (195). Nature Publishing Group. Copyright c c 2013.
License Number 5534410310441.

Figura 12: Vía célula T-dependiente e independiente implicada en una respuesta inmunológica
Imagen de Sethu y cols (222). License ID1348098.

Figura 13: Factores que influyen en la inmunogenicidad.
Imagen de Fernandez y cols (221). License ID:1397171.

Figura 14: Métodos de inmunoensayo utilizados y puntos temporales utilizados para determinar ADA.
Imagen de Gorovits y cols (233). Clinical & Experimental Immunology. Copyright c 2018.
Permiso: Creative Commons CC-BY. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Figura 15: Eliminación del fármaco a través del aclaramiento acelerado.
Elaboración propia.

Figura 16: Equipo Triturus®. A: Analizador ELISA automatizado.
Elaboración propia.

Figura 17: Diagrama de la selección de pacientes.
Elaboración propia.

Figura 18: Factores asociados a mayor persistencia en el modelo final.
Elaboración propia.

Figura 19: Factores asociados a mayor persistencia en el modelo final.
Elaboración propia.

9. Bibliografía

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
2. Raine T, Bonovas S, Burisch J, Kucharzik T, Adamina M, Annese V, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2022;16(1):2-17.
3. 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.
4. Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019;156(3):748-64.
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018;390(10114):2769-78.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012;142(1):46-54 e42; quiz e30.
7. Collaborators GBDIBD. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(1):17-30.
8. Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
9. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benitez JM, Cabriada JL, Casanova MJ, Ceballos D, et al. EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819847034.
10. Chaparro M, Garre A, Nunez Ortiz A, Diz-Lois Palomares MT, Rodriguez C, Riestra S, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin Med*. 2021;10(13).

11. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(10):1539-45.
12. Pekala A, Filip R, Aebisher D. Anti-Drug Antibodies in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Treated with Biosimilar Infliximab: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(12).
13. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40-7; quiz 8.
14. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-71.
15. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(9):1399-406.
16. Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(8):921-31.
17. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, Liao X, Higuchi LM, Fuchs CS, et al. Physical activity and risk of inflammatory bowel disease: prospective study from the Nurses' Health Study cohorts. *BMJ*. 2013;347:f6633.
18. Wanner M, Martin BW, Autenrieth CS, Schaffner E, Meier F, Brombach C, et al. Associations between domains of physical activity, sitting time, and different measures of overweight and obesity. *Prev Med Rep*. 2016;3:177-84.
19. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):563-73.
20. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Korzenik JR, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2013;145(5):970-7.
21. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, Higuchi LM, de Silva P, Fuchs CS, et al. Sleep duration affects risk for ulcerative colitis: a prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(11):1879-86.

22. Neuendorf R, Harding A, Stello N, Hanes D, Wahbeh H. Depression and anxiety in patients with Inflammatory Bowel Disease: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2016;87:70-80.
23. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(9):2394-400.
24. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, Serioli B, Secchi ME, Villaggio B, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:538-47.
25. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019;157(3):647-59 e4.
26. 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.
27. Hildebrand H, Malmborg P, Askling J, Ekbom A, Montgomery SM. Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(8):961-6.
28. Hviid A, Svanstrom H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011;60(1):49-54.
29. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis AP, Gleim G. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(8):1949-54.
30. Berg DJ, Zhang J, Weinstock JV, Ismail HF, Earle KA, Alila H, et al. Rapid development of colitis in NSAID-treated IL-10-deficient mice. *Gastroenterology.* 2002;123(5):1527-42.
31. Xu L, Lochhead P, Ko Y, Claggett B, Leong RW, Ananthkrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(9):780-9.
32. Luther J, Dave M, Higgins PD, Kao JY. Association between *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(6):1077-84.
33. Lashner BA, Loftus EV, Jr. True or false? The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(5):1003-4.

34. Rescigno M. The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol.* 2011;32(6):256-64.
35. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet.* 2017;389(10080):1741-55.
36. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, Till A, Teuber M, Huse K, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet.* 2007;39(2):207-11.
37. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, Miyoshi H, Loh J, Lennerz JK, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008;456(7219):259-63.
38. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet.* 2017;389(10080):1756-70.
39. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, Rakotobe S, Karoui M, Colombel JF, et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1265-76.
40. Mashimo H, Wu DC, Podolsky DK, Fishman MC. Impaired defense of intestinal mucosa in mice lacking intestinal trefoil factor. *Science.* 1996;274(5285):262-5.
41. Consortium UIG, Barrett JC, Lee JC, Lees CW, Prescott NJ, Anderson CA, et al. Genome-wide association study of ulcerative colitis identifies three new susceptibility loci, including the HNF4A region. *Nat Genet.* 2009;41(12):1330-4.
42. Heller F, Florian P, Bojarski C, Richter J, Christ M, Hillenbrand B, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. *Gastroenterology.* 2005;129(2):550-64.
43. Zeng B, Shi S, Ashworth G, Dong C, Liu J, Xing F. ILC3 function as a double-edged sword in inflammatory bowel diseases. *Cell Death Dis.* 2019;10(4):315.
44. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res.* 2019;2019:7247238.
45. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(1):155-65.
46. Huang H, Fang M, Jostins L, Umicevic Mirkov M, Boucher G, Anderson CA, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution. *Nature.* 2017;547(7662):173-8.

47. Uniken Venema WT, Voskuil MD, Dijkstra G, Weersma RK, Festen EA. The genetic background of inflammatory bowel disease: from correlation to causality. *J Pathol.* 2017;241(2):146-58.
48. Lee S, Abecasis GR, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. *Am J Hum Genet.* 2014;95(1):5-23.
49. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-3.
50. Parackova Z, Milota T, Vrabцова P, Smetanova J, Svaton M, Freiburger T, et al. Novel XIAP mutation causing enhanced spontaneous apoptosis and disturbed NOD2 signalling in a patient with atypical adult-onset Crohn's disease. *Cell Death Dis.* 2020;11(6):430.
51. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2033-45.
52. Yamazaki K, McGovern D, Ragoussis J, Paolucci M, Butler H, Jewell D, et al. Single nucleotide polymorphisms in TNFSF15 confer susceptibility to Crohn's disease. *Hum Mol Genet.* 2005;14(22):3499-506.
53. Liu TC, Stappenbeck TS. Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Annu Rev Pathol.* 2016;11:127-48.
54. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2009;10:89-116.
55. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N, et al. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2004;127(2):412-21.
56. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):239-54.
57. Abreu MT, Harpaz N. Diagnosis of colitis: making the initial diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(3):295-301.
58. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6; discussion 16-9.

59. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta 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.
60. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1817-26 e2.
61. Guardiola J, Lobaton T, Cerrillo E, Ferreiro-Iglesias R, Gisbert JP, Domenech E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the utility of the determination of faecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(8):514-29.
62. Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2013;17(55):xv-xix, 1-211.
63. Rogler G, Aldeguer X, Kruis W, Lasson A, Mittmann U, Nally K, et al. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in patients with inflammatory bowel disease: expert clinical opinion. *J Crohns Colitis*. 2013;7(8):670-7.
64. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, Chang JC, Fasci-Spurio F, Muscat M, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis*. 2015;9(1):41-9.
65. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(8):1407-15.
66. Mosli MH, Zou G, Garg SK, Feagan SG, MacDonald JK, Chande N, et al. C-Reactive Protein, Fecal Calprotectin, and Stool Lactoferrin for Detection of Endoscopic Activity in Symptomatic Inflammatory Bowel Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(6):802-19; quiz 20.
67. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummler M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9.

68. Ma C, Battat R, Parker CE, Khanna R, Jairath V, Feagan BG. Update on C-reactive protein and fecal calprotectin: are they accurate measures of disease activity in Crohn's disease? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):319-30.
69. Kawashima K, Ishihara S, Yuki T, Fukuba N, Sonoyama H, Kazumori H, et al. Fecal Calprotectin More Accurately Predicts Endoscopic Remission of Crohn's Disease than Serological Biomarkers Evaluated Using Balloon-assisted Enteroscopy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2027-34.
70. Lopes S, Andrade P, Afonso J, Rodrigues-Pinto E, Dias CC, Macedo G, et al. Correlation Between Calprotectin and Modified Rutgeerts Score. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2173-81.
71. Wright EK, Kamm MA, De Cruz P, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, et al. Measurement of fecal calprotectin improves monitoring and detection of recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology*. 2015;148(5):938-47 e1.
72. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;390(10114):2779-89.
73. Mao R, Xiao YL, Gao X, Chen BL, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(10):1894-9.
74. Iskandar HN, Ciorba MA. Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Transl Res*. 2012;159(4):313-25.
75. Norouzinia M, Chaleshi V, Alizadeh AHM, Zali MR. Biomarkers in inflammatory bowel diseases: insight into diagnosis, prognosis and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2017;10(3):155-67.
76. Brandse JF, Mould D, Smeekes O, Ashruf Y, Kuin S, Strik A, et al. A Real-life Population Pharmacokinetic Study Reveals Factors Associated with Clearance and Immunogenicity of Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(4):650-60.
77. Paul S, Moreau AC, Del Tedesco E, Rinaudo M, Phelip JM, Genin C, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(7):1288-95.
78. Zhou G, Song Y, Yang W, Guo Y, Fang L, Chen Y, et al. ASCA, ANCA, ALCA and Many More: Are They Useful in the Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease? *Dig Dis*. 2016;34(1-2):90-7.

79. M'Koma AE. Diagnosis of inflammatory bowel disease: Potential role of molecular biometrics. *World J Gastrointest Surg.* 2014;6(11):208-19.
80. Feakins RM, British Society of G. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.* 2013;66(12):1005-26.
81. Bryant RV, Winer S, Travis SP, Riddell RH. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis.* 2014;8(12):1582-97.
82. Sturm A, Maaser C, Calabrese E, Annese V, Fiorino G, Kucharzik T, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohns Colitis.* 2019;13(3):273-84.
83. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut.* 2017;66(1):50-8.
84. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70(3):439-44.
85. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(4):304-10.
86. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med.* 1987;317(26):1625-9.
87. Khanna R, Nelson SA, Feagan BG, D'Haens G, Sandborn WJ, Zou GY, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(8):CD010642.
88. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990;99(4):956-63.
89. Travis SP, Schnell D, Feagan BG, Abreu MT, Altman DG, Hanauer SB, et al. The Impact of Clinical Information on the Assessment of Endoscopic Activity: Characteristics of the Ulcerative Colitis Endoscopic Index Of Severity [UCEIS]. *J Crohns Colitis.* 2015;9(8):607-16.
90. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV, Jr., Thia KT, Schroeder KW, Tremaine WJ, et al. Validation of the ulcerative colitis colonoscopic index of severity and its correlation with disease activity measures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(1):49-54 e1.

91. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(12):982-1018.
92. Ros LH, Crespo AM, Gimenez F, Marcuello T, Galbe R. [Diagnostic imaging of inflammatory bowel disease]. *Radiologia*. 2006;48(4):205-15.
93. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
94. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*. 2005;201(8):1205-15.
95. Gomollon F, Garcia-Lopez S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, Grupo Espa nol de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis U. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(2):104-14.
96. 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.
97. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing--ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(6):672-8.
98. Sandborn WJ, Regula J, Feagan BG, Belousova E, Jojic N, Lukas M, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800-mg tablet) is effective for patients with moderately active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2009;137(6):1934-43 e1-3.
99. D'Haens G, Hommes D, Engels L, Baert F, van der Waaij L, Connor P, et al. Once daily MMX mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis: a phase II, dose-ranging study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24(7):1087-97.
100. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):66-75; quiz 432-3.

101. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009;58(2):233-40.
102. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2009;54(6):1157-70.
103. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(5):CD000544.
104. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
105. Lim WC, Wang Y, MacDonald JK, Hanauer S. Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD008870.
106. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):617-29.
107. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(5):379-88.
108. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1465-73.
109. Akobeng AK, Zhang D, Gordon M, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9:CD003715.
110. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD000301.
111. Feuerstein JD, Moss AC, Farraye FA. Ulcerative Colitis. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(7):1357-73.

112. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(1):103-10.
113. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2(4947):1041-8.
114. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, Jones R, Gaultier T, Bagin R, et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1218-26 e2.
115. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 1997;40(6):775-81.
116. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD000296.
117. Rezaie A, Kuenzig ME, Benchimol EI, Griffiths AM, Otley AR, Steinhart AH, et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(6):CD000296.
118. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD006792.
119. Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1095-105.
120. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(11):1699-708.
121. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(2):126-37.
122. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid-refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2007;7:13.

123. 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.
124. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(1):47-53.
125. Chande N, Townsend CM, Parker CE, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10:CD000545.
126. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2013;145(4):766-74 e1.
127. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2013;145(4):758-65 e2; quiz e14-5.
128. Chande N, Patton PH, Tsoulis DJ, Thomas BS, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(10):CD000067.
129. Boyapati RK, Torres J, Palmela C, Parker CE, Silverberg OM, Upadhyaya SD, et al. Withdrawal of immunosuppressant or biologic therapy for patients with quiescent Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD012540.
130. Jones JL, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Baidoo L, Devlin S, Melmed GY, et al. Effects of Concomitant Immunomodulator Therapy on Efficacy and Safety of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy for Crohn's Disease: A Meta-analysis of Placebo-controlled Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(13):2233-40 e1-2; quiz e177-8.
131. Chande N, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD006618.
132. Wang Y, MacDonald JK, Vandermeer B, Griffiths AM, El-Matary W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(8):CD007560.
133. McDonald JW, Wang Y, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(8):CD003459.

134. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 1995;332(5):292-7.
135. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(22):1627-32.
136. Hamawy MM. Molecular actions of calcineurin inhibitors. *Drug News Perspect.* 2003;16(5):277-82.
137. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD004277.
138. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut.* 2006;55(9):1255-62.
139. Chande N, McDonald JW, Macdonald JK, Wang JJ. Unfractionated or low-molecular weight heparin for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD006774.
140. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2018;53(3):305-53.
141. Abraham B, Quigley EMM. Antibiotics and probiotics in inflammatory bowel disease: when to use them? *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(1):62-9.
142. Series, No. 822. World Health Organization; 2022 OMDlSGftpaqcomaarpifmuRoAoWTR.
143. Coskun M, Vermeire S, Nielsen OH. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(2):127-42.
144. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2462-76.
145. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):19-37.

146. Wilhelm SM, McKenney KA, Rivait KN, Kale-Pradhan PB. A review of infliximab use in ulcerative colitis. *Clin Ther.* 2008;30(2):223-30.
147. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400 e3.
148. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380(9857):1909-15.
149. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019;68(Suppl 3):s1-s106.
150. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9317):1541-9.
151. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004;350(9):876-85.
152. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, Study AI. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(10):912-20.
153. Folsch UR, Nitschmann S. [New therapeutic option for M. Crohn : SONIC study (study of biologic and immunomodulator naive patients in Crohn's disease)]. *Internist (Berl).* 2010;51(9):1202-4.
154. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60(6):780-7.
155. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142(2):257-65 e1-3.
156. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(11):1771-80.

157. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33; quiz 591.
158. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
159. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132(1):52-65.
160. Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, D'Haens GR, Robinson AM, et al. Adalimumab sustains clinical remission and overall clinical benefit after 2 years of therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(12):1296-309.
161. Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102-11 e2.
162. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):829-38.
163. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):228-38.
164. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):239-50.
165. Feagan BG, Sandborn WJ, Wolf DC, Coteur G, Purcaru O, Brabant Y, et al. Randomised clinical trial: improvement in health outcomes with certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease with prior loss of response to infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(5):541-50.
166. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):85-95; quiz e14-5.

167. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96-109 e1.
168. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
169. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21.
170. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27 e3.
171. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Danese S, Colombel JF, Toruner M, et al. Vedolizumab versus Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019;381(13):1215-26.
172. Lichnog C, Klabunde S, Becker E, Fuh F, Tripal P, Atreya R, et al. Cellular Mechanisms of Etrolizumab Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Front Pharmacol*. 2019;10:39.
173. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1130-41.
174. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1519-28.
175. Wong U, Cross RK. Expert opinion on interleukin-12/23 and interleukin-23 antagonists as potential therapeutic options for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(5):473-9.
176. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios 2021 [Alerta de seguridad sobre tofacitinib (Xeljanz ▼ , Xeljanz ▼ XR)]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentos-uso-humano/alertas-seguridad-tofacitinib-xeljanz-xeljanz-xr-2/>.
177. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367(7):616-24.

178. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723-36.
179. Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):266-75.
180. Mohamed MF, Klunder B, Lacerda AP, Othman AA. Exposure-Response Analyses for Upadacitinib Efficacy and Safety in the Crohn's Disease CELEST Study and Bridging to the Extended-Release Formulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(3):639-49.
181. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022;399(10341):2113-28.
182. Nguyen NH, Singh S, Sandborn WJ. Positioning Therapies in the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1268-79.
183. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020:1-15.
184. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning Therapies in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(6):1280-90 e1.
185. Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, Seibold F, Van Assche G, Riviere P, et al. Treatment Algorithm for Mild and Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: An Update. *Digestion*. 2020:1-14.
186. Ovacik M, Lin K. Tutorial on Monoclonal Antibody Pharmacokinetics and Its Considerations in Early Development. *Clin Transl Sci*. 2018;11(6):540-52.
187. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-88.
188. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, Zhou H, Davis HM. Pharmacokinetic properties of infliximab in children and adults with Crohn's disease: a retrospective analysis of data from 2 phase III clinical trials. *Clin Ther*. 2011;33(7):946-64.

189. Vande Casteele N, Feagan BG, Wolf DC, Pop A, Yassine M, Horst SN, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Crohn Disease: A Theoretical Construct to Apply Pharmacokinetics and Guidelines to Clinical Practice. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;27(8):1346-55.
190. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(11-12):1037-53.
191. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OO, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(7):774-81.
192. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, G DH, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(7):601-8.
193. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compennolle G, Van Steen K, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1320-9 e3.
194. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-Ytter Y, Singh S, American Gastroenterological Association Institute Clinical Guidelines C. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017;153(3):827-34.
195. van Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(3):164-72.
196. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(11):1996-2003.
197. Steenholdt C. Personalized therapy with TNF-inhibitors in Crohn's disease: optimizing treatment outcomes by monitoring drug levels and anti-drug antibodies. *Dan Med J.* 2016;63(8).

198. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, Baert F, Bossuyt P, Pariente B, et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(5):1343-51 e1.
199. Assa A, Matar M, Turner D, Broide E, Weiss B, Ledder O, et al. Proactive Monitoring of Adalimumab Trough Concentration Associated With Increased Clinical Remission in Children With Crohn's Disease Compared With Reactive Monitoring. *Gastroenterology*. 2019;157(4):985-96 e2.
200. Dreesen E, Baert F, Laharie D, Bossuyt P, Bouhnik Y, Buisson A, et al. Monitoring a Combination of Calprotectin and Infliximab Identifies Patients With Mucosal Healing of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(3):637-46 e11.
201. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, Vaughn BP, Ni J, Osterman MT, et al. Improved Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Disease Receiving Proactive Compared With Reactive Monitoring of Serum Concentrations of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(10):1580-8 e3.
202. Pouillon L, Ferrante M, Van Assche G, Rutgeerts P, Noman M, Sabino J, et al. Mucosal Healing and Long-term Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases Receiving Clinic-Based vs Trough Concentration-Based Dosing of Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1276-83 e1.
203. Papamichael K, Vajravelu RK, Vaughn BP, Osterman MT, Cheifetz AS. Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(7):804-10.
204. Papamichael K, Juncadella A, Wong D, Rakowsky S, Sattler LA, Campbell JP, et al. Proactive Therapeutic Drug Monitoring of Adalimumab Is Associated With Better Long-term Outcomes Compared With Standard of Care in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(8):976-81.
205. Fernandes SR, Bernardo S, Simoes C, Goncalves AR, Valente A, Baldaia C, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(2):263-70.
206. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):341-53.

207. Sazonovs A, Ahmad T, Anderson CA. Underpowered PANTS: A Response to the Conclusions of "Extended Analysis Identifies Drug-Specific Association of Two Distinct HLA Class II Haplotypes for Development of Immunogenicity to Adalimumab and Infliximab". *Gastroenterology*. 2021;160(1):470-1.
208. Ricciuto A, Dhaliwal J, Walters TD, Griffiths AM, Church PC. Clinical Outcomes With Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(11):1302-15.
209. Kimura K, Yoshida A, Takayanagi R, Yamada Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic model for analysis of adalimumab administered for Crohn's disease. *Biopharm Drug Dispos*. 2018;39(6):283-8.
210. Buurman DJ, Maurer JM, Keizer RJ, Kosterink JG, Dijkstra G. Population pharmacokinetics of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: potential implications for dosing in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(5):529-39.
211. Park WS. Pharmacometric models simulation using NONMEM, Berkeley Madonna and R. *Transl Clin Pharmacol*. 2017;25(3):125-33.
212. Santacana E, Rodriguez-Alonso L, Padulles A, Guardiola J, Rodriguez-Moranta F, Serra K, et al. External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Ther Drug Monit*. 2018;40(1):120-9.
213. Matsuoka K, Hamada S, Shimizu M, Nanki K, Mizuno S, Kiyohara H, et al. Factors contributing to the systemic clearance of infliximab with long-term administration in Japanese patients with Crohn's disease: Analysis using population pharmacokinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2020;58(2):89-102.
214. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, de Meij TG, Hummel TZ, Benninga MA, et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):639-45.
215. Petitcollin A, Leuret O, Tron C, Lemaitre F, Verdier MC, Paintaud G, et al. Modeling Immunization To Infliximab in Children With Crohn's Disease Using Population Pharmacokinetics: A Pilot Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24(8):1745-54.
216. Elmokadem A, Riggs MM, Baron KT. Quantitative Systems Pharmacology and Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling With mrgsolve: A Hands-On Tutorial. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(12):883-93.

217. Wang W, Hallow KM, James DA. A Tutorial on RxODE: Simulating Differential Equation Pharmacometric Models in R. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2016;5(1):3-10.
218. Fidler M, Wilkins JJ, Hooijmaijers R, Post TM, Schoemaker R, Trame MN, et al. Nonlinear Mixed-Effects Model Development and Simulation Using nlmixr and Related R Open-Source Packages. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019;8(9):621-33.
219. Dubinsky MC, Phan BL, Singh N, Rabizadeh S, Mould DR. Pharmacokinetic Dashboard-Recommended Dosing Is Different than Standard of Care Dosing in Infliximab-Treated Pediatric IBD Patients. *AAPS J*. 2017;19(1):215-22.
220. Wojciechowski J, Upton RN, Mould DR, Wiese MD, Foster DJR. Infliximab Maintenance Dosing in Inflammatory Bowel Disease: an Example for In Silico Assessment of Adaptive Dosing Strategies. *AAPS J*. 2017;19(4):1136-47.
221. Fernandez L, Bustos RH, Zapata C, Garcia J, Jauregui E, Ashraf GM. Immunogenicity in Protein and Peptide Based-Therapeutics: An Overview. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(10):958-71.
222. Sethu S, Govindappa K, Alhaidari M, Pirmohamed M, Park K, Sathish J. Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2012;60(5):331-44.
223. Atiqi S, Hooijberg F, Loeff FC, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of TNF-Inhibitors. *Front Immunol*. 2020;11:312.
224. Vande Castele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):962-71.
225. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014;63(8):1258-64.
226. Boehncke WH, Brembilla NC. Immunogenicity of biologic therapies: causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(6):513-23.
227. Liu M, Degner J, Davis JW, Idler KB, Nader A, Mostafa NM, et al. Identification of HLA-DRB1 association to adalimumab immunogenicity. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195325.

228. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, et al. HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(1):189-99.
229. Romero-Cara P, Torres-Moreno D, Pedregosa J, Vilchez JA, Garcia-Simon MS, Ruiz-Merino G, et al. A FCGR3A Polymorphism Predicts Anti-drug Antibodies in Chronic Inflammatory Bowel Disease Patients Treated With Anti-TNF. *Int J Med Sci*. 2018;15(1):10-5.
230. Pratesi S, Nencini F, Grosso F, Dies L, Bormioli S, Cammelli D, et al. T Cell Response to Infliximab in Exposed Patients: A Longitudinal Analysis. *Front Immunol*. 2018;9:3113.
231. Bartelds GM, Wijbrandts CA, Nurmohamed MT, Wolbink GJ, de Vries N, Tak PP, et al. Anti-adalimumab antibodies in rheumatoid arthritis patients are associated with interleukin-10 gene polymorphisms. *Arthritis Rheum*. 2009;60(8):2541-2.
232. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756283X17750355.
233. Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, et al. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(3):348-65.
234. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Mazor Y, Weiss B, Levine A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):522-30 e2.
235. Cheifetz A, Mayer L. Monoclonal antibodies, immunogenicity, and associated infusion reactions. *Mt Sinai J Med*. 2005;72(4):250-6.
236. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. [Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management (Spanish version)]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80(1):32-73.
237. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfa E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):82-9.

238. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2(7):542-53.
239. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):917-24.
240. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(10):1248-54.
241. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54.
242. Ordas I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):635-46.
243. Chowers Y, Sturm A, Sans M, Papadakis K, Gazouli M, Harbord M, et al. Report of the ECCO workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: biological roles and effects of TNF and TNF antagonists. *J Crohns Colitis*. 2010;4(4):367-76.
244. Ordas I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(10):1079-87; quiz e85-6.
245. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(11):1914-5.
246. Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1947-55.
247. D'Haens G. Anti-TNF treatment in Crohn's disease: toward tailored therapy? *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1140-1.
248. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Predicting the response to infliximab from trough serum levels. *Gut*. 2010;59(1):7-8.

249. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7.
250. Olivera P, Thiriet L, Luc A, Baumann C, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Treatment Persistence for Infliximab Versus Adalimumab in Crohn's Disease: A 14-Year Single-Center Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(6):976-85.
251. Pouillon L, Baumann C, Rousseau H, Choukour M, Andrianjafy C, Danese S, et al. Treatment Persistence of Infliximab Versus Adalimumab in Ulcerative Colitis: A 16-Year Single-Center Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(5):945-54.
252. Taxonera C, Robledo P, Rodriguez A. Treatment persistence during therapeutic sequences with adalimumab and infliximab in the treatment of Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017;109(10):690-3.
253. Gil-Candel M, Gascon-Canovas JJ, Urbietta-Sanz E, Rentero-Redondo L, Onteniente-Candela M, Iniesta-Navalon C. Comparison of drug survival between infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(2):500-7.
254. Blesl A, Binder L, Hogenauer C, Wenzl H, Borenich A, Pregartner G, et al. Limited long-term treatment persistence of first anti-TNF therapy in 538 patients with inflammatory bowel diseases: a 20-year real-world study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(5):667-77.
255. Gendelman O, Weitzman D, Rosenberg V, Shalev V, Chodick G, Amital H. Characterization of adherence and persistence profile in a real-life population of patients treated with adalimumab. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(4):786-95.
256. Hamilton JA, Era S, Bhamidipati SP, Reed RG. Locations of the three primary binding sites for long-chain fatty acids on bovine serum albumin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2051-4.
257. Yang HH, Huang Y, Zhou XC, Wang RN. Efficacy and safety of adalimumab in comparison to infliximab for Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2022;10(18):6091-104.
258. Jeuring SF, van den Heuvel TR, Liu LY, Zeegers MP, Hameeteman WH, Romberg-Camps MJ, et al. Improvements in the Long-Term Outcome of Crohn's Disease Over the Past Two Decades and the Relation to Changes in Medical Management: Results from the Population-Based IBDSL Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):325-36.

259. Wintjens D, Bergey F, Saccenti E, Jeurig S, van den Heuvel T, Romberg-Camps M, et al. Disease Activity Patterns of Crohn's Disease in the First Ten Years After Diagnosis in the Population-based IBD South Limburg Cohort. *J Crohns Colitis*. 2021;15(3):391-400.
260. Cho CW, You MW, Oh CH, Lee CK, Moon SK. Long-term Disease Course of Crohn's Disease: Changes in Disease Location, Phenotype, Activities, and Predictive Factors. *Gut Liver*. 2022;16(2):157-70.
261. Billiet T, Cleynen I, Ballet V, Ferrante M, Van Assche G, Gils A, et al. Prognostic factors for long-term infliximab treatment in Crohn's disease patients: a 20-year single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(7):673-83.
262. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological agents for moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):704-11.
263. Thorlund K, Druyts E, Mills EJ, Fedorak RN, Marshall JK. Adalimumab versus infliximab for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis in adult patients naive to anti-TNF therapy: an indirect treatment comparison meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2014;8(7):571-81.
264. Targownik LE, Tennakoon A, Leung S, Lix LM, Nugent Z, Singh H, et al. Factors Associated with Discontinuation of Anti-TNF Inhibitors Among Persons with IBD: A Population-Based Analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):409-20.
265. Eberhardson M, Soderling JK, Neovius M, Cars T, Myrelid P, Ludvigsson JF, et al. Anti-TNF treatment in Crohn's disease and risk of bowel resection-a population based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(6):589-98.
266. Osterman MT, Haynes K, Delzell E, Zhang J, Bewtra M, Brensinger C, et al. Comparative effectiveness of infliximab and adalimumab for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(5):811-7 e3.
267. Schultheiss JPD, Mahmoud R, Louwers JM, van der Kaaij MT, van Hellemond BP, van Boeckel PG, et al. Loss of response to anti-TNFalpha agents depends on treatment duration in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10):1298-308.
268. Casanova MJ, Chaparro M, Minguez M, Ricart E, Taxonera C, Garcia-Lopez S, et al. Effectiveness and Safety of the Sequential Use of a Second and Third Anti-TNF Agent in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Results From the Eneida Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2020;26(4):606-16.

269. Schultheiss JPD, Brand EC, Lamers E, van den Berg WCM, van Schaik FDM, Oldenburg B, et al. Earlier discontinuation of TNF-alpha inhibitor therapy in female patients with inflammatory bowel disease is related to a greater risk of side effects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(4):386-96.
270. Chen C, Hartzema AG, Xiao H, Wei YJ, Chaudhry N, Ewelukwa O, et al. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(8):1417-27.
271. Lobaton T, Ferrante M, Rutgeerts P, Ballet V, Van Assche G, Vermeire S. Efficacy and safety of anti-TNF therapy in elderly patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;42(4):441-51.
272. Porcari S, Viola A, Orlando A, Privitera AC, Ferracane C, Cappello M, et al. Persistence on Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy in Older Patients with Inflammatory Bowel Disease Compared with Younger Patients: Data from the Sicilian Network for Inflammatory Bowel Diseases (SN-IBD). *Drugs Aging.* 2020;37(5):383-92.
273. Guerbau L, Gerard R, Duveau N, Staumont-Salle D, Branche J, Maunoury V, et al. Patients with Crohn's Disease with High Body Mass Index Present More Frequent and Rapid Loss of Response to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(10):1853-9.
274. Bond A, Asher R, Jackson R, Sager K, Martin K, Kneebone A, et al. Comparative analysis of the influence of clinical factors including BMI on adalimumab and infliximab trough levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(3):271-6.
275. Adams A, Kalla R, Satsangi J. Editorial: the influence of genetic factors in mediating the effects of tobacco smoke in IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):306-7.
276. Ward MG, Irving PM, Sparrow MP. How should immunomodulators be optimized when used as combination therapy with anti-tumor necrosis factor agents in the management of inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11331-42.
277. Kestens C, van Oijen MG, Mulder CL, van Bodegraven AA, Dijkstra G, de Jong D, et al. Adalimumab and infliximab are equally effective for Crohn's disease in patients not previously treated with anti-tumor necrosis factor-alpha agents. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(7):826-31.

278. Qiu Y, Mao R, Chen BL, Zhang SH, Guo J, He Y, et al. Effects of Combination Therapy With Immunomodulators on Trough Levels and Antibodies Against Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(9):1359-72 e6.
279. Nguyen DL, Flores S, Sassi K, Bechtold ML, Nguyen ET, Parekh NK. Optimizing the use of anti-tumor necrosis factor in the management of patients with Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):147-54.
280. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1383-95.
281. Rodriguez-Lago I, Hoyo JD, Perez-Girbes A, Garrido-Marin A, Casanova MJ, Chaparro M, et al. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2020;8(9):1056-66.
282. Hanrahan TP CR, Tassone D, Ding NS, Basnayake C, Schulberg J, et al. Persistence of Second and Third-Line Biologics in Inflammatory Bowel Disease: A Multi-Centre Cohort Study. *Future Pharmacology [Internet]*. 2022; 2:[669-80 pp.].
283. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009;58(4):492-500.
284. Song JH, Hong SN, Lee JE, Kim K, Kim TJ, Kim ER, et al. C-Reactive protein reduction rate following initiation of anti-tumor necrosis factor alpha induction therapy predicts secondary loss of response in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(7):876-85.
285. Reinisch W, Wang Y, Oddens BJ, Link R. C-reactive protein, an indicator for maintained response or remission to infliximab in patients with Crohn's disease: a post-hoc analysis from ACCENT I. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(5):568-76.
286. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Xu Z, Marano CW, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-307 e5.
287. Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Adedokun OJ, et al. Factors associated with short- and long-term outcomes of therapy for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):539-47 e2.

288. Pascual-Salcedo D, Plasencia C, Ramiro S, Nuno L, Bonilla G, Nagore D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of long-term treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1445-52.
289. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nuno L, Bonilla G, Villalba A, Peiteado D, et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(12):1955-60.
290. Lopez-Ibanez M, Marin-Jimenez I. [Drugs and anti-drug antibody levels in the management of patients with inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(4):265-72.
291. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Khanna R, Laukens D, Jairath V, et al. Incidence, Prevention and Management of Anti-Drug Antibodies Against Therapeutic Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: A Practical Overview. *Drugs*. 2017;77(4):363-77.
292. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs*. 2015;29(4):241-58.
293. Steenholdt C, Frederiksen MT, Bendtzen K, Ainsworth MA, Thomsen OO, Brynskov J. Time Course and Clinical Implications of Development of Antibodies Against Adalimumab in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(6):483-9.
294. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
295. Baert F, Kondragunta V, Lockton S, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris trial. *Gut*. 2016;65(7):1126-31.
296. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):910-23.

297. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014;63(11):1721-7.
298. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(9):1474-81 e2; quiz e91.
299. Camus M, Seksik P, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Sokol H, Baumer P, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who respond to azathioprine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(4):389-94.
300. Matsuda LA, Hanson GR, Gibb JW. Neurochemical effects of amphetamine metabolites on central dopaminergic and serotonergic systems. *J Pharmacol Exp Ther*. 1989;251(3):901-8.
301. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(5):847-58 e4; quiz e48-50.
302. Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, Loftus EV, Jr., Bazzano LA. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1007-15 e3.
303. Fousekis FS, Papamichael K, Kourtis G, Albani EN, Orfanidou A, Saridi M, et al. The efficacy of immunomodulators in the prevention and suppression of anti-drug antibodies to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2022;35(1):1-7.
304. Lowenberg M. Is there a beneficial effect of adding azathioprine to adalimumab in Crohn's disease patients? *Ann Transl Med*. 2018;6(13):278.
305. Chalhoub JM, Rimmani HH, Gumaste VV, Sharara AI. Systematic Review and Meta-analysis: Adalimumab Monotherapy Versus Combination Therapy with Immunomodulators for Induction and Maintenance of Remission and Response in Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(8):1316-27.
306. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):681-8 e1.

307. Grinman AB, de Souza M, Bouskela E, Carvalho ATP, de Souza HSP. Clinical and laboratory markers associated with anti-TNF-alpha trough levels and anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(10):e19359.
308. Angelison L, Almer S, Eriksson A, Karling P, Fagerberg U, Halfvarson J, et al. Long-term outcome of infliximab treatment in chronic active ulcerative colitis: a Swedish multicentre study of 250 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(4):519-32.
309. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2010;48(5):297-308.
310. Lee SH, Walshe M, Oh EH, Hwang SW, Park SH, Yang DH, et al. Early Changes in Serum Albumin Predict Clinical and Endoscopic Outcomes in Patients With Ulcerative Colitis Starting Anti-TNF Treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(9):1452-61.
311. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(11):1094-103.
312. Dotan I, Ron Y, Yanai H, Becker S, Fishman S, Yahav L, et al. Patient factors that increase infliximab clearance and shorten half-life in inflammatory bowel disease: a population pharmacokinetic study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(12):2247-59.
313. Carlsen A, Omdal R, Leitaø KO, Isaksen K, Hetta AK, Karlsen LN, et al. Subtherapeutic concentrations of infliximab and adalimumab are associated with increased disease activity in Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818759930.
314. Shehab M, Alasfour H, Abdullah I, Alhendi G, Alhadab A, Alfadhli A, et al. Relationship Between Patient Sex and Serum Tumor Necrosis Factor Antagonist Drug and Anti-drug Antibody Concentrations in Inflammatory Bowel Disease; A Nationwide Cohort Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:801532.
315. O'Meara S, Nanda KS, Moss AC. Antibodies to infliximab and risk of infusion reactions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1):1-6.
316. Lee LY, Sanderson JD, Irving PM. Anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence, infusion reactions, immunosuppression and response, a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(9):1078-85.

El descubrimiento de nuevos mecanismos de acción y la optimización de los tratamientos, han mejorado el escenario de la EII, pero todavía un tercio de los pacientes son no respondedores primarios, y aproximadamente otro 30% pierden, con el tiempo, la respuesta a las terapias biológicas que inhiben el anti-TNF- α . Dado que la efectividad se correlaciona con determinadas concentraciones de fármaco y los anticuerpos con la falta de respuesta y la aparición de reacciones adversas, conocer la persistencia del tratamiento y su relación con estas variables resulta de interés. Esta tesis trata de evaluar los factores asociados con la formación de ADA y con la persistencia del tratamiento anti-TNF- α con el objetivo de personalizar estrategias terapéuticas que mejoren la respuesta y la calidad de vida de estos pacientes.