



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Monitorización

de niveles de
Infliximab
y anticuerpos
Anti-Infliximab
en pacientes
con enfermedad
inflamatoria
intestinal en
práctica clínica

Tesis doctoral
Teresa Valdés Delgado

D. Ángel Vilches Arenas, profesor titular de Universidad del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla, como tutor y director, y

D. Federico Argüelles Arias, Doctor en Medicina y profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla como director

CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación que presenta Doña Teresa Valdés Delgado, titulado "*Monitorización de niveles de Infliximab y anticuerpos Anti-Infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en práctica clínica*", ha sido realizado bajo su dirección y consideran que reúne el contenido y rigor científico necesario para ser leído y defendido como Tesis para optar a grado de Doctora por la Universidad de Sevilla.

Y para que así conste, y los efectos oportunos, expiden y firma la presente certificación en Sevilla a 30 de noviembre de 2020.

Fdo. D. Ángel Vilches Arenas

Director/Tutor

Fdo. D. Federico Argüelles Arias

Director

Agradecimientos

A mis padres y mis hermanas, porque me han enseñado todo lo que soy. Gracias por enseñarme la importancia de cada uno de los valores de la vida. Gracias por esa gran generosidad, por darme todo cuanto he querido sin apenas tener. Por enseñarme a vivir la vida con alegría, la importancia del respeto a uno mismo y a los demás. Sois mi inspiración, mi ejemplo a seguir y los pilares de mi vida.

A Federico Argüelles por confiar en mí siempre a lo largo de toda mi residencia. Por su entrega y dedicación en cada cosa que hace, por fomentar en mí la pasión por nuestra especialidad y en concreto por la enfermedad inflamatoria intestinal, porque siempre se puede contar contigo y me transmites mucha confianza. Muchas gracias por todo Fede: *"On fire"*.

A Ángel Vilches por darle sentido a esta tesis doctoral, por su dedicación y pasión por la enseñanza. Gracias por tu paciencia y tus explicaciones para lograr que entienda con sentido las cosas. Gracias porque eres un gran maestro y sabes transmitir el saber hacer bien las cosas. Gracias por mucho Ángel.

A Fernanda Guerra por confiar en mi y motivarme desde R-1, porque sin ella esta tesis no hubiera empezado. Tienes una mente brillante, gracias Mafer.

A Paula Fernández, por aguantar mi genio y el día a día de esta tesis, por animarme los días de bajón y por enseñarme a ser mejor persona. Gracias Champi.

A Vicente Merino y Miguel Ángel Calleja, del Servicio de Farmacia del Hospital por apostar siempre por la colaboración entre nuestros servicios. Sin ellos, imposible.

A todos mis compañeros del servicio de Aparato Digestivo, porque he aprendido mucho de cada uno de ellos y me hacen sentir como en casa, como en familia. En especial al equipo de Inflamatoria, a la gran Luisa Castro y a mi tutora Belén Maldonado por ser mi segunda madre en Sevilla, estando siempre pendiente de mi a pesar de ser un año complicado. Gracias doctorcita.

Resumen

Introducción

Infliximab (IFX) es un fármaco anti-TNF que consigue una buena tasa de respuesta y remisión en muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). No obstante, entre el 30-40% de los pacientes tratados con IFX pierden la respuesta durante el periodo de mantenimiento del tratamiento. Así, la monitorización terapéutica de niveles IFX se ha convertido en una herramienta útil en estos pacientes para conseguir optimizar esta terapia. Sin embargo, los niveles de IFX necesarios para conseguir remisión clínica no están claramente definidos.

Objetivos

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar cuáles son los niveles de IFX necesarios que permiten mantener en remisión clínica a nuestros pacientes con EII.

Material y Métodos

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de pacientes con diagnóstico de EII en tratamiento de mantenimiento con IFX desde Enero de 2017 hasta Julio de 2018.

Los niveles de IFX y sus anticuerpos se midieron antes de cada infusión al menos dos veces, después de 6 meses de tratamiento en todos los pacientes. La remisión clínica se definió utilizando el índice de Harvey Bradshaw ($HBI \leq 4$) para la Enfermedad de Crohn (EC) y el Índice Parcial de Mayo para la Colitis Ulcerosa (CU).

Resultados

Se incluyeron 162 pacientes con EII, el 64.8% tenían una EC con una mediana de edad al diagnóstico de 26 años, mientras que el 35.2% presentaban CU con una mediana de edad al diagnóstico de 29 años.

El punto de corte de IFX que mejor clasificaba a los pacientes en remisión clínica fue de 4 $\mu\text{g/ml}$ con un AUC de 0,801.

Los pacientes con EC que alcanzaron remisión tenían niveles séricos de IFX entre 4,26-7,75 $\mu\text{g/ml}$ versus 0,06-1,43 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes que no alcanzaron remisión.

Los pacientes con CU que alcanzaron remisión tenían niveles de IFX entre 8,38-13,58 µg/ml versus 1,99-3,23 µg/ml en pacientes que no alcanzaron remisión clínica.

Conclusiones

Los niveles de IFX son un parámetro objetivo que se relacionan con la remisión clínica en la terapia de mantenimiento. En los pacientes con EC, el rango obtenido para hablar de remisión clínica es acorde con otros estudios, si bien, el de la CU es superior.

Palabras claves: Anti-TNF, Infliximab, Monitorización niveles Infliximab

ÍNCIDE

1. Introducción	14
1.1 Conceptos generales	14
1.2 Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn	14
1.2.1 Colitis Ulcerosa	14
1.2.2 Enfermedad de Crohn	17
1.3 Epidemiología	20
1.4 Etiopatogenia	20
1.4.1 Hipótesis actual	21
1.4.2 Papel del TNF- α en la etiopatogenia	32
1.5 Diagnóstico	34
1.5.1 Utilidad de los síntomas de alerta para reducir el retraso diagnóstico	36
1.6 Tratamiento	38
1.6.1 Terapia convencional	39
1.6.2 Terapia biológica	39
1.6.2.1 Agentes Anti-TNF α	41
1.6.2.2 Terapia combinada	44
1.6.2.3 Pérdida de respuesta a la terapia anti-TNF α	45
1.6.2.4 Monitorización de los niveles séricos de agentes anti-TNF α	47
2. Justificación	54
3. Hipótesis y objetivos	56
3.1 Hipótesis	56
3.1.1 Hipótesis nula	56
3.1.2 Hipótesis alternativa	56
3.2 Objetivos	56
3.2.1 Objetivo principal	56
3.2.2 Objetivos secundarios	56
4. Material y Métodos	58
4.1 Diseño del estudio	58
4.2 Ámbito de estudio	58

4.3	Periodo de estudio.....	58
4.4	Población y muestra.....	58
4.4.1	Criterios de inclusión.....	58
4.4.2	Criterios de exclusión.....	59
4.4.3	Tamaño muestral.....	59
4.4.4	Toma de muestra y cuantificación.....	59
4.5	Fuente de información.....	60
4.6	Aspectos éticos.....	60
4.7	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	61
4.8	Análisis de datos.....	64
4.8.1	Análisis descriptivo.....	65
4.8.2	Análisis inferencial bivalente.....	65
4.8.3	Análisis de supervivencia.....	66
4.8.4	Curvas ROC.....	66
4.8.5	Análisis de conglomerados.....	67
5.	Resultados.....	70
5.1	Caracterización de la población a estudio.....	70
5.1.1	Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Crohn.....	70
5.1.2	Caracterización de los pacientes con Colitis Ulcerosa.....	72
5.2	Niveles de IFX según enfermedad.....	74
5.2.1	Niveles de IFX en la Enfermedad de Crohn.....	74
5.2.2	Niveles de IFX en la Colitis Ulcerosa.....	75
5.3	Remisión clínica según enfermedad.....	77
5.3.1	Remisión para los pacientes con Enfermedad de Crohn.....	77
5.3.2	Remisión para los pacientes con Colitis Ulcerosa.....	79
5.4	Determinación de los niveles IFX según remisión clínica.....	84
5.4.1	Niveles de IFX según remisión clínica en EC. Curva ROC.....	84
5.4.2	Niveles de IFX según remisión clínica en CU. Curva ROC.....	88
5.4.3	Niveles de IFX según remisión clínica en EC. Análisis Cluster.....	90
5.4.4	Niveles de IFX según remisión clínica en CU. Análisis Cluster.....	92
5.5	Análisis del tiempo hasta la remisión.....	95
5.5.1	Tiempo hasta la remisión en Enfermedad de Crohn.....	95
5.5.2	Tiempo hasta la remisión en Colitis Ulcerosa.....	96

5.6 Actitud terapéutica tomada en base a niveles IFX	97
5.6.1 Actitud terapéutica en base a niveles IFX y remisión clínica en EC	98
5.6.2 Actitud terapéutica en base a niveles IFX y remisión clínica en CU.....	105
5.7 Análisis del desarrollo de anticuerpos antidroga (ADAs).....	112
5.8 Hipotéticos factores predictores de remisión.....	113
5.9 Análisis preliminar económico.....	118
6. Discusión.....	124
6.1 Principales hallazgos de los resultados.....	125
6.1.1 Hallazgos en Enfermedad de Crohn.....	126
6.1.2 Hallazgos en Colitis Ulcerosa	129
6.1.3 Hallazgos en la monitorización de niveles	132
6.1.4 Hallazgos en el análisis económico	136
6.2 Fortalezas y limitaciones	137
6.3 Aplicabilidad.....	140
7. Conclusiones	144
8. Bibliografía	146
9. Anexos.....	160
10. Actividades científicas relacionadas con la Tesis Doctoral.....	168

LISTA DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de Montreal: Gravedad CU.....	16
Tabla 2	Localización y fenotipo EC: Clasificación de Montreal	17
Tabla 3	Factores de riesgo estudiados y nivel de evidencia (Metodología GRADE)	28
Tabla 4	Características comunes y diferenciales de la EC y la CU.....	35
Tabla 5	Síntomas de alerta para diagnóstico de Enfermedad de Crohn	37
Tabla 6	Características de los agentes anti-TNF α	42
Tabla 7	Principales estudios para la aprobación de IFX para su uso en EC y CU.....	44
Tabla 8	Factores que modifican la farmacocinética de los agentes anti-TNF	48
Tabla 9	Niveles de IFX en fase de mantenimiento asociados con resultados terapéuticos objetivos en EII.....	51
Tabla 10	Variables sociodemográficas	61
Tabla 11	Tipo de enfermedad y características de la misma según Montreal.....	62
Tabla 12	Tiempo tratamiento IFX, dosis IFX, niveles IFX y uso de inmunomoduladores	63
Tabla 13	Remisión clínica, recidiva, fallo terapéutico 1º y 2º y efectos adversos.....	64
Tabla 14	Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Crohn (n=105)	71
Tabla 15	Análisis de la edad, tiempo de seguimiento y tiempo de IFX en pacientes con EC ...	72
Tabla 16	Caracterización de los pacientes con Colitis Ulcerosa (n=57).....	73
Tabla 17	Análisis de la edad, tiempo de seguimiento y tiempo de IFX en pacientes con CU ...	74
Tabla 18	Resumen de los resultados obtenidos en el análisis descriptivo de los niveles de IFX separados por enfermedad	76
Tabla 19	Caracterización de los pacientes con EC según remisión clínica.....	79
Tabla 20	Análisis de las variables edad y tiempo para los paciente con EC según remisión clínica	79
Tabla 21	Caracterización de los pacientes con CU según remisión clínica	80
Tabla 22	Análisis de las variables edad y tiempo para los pacientes con CU según remisión clínica	81
Tabla 23	Análisis de la remisión clínica en EC	82
Tabla 24	Análisis de la remisión clínica en CU	83
Tabla 25	Niveles de IFX alcanzados para los pacientes con remisión clínica EC.....	86
Tabla 26	Niveles de IFX alcanzados para los pacientes sin remisión clínica EC.....	86
Tabla 27	Valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) para los puntos de corte de IFX en las 3 mediciones en pacientes con EC	87
Tabla 28	Niveles de IFX alcanzados para los pacientes con remisión clínica CU	89
Tabla 29	Niveles de IFX alcanzados para los pacientes sin remisión clínica CU.....	89

Tabla 30 Resultados del análisis cluster EC en la primera determinación	91
Tabla 31 Resultados del análisis cluster EC en la segunda determinación	91
Tabla 32 Niveles de IFX observados en cada determinación y correlación clínica en pacientes con EC.....	92
Tabla 33 Resultados del análisis cluster CU en la primera determinación	93
Tabla 34 Relación entre los niveles de IFX y la respuesta clínica separados por enfermedad.	94
Tabla 35 Actitud terapéutica en EC	104
Tabla 36 Actitud terapéutica en CU	110
Tabla 37 Relación entre los hipotéticos factores predictores de remisión en EC.....	114
Tabla 38 Modelo multivariado para EC.....	115
Tabla 39 Modelo multivariado para EC.....	115
Tabla 40 Modelo multivariado para EC.....	116
Tabla 41 Relación entre los hipotéticos factores predictores de remisión en CU.....	117
Tabla 42 Costes fármacos biológicos (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab).....	118
Tabla 43 Costes según actitud basada en niveles IFX.....	122

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Patrones clínicos de la colitis ulcerosa: Clasificación Montreal.	15
Figura 2 Historia natural de la CU.	16
Figura 3 Evolución de la enfermedad de Crohn. Implicaciones terapéuticas.....	18
Figura 4 Historia natural de la enfermedad de Crohn (comportamiento clínico).....	19
Figura 5 Etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	21
Figura 6 Efectos del factor de necrosis tumoral en la EII	33
Figura 7 Escalones terapéuticos en la EII según la gravedad del cuadro.....	38
Figura 8 Ensayos para medir niveles de fármaco	53
Figura 9 Kit PROMONITOR®.....	60
Figura 10 Gráfico de cajas y bigotes sobre distribución de niveles IFX en los 57 pacientes con EC a los que se les realizó las tres determinaciones de IFX.	75
Figura 11 Gráfico de cajas y bigotes sobre distribución de niveles IFX en los 34 pacientes con CU a los que se les realizó las tres determinaciones de IFX.	76
Figura 12 Curva ROC en EC para los 3 mediciones.....	87
Figura 13 Medida de silueta de la cohesión y separación en análisis cluster para pacientes con EC en la primera determinación de niveles de IFX.	90
Figura 14 Medida de silueta de la cohesión y separación en análisis cluster para pacientes con CU en la primera determinación de niveles de IFX.....	93
Figura 15 Curva supervivencia en EC: Tiempo hasta alcanzar remisión dividida por niveles ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ y <3 $\mu\text{g/ml}$	96
Figura 16 Curva supervivencia en CU: Tiempo hasta alcanzar remisión dividida por niveles ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ y <3 $\mu\text{g/ml}$	97
Figura 17 Algoritmo terapéutico para el manejo proactivo en pacientes con EII en función de los niveles de IFX.....	135

LISTA DE FLUJOGRAMAS

Flujograma 1 Actitud terapéutica en pacientes con EC con niveles de IFX en rango terapéutico.....	101
Flujograma 2 Actitud terapéutica en pacientes con EC con niveles infraterapéuticos de IFX	102
Flujograma 3 Actitud terapéutica en pacientes con EC con niveles supraterapéuticos de IFX	103

Flujograma 4 Actitud terapéutica en pacientes con CU con niveles de IFX en rango terapéutico	107
Flujograma 5 Actitud terapéutica en pacientes con CU con niveles infraterapéuticos de IFX	108
Flujograma 6 Actitud terapéutica en pacientes con CU con niveles supratrapéuticos de IFX	109
Flujograma 7 Análisis de costes para los pacientes con EII y niveles de IFX en rango tarapéutico.....	119
Flujograma 8 Análisis de costes para los pacientes con EII y niveles de IFX supratrapéuticos	120
Flujograma 9 Análisis de costes para los pacientes con EII y niveles de IFX infraterapéuticos	121

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1 Conceptos generales

El término “*enfermedad inflamatoria intestinal (EII)*” engloba la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada, un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas, de origen idiopático y de curso recurrente, que afectan al tracto digestivo produciendo lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino. Al ser enfermedades de curso crónico, no tienen tendencia a la curación espontánea y se caracterizan por presentar una evolución difícil de predecir, en la que alternan periodos de mayor y menor intensidad sintomática. Su tratamiento no es específico sino individualizado y el pronóstico está condicionado por la cronicidad.

La EC se caracteriza por ser transmural, lo que implica la posibilidad de desarrollar complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos. Las lesiones pueden afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca al ano, y se presenta siguiendo una distribución parcheada o segmentaria. En cambio, la CU afecta de forma constante al recto, y en continuidad al resto del colon con variabilidad en la extensión.

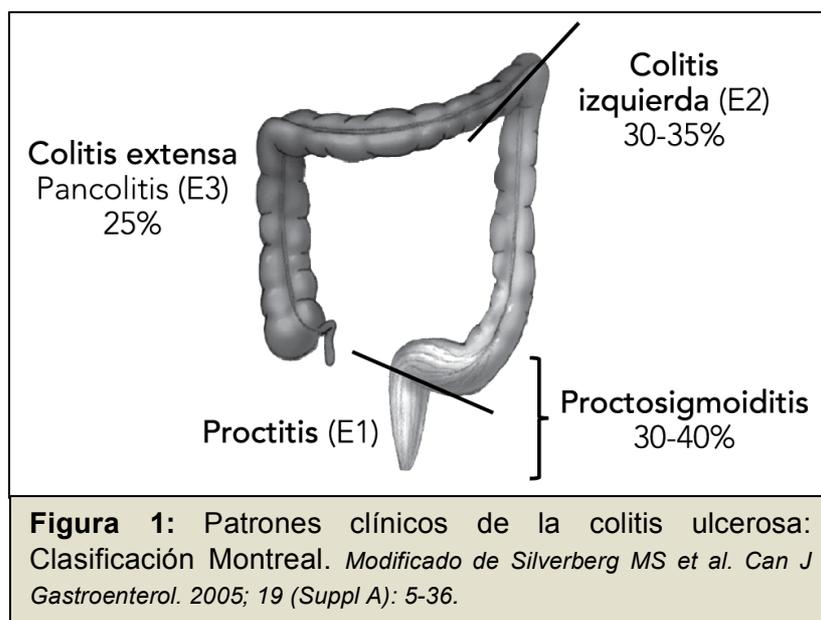
Ambas enfermedades comparten características epidemiológicas y clínicas, no siendo siempre sencillo establecer el diagnóstico diferencial. Tanto es así que hasta en un 10% de los casos los patólogos no pueden establecer un diagnóstico definitivo con la pieza de colectomía al haber características histopatológicas superponibles entre CU y EC, es entonces cuando hablamos de colitis indeterminada.¹⁻³

1.2 Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn

1.2.1 Colitis Ulcerosa

Actualmente se considera que la clasificación de Montreal es la que mejor define la distribución de la enfermedad y por lo tanto es la que hay que utilizar^{4,5} (Figura 1).

Se usa para describir la máxima extensión de la enfermedad con la colonoscopia. Así se definen tres patrones diferentes denominados con la letra E (*extensión*): E1, proctitis, cuando la enfermedad se limita al recto (30 cm distales) y que asocia en extensión la afectación del sigma en continuidad (proctosigmoiditis) suponiendo el 30-40% de las localizaciones; E2, *colitis izquierda*, la lesión se extiende hasta ángulo esplénico (30-35%), siendo sinónimo de colitis distal; y E3, *colitis extensa*, la lesión puede afectar hasta el ángulo hepático o a todo el colon (pancolitis), siendo el 25% de las formas de CU.



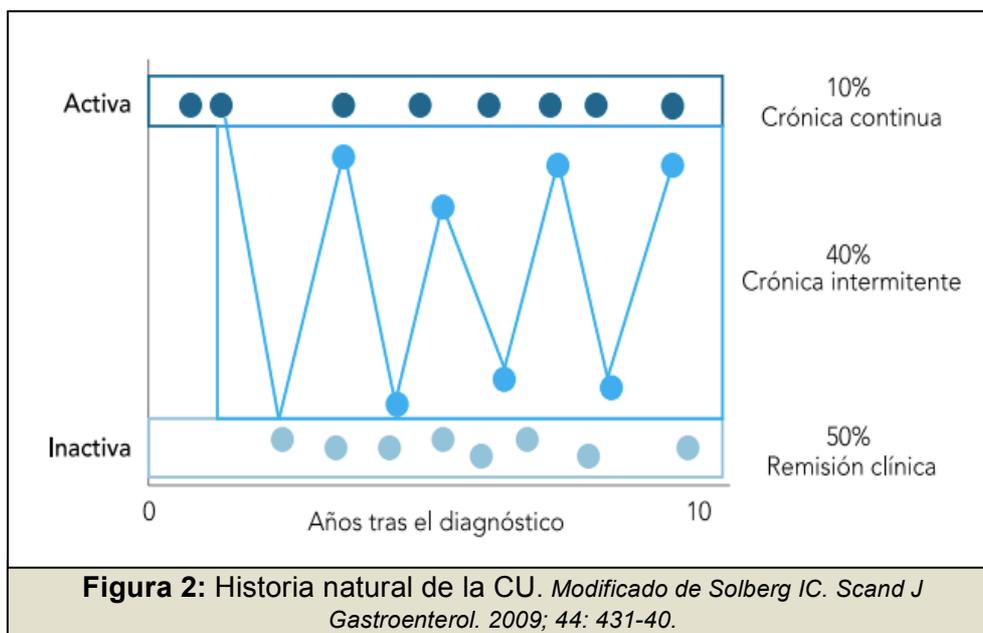
Aunque la edad no se incluye en la clasificación de Montreal de la CU hay evidencias que sugieren que la edad de inicio de la enfermedad (< 16 años) se asocia con curso evolutivo inicial más agresivo mientras que en los pacientes con edad > 40 años el curso es menos agresivo y la necesidad de colectomía menor⁶. Estos aspectos sí se tienen en consideración en la clasificación de Montreal para la edad pediátrica⁷.

En la clasificación de Montreal para CU se ha incluido la *gravedad (severity, S)*, definiendo como S0 la situación clínica de inactividad, y como S1, S2 y S3 la actividad leve, moderada y grave, respectivamente. Esta clasificación se realiza en función del número de deposiciones diarias (con/sin sangre) y de los signos de afectación sistémica (frecuencia cardíaca, temperatura, hemoglobina y VSG)^{8,9} (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación Montreal: Gravedad CU	
S0	Ausencia de síntomas (remisión clínica).
S1 (leve)	≤ 4 deposiciones (± sangre). No síntomas sistémicos. Marcadores inflamación normales.
S2 (moderada)	> 4 deposiciones (sangre). Síntomas mínimos de inflamación sistémica.
S3 (grave)	≥ 6 deposiciones (sangre) FC ≥ 90 lpm Tª ≥ 37,5 °C Hb < 10,5 g/dl VSG ≥ 30 mm/h

Modificado de Silverberg MS et al. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19 (Supl A): 5-36

En cuanto a la historia natural de la CU, con un seguimiento de 10 años tras el diagnóstico, el 50% de los pacientes se van a mantener en remisión clínica, un 40% de pacientes van a presentar un curso con brotes de actividad de forma intermitente, y un 10% de los casos van a presentar actividad crónica de forma continua¹⁰ (Figura 2).

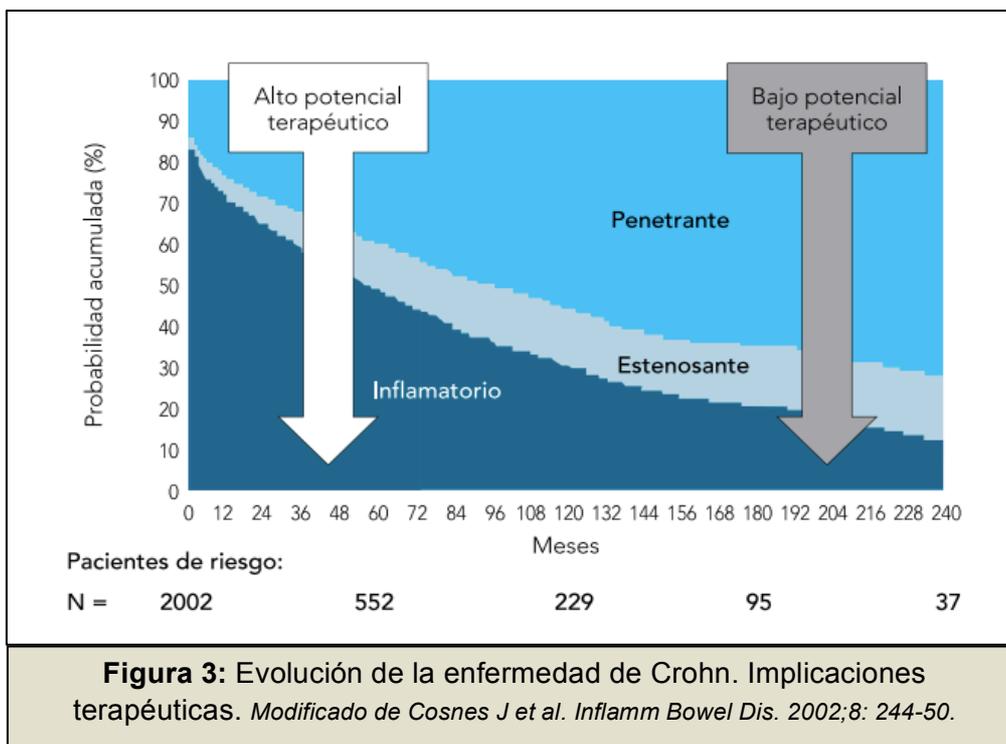


1.2.2 Enfermedad de Crohn

La clasificación de Montreal en 2005 que revisa la previa de Viena se considera en la actualidad como el estándar a utilizar para establecer los diferentes subtipos de enfermedad de Crohn^{4,5,11}. Describe la *edad al diagnóstico (Age)* (< 16 años [A1]; entre 17 y 40 años [A2]; > 40 años [A3]); la *localización de la enfermedad* (L1: ileal; L2: colon; L3: ileocólica; L4: tracto digestivo superior); la *conducta evolutiva (Behaviour)* en cualquier momento durante el curso de la enfermedad (B1: inflamatoria o no estenosante-no penetrante; B2: estenosante; B3: penetrante). La aparición de fístula perianales y abscesos como factor modificador de la enfermedad y se expresa añadiendo una “p” a la conducta evolutiva (Tabla 2).

Tabla 2. Localización y fenotipo EC: Clasificación de Montreal.		
A1	≤ 16 años	
A2	17-40 años	
A3	≥ 41 años	
B1	Inflamatorio	
B2	Estenosante	
B3	Fistulizante	
p	Perianal	
L1	Ileal (ciego)	30%
L2	Colónica	25%
L3	Ileocólica	40%
L4	Tracto superior	5%

Mientras que la localización suele mantenerse estable durante el curso de la enfermedad no ocurre lo mismo con la conducta evolutiva. Así, al diagnóstico, el 80% de los pacientes con EC presentan un fenotipo no complicado (inflamatorio). Sin embargo, esta proporción se invierte significativamente con el paso de los años. A los 20 años del diagnóstico, un 56% de los pacientes habrá desarrollado complicaciones penetrantes (fistulizantes) y un 30% habrá desarrollado estenosis¹². Por lo tanto, la historia natural de la EC sugiere que casi el 90% de los pacientes habrán cambiado su fenotipo a lo largo del tiempo (Figura 3).



Considerando a la EC como un proceso dinámico, cambiante en el tiempo, con una naturaleza destructiva progresiva que se asocia a daño estructural se precisa de sistemas de clasificación alternativos que permitan evaluar y predecir estos cambios. En este sentido el “Score de daño de Lemman”, validado prospectivamente, permite de forma longitudinal en el tiempo estimar/cuantificar el daño intestinal acumulado lo que permitirá establecer pautas de tratamiento eficaces al diagnóstico con el objetivo de prevenir complicaciones que deriven en cirugía¹³ (Figura 4). Como veremos posteriormente esto ha llevado a la definición de un nuevo concepto que marca una ventana de oportunidad en el tratamiento de la EC, el *early Crohn* y que hace referencia a los pacientes con un tiempo de diagnóstico de enfermedad de Crohn de < 18 meses y que no ha recibido tratamientos modificadores del curso de la enfermedad (inmunomoduladores/biológicos)¹⁴.

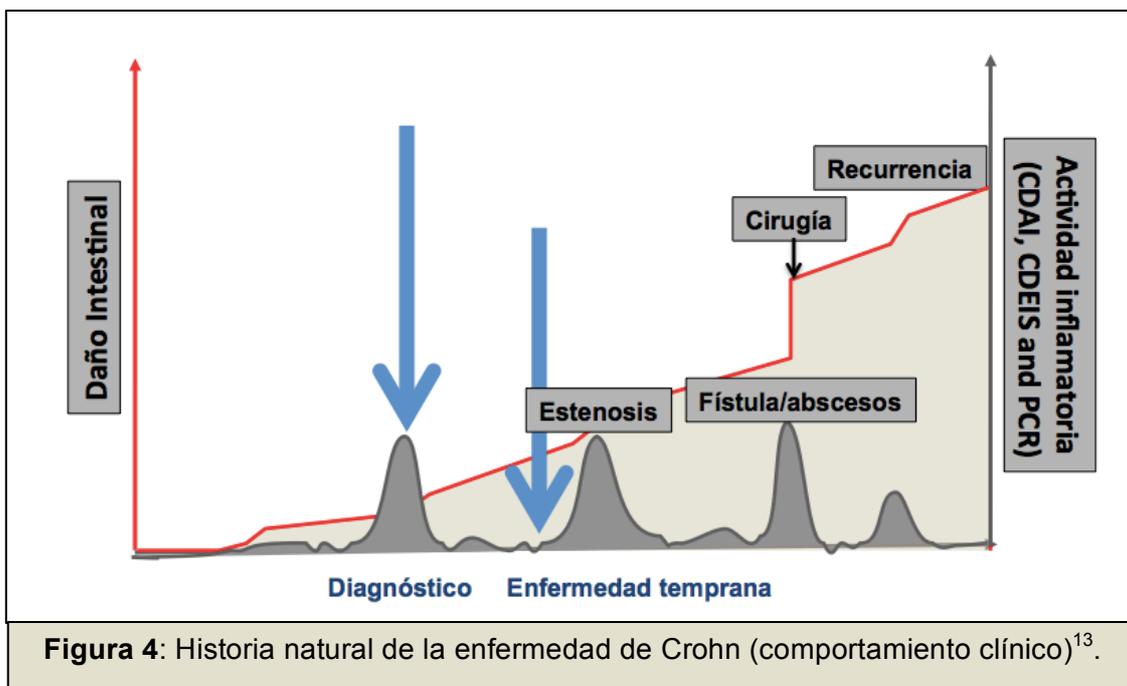


Figura 4: Historia natural de la enfermedad de Crohn (comportamiento clínico)¹³.

La evidencia sugiere que el uso precoz de inmunosupresores en los pacientes con EC se asocia a una mayor probabilidad de curación mucosa, mayor remisión sostenida libre de esteroides y menor necesidad de cirugía y hospitalizaciones¹⁵. Sin embargo, los potenciales efectos adversos de la terapia inmunosupresora llevan a la necesidad de estratificar a los pacientes por el riesgo y solo aquellos con predisposición a una enfermedad grave o complicada deberían de ser evaluados para inicio de tratamiento intensivo precoz. Aunque no hay una definición uniforme para “*enfermedad de curso grave o complicado*” basados en estudios de cohortes independientes se ha sugerido que la edad joven al diagnóstico (< 40 años), y/o presencia de lesiones perianales y/o enfermedad de localización ileocólica junto con la necesidad de tratamiento con corticoides del primer brote se asocia a un mayor riesgo de enfermedad de curso complicado dentro de los 5 primeros años tras el diagnóstico, estableciéndose que cuando dos o más de estos factores están presentes debería considerarse el iniciar tratamiento con inmunomoduladores y/o agentes biológicos¹⁶. Sin embargo, el valor predictivo real de estos factores sobre la gravedad del curso evolutivo de la enfermedad es difícil de precisar, y en este sentido el impacto que la curación mucosa puede tener más peso¹⁷. Es, pues, necesario identificar al diagnóstico los pacientes con mayor probabilidad de desarrollar una enfermedad agresiva o con complicaciones tardías puesto que

la seguridad individual y capacidad discriminatoria de los predictores clínica identificados es limitada.

1.3 Epidemiología

Aunque durante años la EII fue considerada una enfermedad típica de Occidente, los estudios actuales establecen que se está produciendo un aumento de la incidencia a escala global. Se estima que actualmente más de 1 millón de personas padecen EII en Estados Unidos y más de 2,5 millones en Europa. Así, en Europa, la incidencia anual de la EC oscila en torno a 12,7-20,2 casos por cada 100.000 habitantes y la de la CU varía entre 19,2-24,3 casos por cada 100.000 habitantes¹⁸⁻²⁰.

En el caso de España, la incidencia fue, durante años, inferior a la estimada en los países del Norte de Europa, registrándose la incidencia más alta en el Norte de España, concretamente en Vigo y Gijón²¹. Sin embargo, un estudio epidemiológico reciente reporta que la incidencia en Andalucía se ha duplicado comparando los periodos 1995-2000 y 2001-2014, registrándose una incidencia acumulativa de 3,54 casos por cada 100.000 habitantes-año durante el primer periodo y de 14,7 casos por cada 100.000 habitantes-año durante el segundo. Esto indica que la incidencia en el sur de España está aumentando y se está equiparando a la del resto de Europa^{22,23}.

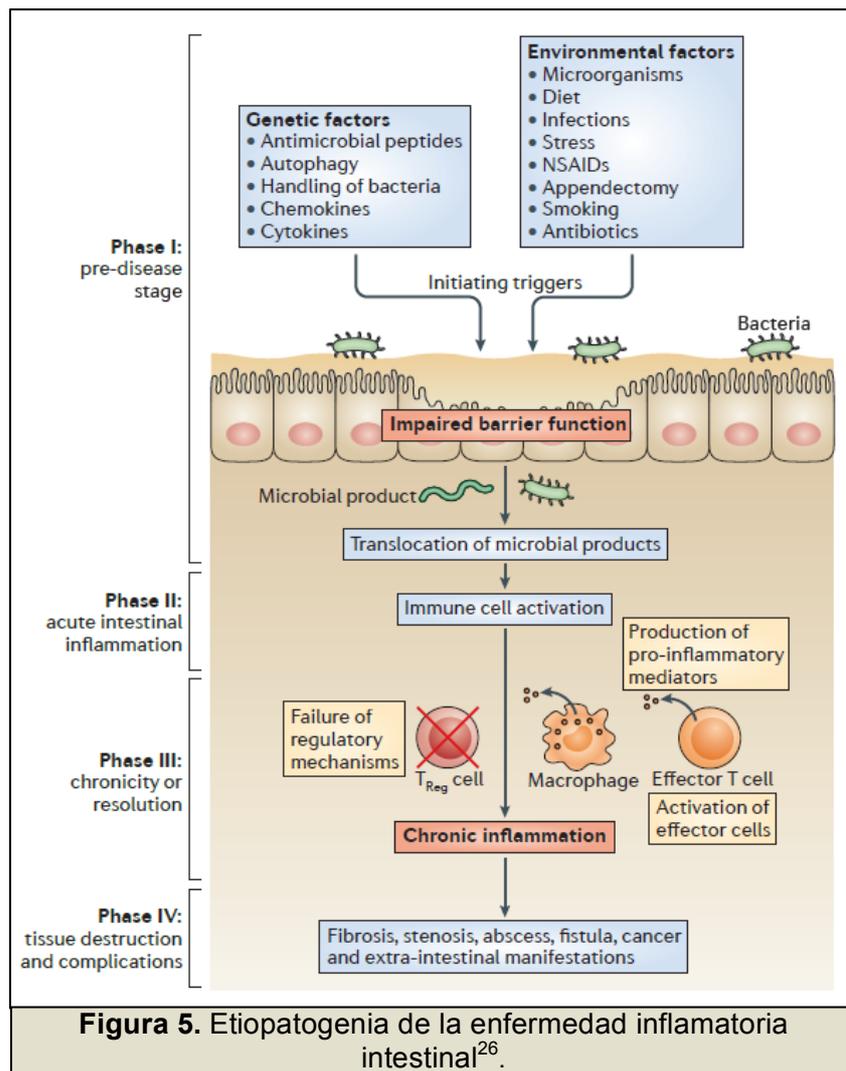
La edad más frecuente de comienzo de la enfermedad está entre los 15 y 30 años, si bien existe descrito un segundo pico entre los 60 y 80 años. La proporción entre varones y mujeres es de 1:1 para CU y de (1,1;1,8):1 para EC².

1.4 Etiopatogenia

Aunque se desconoce la causa exacta de la EII, está considerada una enfermedad multifactorial, en cuya patogenia juegan un papel igualmente importante factores ambientales, la susceptibilidad genética individual, la microbiota intestinal y el sistema inmune^{24,25}.

1.4.1 Hipótesis actual

La hipótesis etiopatogénica más aceptada en la actualidad es que la EII se debe a una inadecuada interacción entre el sistema inmune y los microorganismos pertenecientes a la flora intestinal normal. Esta interacción anómala se daría en sujetos genéticamente predispuestos bajo la influencia de diversos factores ambientales (como el tabaco, la dieta, el estrés o infecciones bacterianas recurrentes) que podrían actuar como *trigger* o desencadenantes de alteraciones en la barrera epitelial intestinal. Esto condicionaría un aumento de la permeabilidad de dicha barrera, permitiendo la translocación de productos microbianos a la pared del tubo digestivo, lo cual activaría una respuesta inmunitaria aguda mediada por células. El fallo de los mecanismos reguladores antiinflamatorios, junto con un exceso de la producción de citoquinas proinflamatorias, propiciarían una respuesta inmune aberrante que se autoperpetuaría en el tiempo, dando lugar así a la inflamación crónica que caracteriza a la EII^{3,26}. (Figura 5).



Predisposición genética:

El papel de la genética como factor predisponente en la etiopatogenia de la EII es indudable. Claramente la existencia en la familia de pacientes con EII constituye el más importante factor de riesgo para desarrollar una EII, estimándose en los estudios más amplios europeos una concordancia en gemelos monozigotos entre 15-20% para CU y de entre 20-50% para EC²⁷.

Estudios de clonación de genes sospechosos identificaron el gen CARD 15 en el cromosoma 16 que codifica para el receptor NOD2, cuya mutación es responsable de un aumento de susceptibilidad para padecer EC²⁸. Posteriormente en 2004 se identificaron 2 nuevos *loci*: en el cromosoma 10 el *locus* 10q23 y en el cromosoma 5 el *locus* 5q31²⁹. Desde entonces estudios genéticos han identificado más de 200 *loci* que están implicados tanto en la respuesta inmune innata como en la adquirida, alterando funciones de autofagia, retículo endotelial, barrera intestinal y defensa microbiana³⁰, siendo muchos de estos *loci* comunes a otras enfermedades autoinmunes.

Aún así, estos *loci* de riesgo conocidos solo explican parte del riesgo de desarrollar una EII, sin poder explicar por qué personas que son portadores de estos genes de susceptibilidad permanecen sanos y otros, por el contrario, desarrollan la enfermedad. Cambios epigenéticos están presentes desde la fecundación en cada célula de cada tejido del organismo, controlando patrones de expresión génica y la respuesta de cada célula a los factores ambientales, regulando la respuesta inmune y el control de la microbiota³¹. Estos cambios son claves a la hora de entender la variabilidad genética y cómo interaccionan, mediando factores ambientales, con la microbiota.

Microbiota:

Parte de la flora bacteriana que tenemos en el colon se hereda; no obstante, a lo largo de la vida su composición y ecosistema va cambiando influenciado por factores del propio individuo y factores ambientales³². En el intestino del adulto, coexisten 3 grupos principales de bacterias: *Firmicutes*, *Proteobacteria* y *Bacteroidetes*³³ estableciendo una relación simbiótica

con él. Así, el intestino humano ofrece un ambiente óptimo para el desarrollo de la microbiota y esta proporciona beneficios claros al ser humano, impidiendo la colonización de microorganismos y participando activamente en el desarrollo del sistema inmune³⁴. Cuando la concentración de estas bacterias o su ecosistema cambia, definido como disbiosis, todas estas propiedades se alteran, incluido este sistema inmune.

En los pacientes con EII esta disbiosis está presente y se ha observado que tienen globalmente una menor biodiversidad en la composición de la microbiota intestinal fundamentalmente de los grupos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*³⁵. La concentración de *Faecalibacterium prausnitizi* está disminuida en paciente con EC ileal, asociándose también a un mayor riesgo de recurrencia postquirúrgica y está aumentada en la fase de respuesta-remisión de pacientes con CU^{36,37}. Pacientes con EC tienen aumento de concentración de *Enterobacteriaceae* y disminución en la concentración de *Clades IV* y *Clostridia* durante la fase inflamatoria³⁸. Otros estudios muestran aumento de concentración de bacterias *E. Coli antiadherentes*, *Enterobacterias*, *Fusobacteria* y *Clostridium difficile* además de *Bacteroides*, *Bifidobacteria* y *Ruminococcaceae*³⁹.

Como vemos, independientemente del papel que posibles microorganismos patógenos puedan interferir en el ecosistema de los pacientes con EII, la composición, concentración y funcionamiento de la propia microbiota intestinal es diferente. Este hallazgo podría explicarse por la diferente exposición a factores ambientales desde el nacimiento y la infancia hasta la edad adulta.

Factores ambientales

Desde nuestro nacimiento, progresivamente vamos poniéndonos en contacto con diferentes factores ambientales, algunos de los cuales podrían en un futuro favorecer el desarrollo de la EII en un contexto genético predisponente. Todos estos factores ambientales forman parte de un estilo de vida "occidental" que, como hemos visto, hace que estas EII vayan siendo cada día más prevalentes en todo el mundo.

Lactancia materna: es un factor protector para el desarrollo de CU y EC. Esto se podría explicar con varias teorías no necesariamente excluyentes: por un lado la lactancia materna favorecería inmunotolerancia tanto a antígenos alimentarios específicos como a bacterianos (microbiota). Otra explicación podría ser la transferencia de anticuerpos maternos de la madre al niño modificando la microbiota de la flora intestinal del niño⁴⁰.

Estos mecanismos de acción explicarían además la asociación de la lactancia materna y la disminución del riesgo de otras enfermedades de naturaleza autoinmune. Sin embargo, no está clara la duración necesaria de la lactancia materna, con estudios que comunican una duración mínima de 3 meses para lograr un efecto protector, y otros que requieren 6 o incluso 12 meses^{40,41}.

Tabaco: ya en 1982, Harries et al⁴². Observaron que el fumar parecía proteger a los pacientes contra la CU. El hecho de no fumar aumenta el riesgo de desarrollar CU frente a los fumadores y el ex-fumador tiene incluso un mayor riesgo que el no fumador, con más número de brotes, más diarrea y necesidad de más ingresos hospitalarios mientras que el hecho de fumar se comporta como factor protector en el desarrollo y posterior evolución clínica⁴³.

Por el contrario, el riesgo estimado de un fumador para desarrollar EC es aproximadamente el doble que el de un no fumador, y el hecho de continuar fumando se convierte en un potente factor de riesgo en su evolución clínica presentado estos pacientes un mayor número de brotes, más diarrea, un elevado número de ingresos hospitalarios, una necesidad mayor de tratamiento inmunosupresor comparado con los no fumadores o ex-fumadores y un mayor riesgo de recurrencia postquirúrgica⁴³.

Tratamiento hormonal: la toma de anticonceptivos orales es un factor de riesgo para el de EC y CU⁴⁴. Sin embargo, la toma de anticonceptivos durante la enfermedad no aumenta el número de brotes durante el seguimiento⁴⁵.

Apendicectomía: se comporta como factor protector disminuyendo tres veces el riesgo

de desarrollar CU, además de disminuir posteriormente el número de brotes en la CU establecida⁴⁶.

Se ha discutido el posible factor de riesgo de la apendicectomía para el desarrollo de EC, aunque el diagnóstico diferencial de apendicitis *versus* debut de EC ileocecal podría ser un sesgo para la interpretación de los resultados⁴⁷.

Hipótesis de la higiene: esta hipótesis surge con la suposición de que una mejora en el nivel socio sanitario, se asocia a un aumento de la incidencia de EII, sin embargo, el estudio de estos factores es particularmente difícil y los resultados en ocasiones contradictorios y con sesgos importantes derivados de la metodología retrospectiva de la mayoría de los estudios. Uno de los factores que se analizan y que de forma indirecta refleja un mayor nivel socio sanitario es el hecho de vivir en área urbana o rural; en este sentido, se ha publicado un metaanálisis en el que se describe que vivir en área urbana incrementa ligeramente el riesgo de desarrollar ambas EII⁴⁸. Entre otros factores estudiados, el compartir habitación en la infancia parece asociarse a una disminución del riesgo a la mitad para ambas EII, y con menor calidad de evidencia, el tener menor número de hermanos podría multiplicar el riesgo a más del doble⁴⁹. El disponer de agua caliente y baños separados multiplica por 5 y 3 respectivamente el riesgo para la EC sin efecto sobre la CU; datos ya clásicos de 1994⁵⁰.

Otros factores ambientales con bajo riesgo de asociación: la toma de **antibióticos durante la infancia** es un factor de riesgo cada vez más establecido en el desarrollo de la EC en países occidentales, con un posible mecanismo de acción en la modificación de la microbiota, con un mayor riesgo cuanto más precozmente se utiliza aunque manteniéndose como factor de riesgo incluso en la adolescencia y con una clara relación dosis-dependiente en población pediátrica. Con respecto a la CU, este riesgo parece ser menor e incluso inexistente^{51,52}.

Tras un episodio de **gastroenteritis aguda**, el riesgo de desarrollar EC y con menos potencia pero también CU, se incrementa significativamente, especialmente durante el primer

año posterior al episodio^{53,54}.

La ingesta de **antiinflamatorios no esteroideos (AINES)** clásicamente se ha asociado tanto al debut como al riesgo aumentado de desencadenar brotes de la enfermedad evitando la prescripción incluso en pacientes con artropatías asociadas. En la última revisión del grupo de la ECCO⁵⁵, si bien parece claro su efecto nocivo en el debut, no hay evidencia científica que avale la no prescripción de dichos fármacos a nuestros pacientes en caso de ser necesarios. No obstante, la utilización de inhibidores de la COX-2 son los antiinflamatorios de elección en esta población. Otro fármaco que se ha asociado al riesgo de desarrollar EC es la isotretinoína, utilizado para el tratamiento del acné; con la evidencia actual también esta asociación es débil.

En cuanto al **medio ambiente**, vivir en lugares geográficos donde el verano es cálido podría ser un factor protector para el desarrollo de CU. También se ha observado cómo los jóvenes < 25 años que vivían en áreas de mayor contaminación tenían más riesgo de ser diagnosticados de una EC, con una asociación entre el riesgo y la concentración de óxido nítrico (NO), mientras que el riesgo de ser diagnosticados de CU en esta misma subpoblación estaba relacionado con la concentración de dióxido de azufre (SO₂)⁵⁶.

En la actualidad, no hay evidencia científica que asocie otros factores ambientales en ocasiones descritos como las vacunaciones en la infancia, la ingesta de café, el consumo de alcohol o cannabis, la variabilidad estacional, el tipo de trabajo, o la realización de viajes a otras latitudes. El estrés, la depresión y la ansiedad, si bien “podrían” empeorar la evolución clínica de la enfermedad, no hay evidencia para asociarlos con su debut; asimismo, el ejercicio físico regular también podría mejorar el curso evolutivo de estas enfermedades crónicas⁵⁷.

Es importante terminar este apartado referente a la epidemiología de la EII recalcando que la incidencia y la prevalencia de las EII son un problema mundial en la actualidad. Es nuestro deber como médicos intentar tener mayor conocimiento posible de su epidemiología para ir ganando poco a poco terreno y poder realizar una prevención adecuada, un diagnóstico exacto y un tratamiento y monitorización correctos.

El estudio de la microbiota y su ecosistema es un pilar fundamental a la hora de

entender la patogenia de estas enfermedades y muy probablemente sea clave etiológica más importante para el futuro de nuestros pacientes. Sin bacterias intestinales no hay enfermedades inflamatorias intestinales. Existe todavía un largo camino por recorrer y necesitamos nuevos estudios caso-control para identificar y determinar qué factores ambientales podemos “controlar” tanto en la prevención de la enfermedad como en el posterior curso clínico de la misma.

Desde el punto de vista genético, la posibilidad de realizar estudios con una cada vez mayor tecnología establecerán los riesgos de desarrollar estas enfermedades pudiendo realizar una prevención más activa.

Tras conocer y combinar los datos genéticos y de microbiota de cada paciente, así como su modificación y comportamiento a lo largo de la vida mediada por los diferentes factores ambientales, seremos capaces de “reclasificar” a nuestros pacientes no en 2 enfermedades (EC/CU) sino en múltiples y diferentes “enfermos individuales”, con características específicas que definirán tanto su comportamiento y gravedad como la respuesta a los diferentes tratamiento que hoy realizamos “a ciegas” y que en un futuro irán dirigidos, de forma aislada o muy probablemente combinada, específicamente frente a cada uno de los mecanismos fisiopatogénicos definidos, evitando así toxicidad y fracaso de respuestas.

A modo resumen, tal y como se ha publicado en una revisión reciente los diferentes factores ambientales descritos ordenados según el riesgo asociado analizado mediante la metodología GRADE⁵⁸, adjuntamos en la tabla 3 estos factores ambientales comentados anteriormente, y el nivel de evidencia de su asociación como lo establecen estos autores.

Tabla 3. Factores de riesgo estudiados y nivel de evidencia (Metodología GRADE⁵⁸).

Factores ambientales	CU	EC	Calidad de la evidencia
Lactancia materna	Factor protector		Alta
Tabaco <ul style="list-style-type: none"> • Fumador • Exfumador 	Factor protector Factor de riesgo	Factor de riesgo Factor de riesgo	Alta
Tratamiento hormonal <ul style="list-style-type: none"> • Anticonceptivos orales • Menopausia 	Factor de riesgo Factor de riesgo	Factor de riesgo -	Moderada Baja
Apendicectomía	Factor protector	-	Moderada
Infección <i>H. Pylori</i>	Factor protector		Moderada
Higiene <ul style="list-style-type: none"> • Medio urbano • Compartir habitación 	Factor de riesgo Factor protector		Moderada Muy baja
Veranos cálidos	Factor protector		Baja
Antibióticos en la infancia <ul style="list-style-type: none"> • Primer año vida • 6-15 años 	-	Factor de riesgo Factor de riesgo	Muy baja Baja
Gastroenteritis aguda	Factor de riesgo		Muy baja
Antiinflamatorios	Factor de riesgo		Muy baja
Contaminación	Factor de riesgo		Muy baja
Vivir en latitudes al sur	Factor protector		Muy baja
Vitamina D	-	Factor protector	Muy baja
Actividad física	-	Factor protector	Muy baja
Beber agua no mineral	-	Factor protector	Muy baja

Sistema inmune

En el momento actual, la EII es considerada el resultado de una respuesta inmune anormal frente a antígenos intraluminales inocuos que se produce en un huésped genéticamente predispuesto y que da como resultado una inflamación crónica del tracto gastrointestinal acompañada de destrucción tisular⁵⁹.

En condiciones normales, el sistema inmune es capaz de reconocer a los antígenos intraluminales inocuos, pero frente a ellos muestra una tolerancia inmunológica. En presencia de distintos patógenos, el sistema inmune es capaz de poner en marcha diversas respuestas que se regulan a la baja evitando de esta manera la lesión tisular y permiten la eliminación del agente causal. El hecho de que la EC y la CU se presenten clínicamente de forma heterogénea (localización, gravedad, respuesta al tratamiento), se cree que sería el resultado de diferentes alteraciones en las vías inmunorreguladoras, lo que a su vez sería reflejo de la variabilidad genética y de la influencia medioambiental⁶⁰. Así pues, la EII sería consecuencia de una compleja interrelación entre factores genéticos, medioambientales y microbianos, que provocarían una inflamación mantenida en la mucosa intestinal, favorecida por la alteración en la barrera mucosa y por defectos del sistema inmune⁶¹.

El primer nivel de defensa del tubo digestivo lo constituye el epitelio intestinal, formado por una única capa de células epiteliales cilíndricas que presentan estrechas uniones intercelulares, de forma que crean una barrera prácticamente impenetrable para las macromoléculas (a excepción de los nutrientes y de los gérmenes invasivos). Además, todo ello está revestido por moco que impide el paso hacia la lámina propia de agentes patógenos y antígenos intraluminales⁶⁰. Junto a ello, la IgA secretora aglutina bacterias y virus, formando complejos de gran tamaño que incluidos en el moco de la barrera mucosa son expulsados con las heces sin entrar en contacto con el epitelio^{62,63}. Se ha demostrado que en la EII la barrera mucosa está alterada, ya que existen anomalías de las uniones intercelulares y hay disminución de la producción de moco lo que permite el paso libre de antígenos hacia la lámina propia⁶⁰. Durante la inflamación, el daño tisular puede ser reparado mediante factores citoprotectores como el factor transformante del crecimiento (TGF- α y TGF- β), el factor trefoil,

el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), la interleuquina 11 (IL-11) y la hormona del crecimiento, que, al ser secretados en la mucosa intestinal, restauran la integridad mucosa⁶⁴. Por lo tanto, un grupo potencial de tratamientos biológicos estaría constituido por factores tróficos y de crecimiento, ya que serían capaces de restaurar la integridad de la mucosa y, de esta forma, frenar la respuesta inmunológica.

En condiciones normales, en la mucosa existen determinadas células epiteliales que están especializadas en la presentación de antígeno. Entre ellas figuran las células M, que transportan antígenos intraluminales hacia los folículos linfoides o hacia las placas de Peyer y las células dendríticas, que, a través de las células M o mediante la emisión de prolongaciones entre los enterocitos, son capaces de captar y presentar antígenos intraluminales a las células T "naïves" de los folículos linfoides y de las placas de Peyer⁶⁰. Los linfocitos así activados secretan interferón gamma (IFN γ) e IL-2 y las células T indiferenciadas maduran hacia células T efectoras (Th1 o Th2) o bien hacia células T reguladoras (Th3 o Tr1), en respuesta al estímulo recibido por las células presentadoras de antígeno^{60,62}. El exceso de células T efectoras conduce a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias destinadas a eliminar el agente patógeno. Una vez conseguido su objetivo, las citoquinas antiinflamatorias, por ejemplo, la IL-10, las células Th3 y los factores tróficos, detienen la respuesta inflamatoria. Un defecto en este mecanismo frenador conduce a una grave agresión inflamatoria tisular y a la aparición de manifestaciones clínicas de la enfermedad. La abundancia de células T reguladoras, por el contrario, determina la tolerancia inmune y la anergia⁶⁵.

Clásicamente, la enfermedad de Crohn se manifiesta con un perfil de citoquinas del tipo Th1, originada por la exposición de los linfocitos T inmaduros a la IL-12, IL-18 o IL-23. Las células Th1 producen IL-2 e IFN- γ . El IFN- γ aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales lo que facilita el reclutamiento de células inflamatorias y activa los macrófagos. Estos últimos, a su vez, producen radicales libres y grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18). Se ha demostrado que los linfocitos T de la mucosa intestinal de los pacientes con EC son resistentes a la apoptosis lo que conduce a la acumulación de células T y a la perpetuación de la respuesta inflamatoria⁶¹.

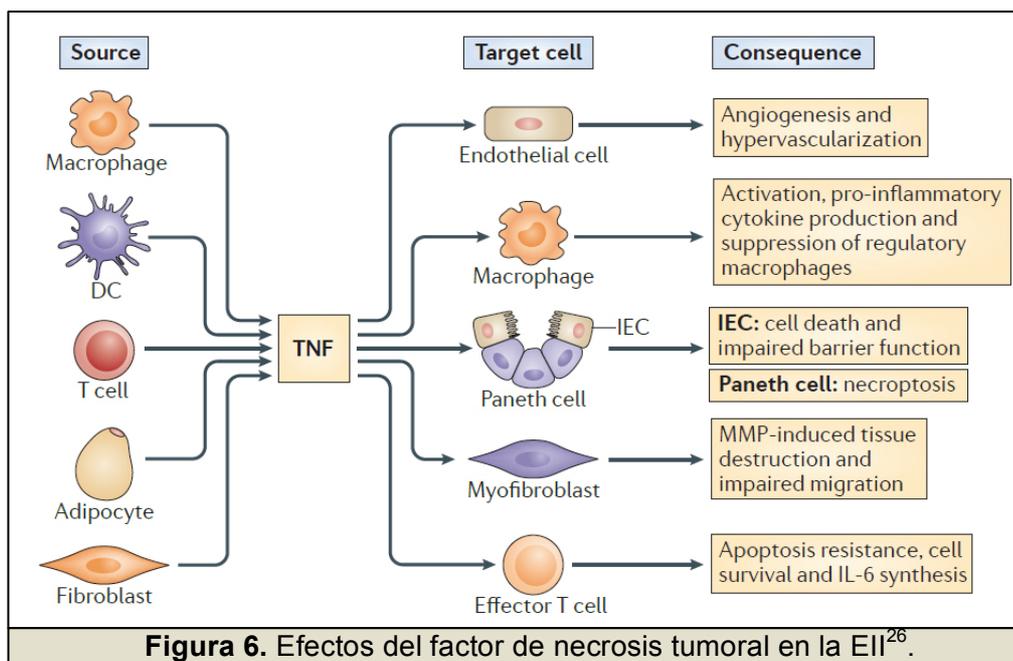
Este fenómeno parece depender de la IL-6, la cual es capaz de activar genes antiapoptóticos en los linfocitos T intestinales⁶⁶. La colitis ulcerosa presenta un patrón de citoquinas tipo Th2 caracterizado por la producción de IL-4, IL-5 e IL-10. La respuesta Th2 implica la activación de las células *natural killer* (NK) que pueden ser responsables de la inflamación a través de la producción de IL-13⁶⁷. En la actualidad, se admite que en la colitis ulcerosa existe una respuesta inmunológica mixta Th1 y Th2 que explicaría la respuesta que se puede obtener con el tratamiento con anti-TNF α . En el momento actual, se acepta que la EC se caracterizaría por una elevada producción de IFN- γ y baja de IL-13, mientras que la CU se caracterizaría por una elevada producción de IL-13 en las células de la lamina propia intestinal⁶⁷. La inflamación producida en la mucosa intestinal se encuentra amplificada por el reclutamiento de células T "naïve", células T activadas y polimorfonucleares desde el torrente circulatorio hasta las zonas inflamadas, mediante la interacción entre moléculas de adhesión expresadas en la superficie de los linfocitos y en las células endoteliales. De esta forma, los linfocitos T "naïve" son captados por los ganglios mesentéricos mediante la interacción de L-selectinas asociadas a las células T y su ligando ICAM-1, mientras que los linfocitos T activados se dirigen hacia las placas de Peyer mediante la interacción de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y su contraligando adresina mucosa, molécula de adherencia (MadCAM-1)⁶⁸. Las citoquinas proinflamatorias, las antiinflamatorias, las diferentes células que intervienen en la cascada inflamatoria y los mecanismos implicados en el reclutamiento de linfocitos en los lugares de la inflamación son dianas potenciales para las terapias biológicas.

Actualmente, se considera que las células dendríticas que dirigen la respuesta inmune son responsables de los mecanismos de tolerancia o activación de la respuesta inflamatoria, determinan si el tipo de respuesta debe ser Th1 o Th2 y ligan la inmunidad innata y adaptativa. En pacientes con enfermedad de Crohn, se ha encontrado que determinadas células dendríticas producen niveles elevados de TNF- α en respuesta al lipopolisacárido LSP (endotoxina de bacterias gram negativas)⁶⁹ y se ha sugerido que la modulación de la actividad de estas células pudiera tener un papel terapéutico.

1.4.2 Papel del TNF- α en la etiopatogenia

Entre todas las citoquinas inflamatorias que intervienen, el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) ha demostrado tener una implicación crucial en la activación y la persistencia del fenómeno inflamatorio en la EII^{70,71}. Es un potente inductor de inflamación en la EII y otras enfermedades de índole autoinflamatoria como son la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y la psoriasis^{72,73}. La producción excesiva de TNF- α puede exacerbar estas enfermedades por lo que el conocimiento de su patogénesis ha conducido al uso y desarrollo clínico de proteínas terapéuticas o medicamentos biológicos como son los anti-TNF α . El bloqueo de las vías de señalización mediadas por el TNF- α con terapias anti-TNF α controla de manera eficaz la actividad de la enfermedad e incluso induce la curación macroscópica de la mucosa²⁶.

El TNF- α es una proteína del grupo de las citoquinas que actúa como reactante de fase aguda. Existen dos formas: una forma transmembrana (mTNF) y una forma soluble (sTNF). Se ha demostrado que en la EII existe un aumento marcado de la producción del TNF- α , tanto en su forma soluble como en su forma transmembrana. Este es producido principalmente por las células que se encuentran en la lámina propia de la mucosa, fundamentalmente macrófagos activados, células dendríticas y linfocitos T, si bien también puede ser liberado por células estromales, como los adipocitos o los fibroblastos. Entre los efectos atribuibles a éste (figura 6), destacan la estimulación de la producción de citoquinas inflamatorias y de la angiogénesis, el aumento de la permeabilidad de la barrera epitelial intestinal y la inducción de la muerte en las células epiteliales y de Paneth. Además, el TNF- α activa a los miofibroblastos, induciendo la producción de metaloproteinasas responsables de la destrucción tisular, y confiere resistencia a la apoptosis a los linfocitos T^{3,26,74}.



Clásicamente se describe a la EC como una entidad mediada por una respuesta de células T tipo Th1 disregulada y excesiva (proinflamatoria, mediada principalmente por TNF- α , IL-6, 12 y 1 beta e Interferón gamma), mientras que en la CU la respuesta sería humoral de tipo Th2 (IL-3, 4, 5 y 10, y TGF-beta)⁶¹.

En la EC está claro que el TNF- α desempeña un papel determinante en la patogenia de la misma, siendo crucial en la formación de granulomas y como un regulador inicial de la inflamación. Por ello, la inhibición de esta citoquina es eficaz en el tratamiento de la misma⁷⁵.

En cambio, la CU al estar mediada principalmente por una respuesta inmune humoral, en un principio y en algunos estudios pioneros, se dudó de si el TNF- α era clave para el desarrollo de la misma. No obstante, se admite que en la CU existe una respuesta inmunológica mixta Th1 y Th2 que explicaría la respuesta que se obtiene con el tratamiento con anti-TNF α ⁷⁶. Diversos autores han descrito altas tasas de producción local y sistémica del TNF- α , que se demuestra por el aumento de la producción de esta citoquina en la mucosa colónica⁷⁷, en las heces, plasma, orina o dializado rectal de los enfermos con CU activa⁷⁸. Además, este aumento de concentración se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, tanto clínica como analítica. La segunda línea de evidencia proviene del tratamiento de

animales de experimentación con CU idiopática con anti-TNF α , dicho tratamiento conduce a aumento de peso y una mejoría histológica de la inflamación mucosa⁷⁹.

1.5 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en criterios clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos, siendo fundamental descartar causas infecciosas.

Ante la sospecha de EII, la prueba más valiosa de la que disponemos es la ileocolonoscopia con toma de biopsias, ya que permite llegar al diagnóstico de EII y caracterizar la enfermedad en cuanto a extensión y grado de actividad (de acuerdo a los criterios de la clasificación de Montreal). Además, es, junto con la clínica, la herramienta más útil para establecer el diagnóstico diferencial entre EC y CU (Tabla 4)⁸⁰.

Tabla 4. Características comunes y diferenciales de la EC y la CU		
	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Manifestaciones clínicas		
Dolor abdominal	+++	+
Diarrea	+++	+
Fiebre	+++	+
Pérdida de peso	+++	+
Rectorragia	+	+++
Síndrome rectal	Infrecuente	Frecuente
Enfermedad perianal	Frecuente	Infrecuente
Síntomas extraintestinales	Más frecuentes	Menos frecuentes
Hallazgos analíticos		
Aumento de la VSG y de la PCR, leucocitosis y trombocitosis Anemia microcítica (ferropénica; por pérdidas hemáticas) o macrocítica (si afectación ileal) Calprotectina fecal (marcador de inflamación de la mucosa)		
Serología		
pANCA	+	+++
ASCA	+++	-
Hallazgos endoscópicos		
Distribución de las lesiones	Segmentaria y asimétrica; afectación transmural	Continua y simétrica; sólo se afecta la mucosa
Afectación de íleon terminal	Frecuente	Muy infrecuente
Afectación de recto	50%	90-100%
Aspecto de la mucosa	“En empedrado” debido a afectación parcheada con aftas y úlceras profundas “en sacabocados”	Granular, friable al roce, eritematosa, con pérdida del patrón vascular normal y tendencia a la hemorragia

Abreviaciones: VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva; pANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear; ASCA, anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*.

Adaptado de: Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. Prim Care - Clin Off Pract. 2017;44(4):673-92.

1.5.1 Utilidad de los síntomas de alerta para reducir el retraso diagnóstico

Diferentes estudios señalan la importancia del retraso en el diagnóstico de la EII. Por lo general la CU se diagnostica mucho antes que la EC, lo que supone un problema tanto para los pacientes como para el médico. Los factores que pueden influir en este retraso son variados. En ocasiones, los síntomas prolongados pueden ser de escasa intensidad y se considera que determinadas investigaciones son injustificadas. En otros casos, se llevan a cabo algunas exploraciones pero no se piensa en la EII y no se realiza el estudio completo. También es habitual considerar que el paciente tiene un diagnóstico convincente de síndrome del intestino irritable y no se realiza más búsqueda de un diagnóstico de EII. En estos casos, el paciente puede o no tener ambas condiciones. También puede ocurrir que el paciente no demande la atención médica debido a los síntomas leves o por miedo al estudio. Finalmente, los pacientes pueden tener una larga duración de síntomas gastrointestinales que no están relacionados con su último diagnóstico de EII. En estos últimos casos, puede no haber una demora prolongada en el diagnóstico de EII, sino más bien la aparición de un retraso prolongado, dada una larga duración de los síntomas gastrointestinales no relacionados⁸¹.

El mayor problema de la demora en el diagnóstico, principalmente en los enfermos de Crohn, es que el tiempo que se demora el diagnóstico se asocia a una mayor incidencia de complicaciones (estenosis, abscesos y/o fístulas) de la enfermedad lo que conlleva a una mayor necesidad de hospitalización y de cirugía. El retraso diagnóstico invalida la intervención terapéutica temprana y, en consecuencia, puede asociarse con un resultado clínico y evolutivo peor. La EC puede presentarse de forma muy heterogénea y tener síntomas iniciales inespecíficos, que se superponen con los síntomas del SII. Por ello sería interesante tener identificados síntomas tempranos o los signos más comunes que nos ayuden a sospecharla. Para ello recientemente se ha publicado un estudio que, combinando una búsqueda sistemática de la literatura con la opinión de expertos, ha intentado caracterizar los llamados síntomas de alerta o *red flags*, para posteriormente realizar un estudio multicéntrico, controlado y transversal de pacientes consecutivos de tres centros europeos con dedicación a la EII⁸². Utilizando esta estrategia, se identificaron y evaluaron 21 ítems en una cohorte de pacientes

con controles recientemente diagnosticados (< 18 meses), que incluían EC y no EC (pacientes con SII y sujetos sanos) con el fin de investigar la frecuencia de tales características clínicas, especialmente en el diferencial diagnóstico entre EC y el SII. El cuestionario fue capaz de identificar la EC correctamente con gran precisión en la mayoría de los pacientes. Dado que el cuestionario de 21 ítems se consideró demasiado complejo para administrarlo de manera rutinaria, se analizó mediante regresión logística multivariante los ítems que pudieran mantener una discriminación precisa de EC/no EC, incluyendo solo ítems asociados de manera independiente con EC. Estos síntomas, recogidos en la tabla 5, eran principalmente la presencia de enfermedad perianal compleja o refractaria, la pérdida de peso, dolor abdominal crónico, diarrea nocturna o fiebre en los últimos meses así como el antecedente familiar de primer grado de EII, entre otros. Así, los sujetos que tenían una puntuación de *red-flags* ≥ 8 tenían una probabilidad significativamente mayor de tener EC (OR 290, IC 95% 77-1086, $p < 0.0001$). Las estimaciones de sensibilidad y especificidad derivadas del *bootstrapping* fueron 0.94 (IC 95% 0.88-0.99) y 0.94 (IC 95% 0.90-0.97), respectivamente⁸⁰. Antes de implantar este sistema en la práctica asistencial, se precisa una validación mediante estudios en Atención Primaria, aunque estos datos sugieren fuertemente que puede ser muy útil en el futuro.

Tabla 5. Síntomas de alerta para diagnóstico Enfermedad de Crohn
1. Fístula perianal/absceso/lesiones perianales refractaria o complejas (no incluye hemorroides).
2. Antecedente familiar primer grado con EII.
3. Pérdida de peso (5% del peso corporal habitual) en los últimos 3 meses.
4. Dolor abdominal crónico (> 3 meses).
5. Diarrea nocturna.
6. Fiebre leve en los últimos 3 meses.
7. No dolor abdominal 30-45 min después de las comidas, principalmente después de las verduras.
8. Sin urgencia rectal.

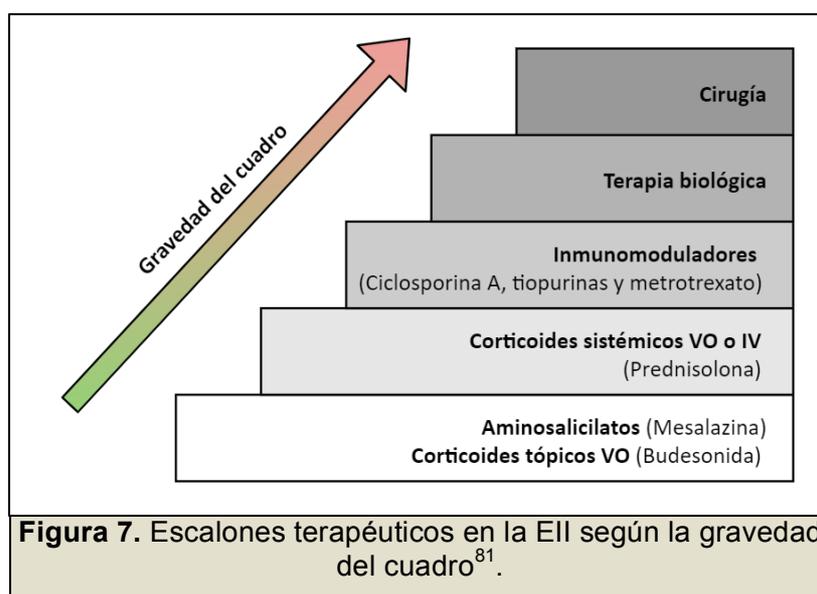
1.6 Tratamiento

La base del tratamiento para la EII es inducir y mantener la remisión de la enfermedad. Los nuevos objetivos terapéuticos también implican lograr la curación de la mucosa, que se ha demostrado que conduce a mejores resultados clínicos, incluyendo tasas más bajas de intervención quirúrgica.

La elección de los fármacos se debe realizar de forma individualizada, valorando la gravedad de los síntomas, las características de la enfermedad (subtipo, localización, complicaciones), las características del paciente (edad, comorbilidades, enfermedades asociadas) y los antecedentes de tratamientos previos. En general, se suelen usar fármacos menos potentes, como los aminosalicilatos o los corticoides orales de efecto tópico para los cuadros más leves, mientras que los fármacos más potentes, como los corticoides sistémicos, los inmunosupresores y la terapia biológica suelen reservarse para aquellos cuadros que revierten una mayor gravedad (Figura 7)⁸³.

Tradicionalmente, para el tratamiento de la EII se ha recomendado comenzar por una terapia convencional progresiva, con corticoesteroides seguidos de agentes inmunomoduladores. Sin embargo, la evidencia actual y cada vez son más los estudios que sugieren que la terapia combinada y temprana puede dar mejores resultados clínicos y menores tasas de cirugía que la monoterapia convencional escalonada⁸⁴.

El papel de la cirugía en la EII queda relegado a un último plano, estando indicada en aquellos cuadros graves que no responden a la terapia farmacológica².



El arsenal terapéutico del que disponemos para el tratamiento de la EII en nuestros días es más extenso. Esta variedad de agentes terapéuticos es un reflejo de la complejidad y heterogenicidad de la EII pero, también, de la eficacia subóptima de los tratamientos disponibles. Conforme avanza el conocimiento sobre la enfermedad y su fisiopatología, cada vez vamos acumulando más datos (clínicos, epidemiológicos, genéticos, moleculares y microbiológicos) que probablemente nos permitirán, en un futuro no muy lejano, elegir entre los disponibles el fármaco más adecuado para cada paciente en cada momento, en virtud de los principios de la medicina personalizada o de precisión⁸⁵.

1.6.1 *Terapia convencional*

Los fármacos que se han usado convencionalmente para tratar la EII son los aminosalicilatos, los corticoides y los inmunomoduladores, que incluyen la ciclosporina A, las tiopurinas -Azatioprina (AZA) y su metabolito activo 6-Mercaptopurina- y el Metrotexato. Los aminosalicilatos son útiles tanto en el brote como en el mantenimiento. Los corticoides y la ciclosporina A sólo resultan útiles en el brote, mientras que las tiopurinas y el metrotexato únicamente están indicados en el mantenimiento⁸³. En caso de no conseguirse respuesta clínica con la terapia convencional, habría que pasar al siguiente escalón terapéutico, compuesto por la terapia biológica.

1.6.2 *Terapia biológica*

En los últimos años, la biotecnología ha permitido el desarrollo de fármacos biológicos innovadores para el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, enfermedades endocrinas o enfermedades inmunomediadas, como es el caso de la EII. Los fármacos biológicos son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas producidas por organismos vivos. Este hecho peculiar condiciona que las propiedades y las características de estos fármacos estén estrechamente ligadas al proceso de producción.

Los fármacos biológicos han supuesto un gran impacto en la historia natural de la EII; han demostrado ser eficaces disminuyendo el daño intestinal ocasionado por la inflamación crónica, la necesidad de cirugía e ingresos hospitalarios y, en consecuencia, mejorando la calidad de vida de los pacientes. El beneficio demostrado por estos fármacos, sobre todo cuando se administran precozmente, así como su favorable perfil de seguridad, han hecho que se empleen de forma cada vez más frecuente en el tratamiento de los pacientes con EII⁸⁵.

Hasta 2015, los fármacos anti-TNF α eran los únicos fármacos biológicos aprobados en Europa para el tratamiento de la EII. Desde entonces, nuevos fármacos con distintas dianas terapéuticas, como los inhibidores de moléculas de adhesión, dirigidos contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ (Vedolizumab); y más recientemente, los inhibidores de interleucinas 12/23 (Ustekinumab)⁸⁵, se han incorporado al arsenal terapéutico de los pacientes con EII.

Especial mención a Tofacitinib (inhibidor de la vía de las JAK-Quinasa) ya que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la CU activa moderada-severa que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico⁸⁶.

En el momento actual hay en desarrollo numerosos fármacos orales que inhiben selectivamente algunas de estas vías y que tratan de mitigar algunas de las limitaciones de los anticuerpos monoclonales, principalmente el inconveniente de la vía de administración, la inmunogenicidad (y la subsiguiente pérdida de respuesta), la marcada variabilidad farmacocinética interindividual y el elevado coste.

La expansión de la galaxia terapéutica de la EII no ha hecho más que comenzar; en contraposición a la escasez de tratamientos disponibles hasta ahora para esos pacientes, se prevé la aprobación de nuevas moléculas que, junto con los biosimilares, en monoterapia o combinadas entre sí, supondrán una verdadera revolución en el tratamiento de la EII en los años venideros.

1.6.2.1 Agentes Anti-TNF α

Los agentes dirigidos contra el TNF- α fueron los primeros fármacos biológicos en emplearse para el tratamiento de la EII. El primer anti-TNF α empleado en la EII fue Infliximab (IFX), si bien en la actualidad también se encuentran autorizados para el tratamiento de la EII, además de IFX, Adalimumab (ADA) y Golimumab (GOL). Desde 2008, Certolizumab (CER) está aprobado para el tratamiento de la EC pero sólo en EEUU y Suiza. En las últimas décadas, estos fármacos han revolucionado el manejo terapéutico de los pacientes con EII, pues han permitido alcanzar remisión clínica y endoscópica en aquellos en los que esto no era posible con la terapia convencional, mejorando la calidad de vida de los pacientes y reduciendo el número de cirugías y hospitalizaciones^{20,87}.

Los anti-TNF α están diseñados para bloquear el TNF- α , aunque el mecanismo molecular exacto a través del que ejerce su efecto final no está aún totalmente dilucidado⁷¹. La señalización del TNF- α es muy compleja y los principales mecanismos implicados parecen ser el bloqueo del TNF- α circulante, el bloqueo de la unión del TNF- α a su receptor y la señalización inversa.

Como recalcamos anteriormente, tiene dos formas de presentación, una forma precursora de membrana (mTNF) y otra forma soluble (sTNF)⁷⁴. Datos recientes sugieren que la neutralización de mTNF es crucial para el efecto del fármaco, ya que algunos modelos animales demuestra que la neutralización aislada de sTNF no es suficiente⁷⁰. La unión del anti-TNF- α al mTNF desencadena procesos de apoptosis y citotoxicidad celular dependiente de complemento y anticuerpos que permiten la destrucción de esas células “marcadas” a través de las células NK o de la formación de complejos de ataque a la membrana. Certolizumab no dispone de *fracción Fc* por lo que no es capaz de inducir esta muerte celular dependiente de anticuerpo y Etanercept (otro anti-TNF α que no ha demostrado eficacia en el tratamiento de la EII) bloquea preferentemente sTNF y tampoco produce apoptosis, lo que, según algunos autores, podría explicar su eficacia limitada en la EII. Otros mecanismos de acción propuestos son la restauración de la barrera epitelial, la inhibición de la migración de células inflamatorias y de angiogénesis y la inducción de macrófagos y linfocitos T reguladores⁷⁰.

Las indicaciones, dosis y vías de administración varían en función del fármaco (Tabla 6). No obstante, como generalidad, se puede decir que están indicados en el tratamiento de la EII moderada-severa resistente al tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores; siendo, además, los fármacos de elección en la EC con patrón fistulizante, en la enfermedad perianal grave y en la EII con manifestaciones extraintestinales graves⁸⁸.

Tabla 6. Características de los agentes anti-TNFα				
	Estructura	Dosis	Vía de administración	Indicaciones
Infliximab (IFX)	Anticuerpo IgG1 75% humano y 25% murino	Inducción 5 mg/kg peso en las semanas 0-2-6 Mantenimiento 5 mg/kg peso cada 8 semanas	Intravenosa	Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa
Adalimumab (ADA)	Anticuerpo IgG1 100% humano	Inducción 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 Mantenimiento 40 mg cada 2 semanas	Subcutánea	Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa
Golimumab (GOL)	Anticuerpo IgG1 100% humano	Inducción 200 mg en la semana 0 y 100 mg en la semana 2 Mantenimiento 50 mg cada 4 semanas si < 80Kg o 100 mg cada 4 semanas si > 80Kg	Subcutánea	Colitis Ulcerosa

Adaptado de: Eder P, Linke K, Witowski J. Update on the mechanisms of action of anti-TNF- α antibodies and their clinical implications in inflammatory bowel disease. Pol Arch Med Wewn. 2016;126(10):772-80.

En los últimos años han aparecido los fármacos biosimilares que, aunque tienen la misma estructura de aminoácidos que el anticuerpo monoclonal original, no son idénticos a ellos, ya que presentan pequeñas variaciones en la glicosilación, fosforilación y en otras modificaciones postraslacionales. Para poder ser aprobados bajo las estrictas condiciones de

la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de otras agencias reguladoras, estas mínimas diferencias no deben afectar a la calidad, eficacia y seguridad del producto⁸⁹.

En el momento actual están aprobados por la EMA tres biosimilares de Infliximab (*Remsima*®, *Inflectra*®, *Flixabi*®) y tres biosimilares de Adalimumab (*Amgevita*®, *Cyltezo*®, *Imraldi*®), aunque se espera la aprobación de muchos otros en los próximos años⁹⁰.

Antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF debe descartarse la presencia de infección activa (incluyendo abscesos abdominales o perianales), tuberculosis latente e infección por virus de la hepatitis B. Los pacientes bajo tratamiento con anti-TNF deben evitar las vacunas de organismos vivos. Además, estos fármacos no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (NYHA clase III o IV) o enfermedades desmielinizantes⁹¹.

1.6.2.1.1 Infliximab

Infliximab, *Remicade*®, un anticuerpo monoclonal dirigido contra el TNF- α , fue el primer fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la EII. Su uso para la EC se autorizó en 1998 en Estados Unidos por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y en Europa en 1999 por la EMA. No fue, sin embargo, hasta 2006 cuando se aprobó su uso para la CU. Su autorización se basó en los estudios ACCENT I⁹² y II⁸⁸ y ACT 1 y 2⁹³, cuyos resultados se recogen en la tabla 7.

Tabla 7. Principales estudios en los que se basó la aprobación de IFX para su uso en la EC y la CU	
Estudio	Conclusiones y resultados
ACCENT I ⁹²	<p>Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que demostró que IFX cada 8 semanas como mantenimiento a dosis de 5 mg/kg (grupo II) o de 10 mg/kg (grupo III) asociaba una remisión clínica sostenida en pacientes con EC mayor frente a placebo (grupo I).</p> <p>La remisión se consiguió en el 28% de los pacientes del grupo II y el 38% del grupo III frente al 14% de remisión que se consiguió con placebo en la semana 54 de estudio.</p>

ACCENT II ⁸⁸	<p>Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que demostró la utilidad de IFX a corto y largo plazo en el tratamiento de las fístulas en pacientes con EC.</p> <p>El 36% de las pacientes del grupo II (mantenimiento con IFX) obtuvieron una respuesta completa (definida como la ausencia de fístulas) a la semana 54, en comparación con el 19% de las pacientes del grupo I (placebo).</p>
ACT 1 y 2 ⁹³	<p>Ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo, que demostraron la utilidad de IFX para la inducción y el mantenimiento de la remisión en enfermos con CU de actividad moderada o severa que eran refractarios o intolerantes al tratamiento convencional.</p> <p>Las tasas de remisión clínica a la semana 54 fueron del 16,5%, el 34,7% y el 32% para los grupos placebo, IFX 5 mg/kg e IFX 10 mg/kg, respectivamente, en ACT 1 (mantenimiento durante 46 semanas) y del 10,6%, el 33,9% y el 35,8% a la semana 30 para los pacientes en ACT2 (mantenimiento durante 22 semanas).</p>

Tras su aprobación, su uso se ha ido extendiendo de forma exponencial, siendo uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial. Múltiples estudios de práctica clínica avalan su eficacia a largo plazo⁹⁴, y en las distintas guías de tratamiento (ECCO y la guía GETECCU de la CU) se considera un fármaco de primera línea en la EII.

No obstante, con el paso de los años, hemos ido aprendiendo que su eficacia puede verse aumentada con el usos de inmunosupresores y que existe una alta tasa de no respuesta al tratamiento, ya sea en la fase de inducción o con el paso del tiempo. Ambos aspectos los comentamos a continuación.

1.6.2.2 Terapia combinada

La terapia combinada consiste en el uso de un fármaco biológico junto con un fármaco inmunosupresor. A día de hoy, está comprobada la eficacia de la terapia combinada con IFX. Sin embargo, no se disponen de datos que hablen de un claro beneficio del uso de la terapia combinada con otros fármacos anti-TNF α , ni con agentes anti-integrinas (Vedolizumab) o anti-IL12/23 (Ustekinumab)⁹⁵

La adición de un tratamiento inmunosupresor a IFX previene la formación de anticuerpos y mejora la farmacocinética de este fármaco⁹⁶, ya que la presencia de anticuerpos se asocia con mayor riesgo de reacciones infusionales y con pérdida de respuesta al tratamiento⁹⁶.

Tanto en pacientes con EC, como con CU, la terapia combinada (IFX y AZA) es más efectiva que IFX o AZA en monoterapia en la inducción de la remisión y durante el mantenimiento, la adición de tiopurinas es capaz de evitar la producción de anticuerpos y en ocasiones revertir una situación de pérdida de respuesta producida por la presencia de los mismos⁹⁶.

En relación con las dosis que se deben emplear para prevenir la inmunogenicidad, dos estudios recientes demuestran que incluso dosis más a las consideradas como necesarias son eficaces para mantener la remisión a medio plazo, con concentraciones de anti-TNF α más elevadas y menor tasa de desarrollo de anticuerpos que los pacientes sin tratamiento con tiopurinas^{97,98}.

Por tanto, cuando se utilizan de forma conjunta con biológicos e interpretando los resultados con cautela por el escaso tiempo de seguimiento, se podría plantear en casos seleccionados la utilización de dosis más bajas de AZA. El hecho de disponer de métodos de monitorización (niveles de fármaco y calprotectina fecal) que nos permiten detectar un descenso de niveles de fármaco o una pérdida de respuesta, nos puede dar seguridad en caso de optar por esta estrategia.

1.6.2.3 Pérdida de respuesta a la terapia anti-TNF α

Actualmente, un importante porcentaje de pacientes con EII están en tratamiento con fármacos anti-TNF α ⁹⁹. Éstos, como ya se ha mencionado, han demostrado ser altamente eficaces en el control de la enfermedad. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento de la forma esperada: entre un 10-40% de los pacientes no responden al fármaco tras la pauta de inducción (no respondedores primarios o fallo primario a

anti-TNF α) y un 30-40% adicional perderá respuesta durante el tratamiento de mantenimiento (no respondedores secundarios o fallo secundario), especialmente durante el primer año¹⁰⁰.

Aunque aún no se conocen con exactitud los mecanismos que intervienen en el fallo primario y secundario, se pueden agrupar en tres grandes grupos. Algunos pacientes presentan un fallo farmacodinámico, cuando la vía principal de inflamación no es dependiente del TNF α . Otros no consiguen alcanzar niveles plasmáticos suficientes del fármaco para que ejerza su efecto en los órganos diana, lo que constituye un fallo farmacocinético. El fallo farmacocinético puede ser secundario a mecanismos inmunomediados como la formación de anticuerpos antifármacos (lo que constituye un fallo inmunogénico) o por mecanismos no inmunomediados que aumentan el aclaramiento del fármaco por otras vías, como por ejemplo, sucede en pacientes con elevada carga inflamatoria¹⁰⁰ (Tabla 8).

1.6.2.3.1 Fallo primario

Se denomina fallo primario a la falta de mejoría clínica tras la terapia de inducción. En general, se acepta que no se debe hablar de fallo primario hasta que no hayan pasado 14 semanas desde la infusión de IFX o 12 semanas en el caso de ADA¹⁰¹.

Existen diversos factores que se relacionan con el fallo primario. En la CU, el fallo primario se ha observado en pacientes añosos, con anticuerpos pANCA positivos y exposición previa a otros anti-TNF α ; mientras que en la EC, son factores de riesgo para el fallo primario el tabaquismo, la afectación del íleon, el tiempo de evolución de la enfermedad (>2 años), el fenotipo de la enfermedad (EC fistulizante o EC fibroestenótica), niveles altos de PCR y ciertas mutaciones genéticas o polimorfismos en los genes relacionados con la apoptosis, como FAS-L o caspasa 9^{19,102,103}.

1.6.2.3.2 Fallo secundario

Aunque no existe un claro consenso, se puede definir el fallo secundario como la reaparición de síntomas y/o signos durante la fase de mantenimiento del tratamiento, habiendo existido previamente respuesta al tratamiento en la fase de inducción. Otras formas

posibles de definirlo incluyen el aumento de puntuación en los índices clínicos de actividad (Harvey-Bradshaw para EC y parcial de Mayo para CU), la necesidad de intensificación del tratamiento o la retirada del fármaco después de un tiempo de uso.

El tiempo en el que es esperable que se produzca el fallo secundario es diferente para cada fármaco. Así, por ejemplo, se espera que alrededor del 40% de los pacientes tratados con IFX pierdan la respuesta en algún momento de su evolución, siendo el riesgo de pérdida de respuesta del 13% por paciente/año de tratamiento. En el caso de ADA, el riesgo de pérdida de respuesta es de hasta un 20,3% por paciente/año de tratamiento¹⁰¹.

El principal mecanismo por el que se produce el fallo secundario es la inmunogenicidad. Tanto Infliximab como Adalimumab han demostrado ser capaces de inducir la formación de anticuerpos dirigidos contra los medicamentos (ADA o anticuerpos anti-drogas). El mecanismo de acción de los ADAs aún no está claro; es posible que actúen neutralizando a los fármacos directamente, impidiéndoles su unión al TNF- α . Sin embargo, en la actualidad, se piensa que el mecanismo de acción más probable de los ADAs sea farmacocinético. Así, actuarían formando inmunocomplejos fármaco-ADA que se eliminarían a través del sistema reticuloendotelial, provocando una aceleración del aclaramiento del fármaco en sangre y disminuyendo, por tanto, la concentración plasmática del fármaco y, por consiguiente, su eficacia clínica¹⁰². El fallo secundario también se relaciona con factores individuales que alteran la farmacocinética y la biodisponibilidad del fármaco¹⁹ (Tabla 8).

1.6.2.4 Monitorización de los niveles séricos de agentes anti-TNF α

La principal justificación para determinar niveles de fármaco es debido a que estos niveles se correlacionan con resultados. Numerosos estudios en EII revelan una relación entre la exposición al fármaco y la respuesta, de forma que existe una correlación positiva entre altos niveles plasmáticos de fármaco y resultados terapéuticos favorables, mientras que concentraciones bajas de anti-TNF y la presencia de ADAs se relacionan con peores resultados clínicos¹⁰⁴. Además, se sabe que la concentración de los agentes anti-TNF no sólo depende de la presencia de ADAs, sino que también se puede ver modificada por otros

factores que actúan alterando la farmacocinética del fármaco, como la masa corporal, el sexo o la concentración de albúmina (Tabla 8)¹⁰⁵.

Tabla 8. Factores que modifican la farmacocinética de los agentes anti-TNFα	
Presencia de ADAs	Mayor aclaramiento
Peso	Un mayor IMC podría comportar un mayor aclaramiento
Albúmina	A menor concentración de albúmina, mayor aclaramiento
Sexo	El sexo masculino se relaciona con mayor aclaramiento
Uso concomitante de IMM	La terapia combinada se asocia a menor aclaramiento
Niveles basales de PCR	Mayor nivel basal de PCR, mayor aclaramiento
Niveles basales de anti-TNFα	Mayor nivel basal de anti-TNF α , menor aclaramiento

Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; IMM, inmunomoduladores; PCR, proteína C reactiva.

Adaptado de: Spencer EA, Dubinsky MC. Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: History and Future Directions. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(6):1309-26.

Si comparamos pacientes con respuesta mantenida frente a aquellos que pierden respuesta se observa que los primeros tienen unas concentraciones de fármaco en sangre significativamente superiores respecto a los segundos¹⁰⁶. Similares resultados a los de respuesta clínica se han observado en tasas de curación mucosa. Los pacientes que alcanzan curación mucosa a lo largo del seguimiento tienen niveles de fármaco superiores respecto a aquellos que no alcanzan este objetivo¹⁰⁷. Por tanto, una buena manera de optimizar el tratamiento con fármacos biológicos y de prevenir la pérdida de respuesta es la monitorización de los niveles séricos de dichos fármacos¹⁰⁸.

Aunque su utilidad en la práctica clínica aún está siendo evaluada, parece ser que en los escenarios donde ésta es más beneficiosa son: medición de niveles postinducción, tras pérdida de respuesta al fármaco (fallo secundario) y en fase de mantenimiento para optimizar el tratamiento.

- La monitorización durante la fase postinducción es útil para identificar a los no respondedores primarios. Hasta el 30% de los pacientes tratados con anti-TNF pueden presentar fallo primario. Por tanto, una optimización precoz del tratamiento

puede prevenir algunos casos de no respuesta primaria relacionada con fallo farmacocinético (concentraciones bajas de fármaco) y conducir a mejores resultados a corto y largo plazo^{109,110}.

- Pérdida de respuesta secundaria: probablemente sea el escenario más frecuente en el que se realiza monitorización con niveles. Como hemos remarcado anteriormente las tasas de pérdida de respuesta secundaria giran en torno al 13% paciente-año para IFX, y 20% paciente-año para Adalimumab¹⁰¹. La evaluación conjunta de niveles de fármaco y ausencia/presencia de ADAs permite seleccionar la opción de tratamiento más adecuada en cada momento. Así, por ejemplo, en caso de no respuesta clínica y presencia de ADAs a títulos bajos se podría optar por una intensificación del tratamiento si los niveles de fármaco son insuficientes o por la adición de un fármaco inmunomodulador, para intentar neutralizar dichos anticuerpos. O bien, en caso de presencia de ADAs a títulos altos deberíamos cambiar a otro anti-TNF ahorrándonos la intensificación^{101,111}.
- En fase de mantenimiento: la monitorización proactiva durante esta fase, es decir, estando el paciente en remisión, podría ser útil para adaptar la dosis del fármaco de forma individualizada. Varios estudios han evaluado el beneficio de mantener una actitud proactiva frente a una estrategia reactiva¹¹², de los cuales el mayor trascendencia es el estudio TAXIT, que fijó el rango terapéutico de IFX entre 3-7 $\mu\text{g/ml}$ ¹⁰⁴.

Aunque la AGA recomienda unos niveles de IFX $\geq 5 \mu\text{g/ml}$ y de ADA $\geq 7.5 \mu\text{g/ml}$ durante el tratamiento de mantenimiento, éstos van a variar en función del objetivo terapéutico y de la fase del tratamiento. De forma que durante la fase de inducción necesitaremos niveles más altos para conseguir mejores resultados a corto plazo. Por otro lado, a objetivos más ambiciosos, por ejemplo, curación mucosa, tendremos que buscar umbrales más altos. Un escenario especial es la enfermedad perianal donde los niveles de fármaco necesarios para alcanzar la remisión son aún mayores¹¹³.

A modo resumen, recogemos en la siguiente tabla 9, los resultados obtenidos del trabajo de Papamichael et al¹⁴, donde se muestra el nivel de IFX necesario en fase mantenimiento según el objetivo terapéutico propuesto por los diferentes autores. En ella se refleja la variabilidad existente en este tema, aunque queda patente que a objetivos más ambiciosos mayor nivel de fármaco es requerido.

Tabla 9. Niveles de IFX en fase de mantenimiento asociados con resultados terapéuticos objetivos en EII¹¹⁴.

Tipo de enfermedad	Punto de corte IFX (µg/ml)	Objetivo terapéutico	Test	Referencias
EC	>2,8	PCR Normal (≤5 mg/l)	HMSA	Vande Casteele et al. ¹¹⁵
EC	≥2,2	PCR Normal (≤5 mg/l)	HMSA/ELISA	Papamichael et al. ¹¹⁶
EC	≥9,7	Remisión endoscópica	HMSA/ELISA	Papamichael et al. ¹¹⁶
EC	≥9,8	Remisión histológica	HMSA/ELISA	Papamichael et al. ¹¹⁶
EC	>0,6	PCR normal (≤0,3 mg/l)	ELISA	Imaeda et al. ¹¹⁷
EC	>1,1	CPF normal (<300 µg/g)	ELISA	Imaeda et al. ¹¹⁷
EC	>4	Curación mucosa	ELISA	Imaeda et al. ¹¹⁷
EC	>2,7	Curación mucosa	ELISA	Morita et al. ¹¹⁸
EC	>3,4	PCR Normal (≤5 mg/l)	ELISA	Ward et al. ¹¹⁹
EC	>5,7	CPF normal (<59 µg/g)	ELISA	Ward et al. ¹¹⁹
EC	>10,1	Curación de fístula	HMSA	Yarur et al. ¹²⁰
EC	>10,1	Curación mucosa	HMSA	Yarur et al. ¹²⁰
CU	>3	CPF normal (<250 mg/g)	ELISA	Magro et al. ¹²¹
CU	>3	Curación mucosa	ELISA	Magro et al. ¹²¹
CU	≥7,5	Remisión endoscópica	HMSA/ELISA	Papamichael et al. ¹²²
CU	≥10,5	Remisión histológica	HMSA/ELISA	Papamichael et al. ¹²²
EC/CU	>6,8	PCR Normal (≤5 mg/l)	ELISA	Ungar et al. ¹²³
EC/CU	>5	Curación mucosa	ELISA	Ungar et al. ¹²³
EC/CU	>7,3	CPF normal (<250 mg/g)	ELISA	Huang et al. ¹²⁴
EC/CU	>8,3	Curación mucosa	HMSA	Yarur et al. ¹²⁵
EC/CU	<4,6	Hospitalización relacionada con EII	HMSA	Yarur et al. ¹²⁵
EC/CU	<6,3	Reacción infusional grave	HMSA/ELISA	Papamichael et al. ¹¹²
EC/CU	>5,4	Remisión endoscópica	ELISA	van Hove et al. ¹²⁶

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; **HMSA:** homogeneous mobility shift assay; **PCR:** Proteína C Reactiva; **CPF:** Calprotectina fecal. *Adaptado de:* Papamichael K, Lin S, Moore M, Papaioannou G, Sattler L, Cheifetz AS. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019.

Métodos de medición

Las técnicas para la medición de los niveles de anti-TNF y ADAs son muy variadas, entre las que se encuentran el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), el radioinmunoanálisis, el ensayo por movilidad variable, el ensayo mediante gen reportero y el enzimoimmunoanálisis, este último empleado para la detección de ADAs. La más utilizada en los estudios por su simplicidad es ELISA en fase sólida (la empleada en nuestro estudio), una técnica que es sensible y barata; sin embargo, existe riesgo de falsos positivos por la interacción con inmunoglobulinas distintas de IFX y de falsos negativos al no detectar anticuerpos en presencia de fármaco ni la presencia de IgG4¹²⁷.

El radioinmunoanálisis se emplea fundamentalmente en fase líquida, siendo más sensible que ELISA. Además, no interacciona con otras inmunoglobulinas y permite detectar IgG4, pero es una técnica más compleja por la utilización de radioisótopos¹²⁸.

El ensayo por movilidad variable se ha validado de forma más reciente para la medición tanto de los niveles de fármaco como de los ADAs. Tiene una alta sensibilidad y especificidad, es capaz de detectar todos los subtipos de inmunoglobulinas y permite identificar anticuerpos en presencia de fármaco¹²⁹.

Existe una gran variabilidad en cuanto al empleo de las técnicas por los diferentes grupos. En diversos estudios se han comparado las distintas técnicas, con una buena correlación entre ellas en cuanto a la medición de la concentración de IFX y ADAs, con resultados clínicos similares¹³⁰. Sin embargo, se ha observado que las concentraciones de IFX y niveles de ADAs muestran diferencias y que se debería emplear la misma técnica en el mismo paciente¹³¹.

En la siguiente figura 8 mostramos los diferentes ensayos para medir niveles de fármaco con las ventajas e inconvenientes de cada uno.

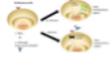
Ensayo	Tipo	Ac. marcado (biotina/ peroxidasa)	Pros	Contras
Enzima Inmuno Ensayo en fase sólida (ELISA)	Captura 	Ac. Anti-idiotipo del fármaco	- Sensible - Específica - Fácil de realizar	- Más cara que otros ELISA
	Sandwich 	Ac. Anti-idiotipo del fármaco	- Específica - Sensible	- Más cara
	Directo (Ag en la placa) 	Ac. Anti-idiotipo del fármaco	- Específica	- Menor sensibilidad
	Directo (Ag en la placa) 	Ac. Anti-IgG	- Barato	- Menor sensibilidad - NO específico
Radioinmunoanálisis (RIA)	 -TNF 125I	Ac. Anti-Fcγ humana	- Sensible - Específico	- Requiere instalación radioactiva - Dificultad técnica
Cromatografía líquida de alta presión (HMSA) 	Columna	Fluorescencia	- Sensible - Específica	- Complejidad técnica - Poca velocidad de análisis
Bioensayo (Reporter Gen Assay RGA) - Biomonitor (Dr. Bendtzen) - Promega Corp.	Células modificadas genéticamente (Glo-response cells)	Luminiscencia 	- Específicos - Muy sensibles	- Dificultad técnica - Poca reproducibilidad - Requiere luminómetro
Inmunocromatografía rápida - Rapid Lateral Flow (LF) (Leuven) - Quantum Blue (Bühlmann) 	Lateral Flow Strip, con TNFα conjugado con oro coloidal	AcMo específico anti-lfx	- Rápido y de fácil uso (consulta) - Adecuada especificidad	- Requiere lector específico

Figura 8. Ensayos para medir niveles de fármaco.

Adaptado de: Rosas J, Martín-López M, Otón T, et al. *Reumatología Clínica*. 2020;16(5, Part 2), 378–385.

2. Justificación

El uso de la terapia biológica es una estrategia terapéutica cada vez más extendida en la práctica clínica para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), debido a la evidencia acumulada que existe sobre su eficacia. Se estima que un porcentaje alto de pacientes con EII precisan de fármacos anti-TNF α para alcanzar la remisión de la enfermedad. Sin embargo, un importante porcentaje de los mismos, pierden la respuesta a la terapia biológica durante la fase de mantenimiento. En el caso de Infliximab (IFX), uno de los agentes anti-TNF α más usados en nuestro medio, se espera que la pérdida de respuesta se produzca hasta en un 40% de los pacientes. La principal causa por la que esto ocurre es porque no se logran alcanzar niveles séricos de IFX adecuados, ya sea por factores inmunógenos y/o farmacocinéticos. Por tanto, conocer los niveles séricos de IFX durante la fase de mantenimiento, que se asocian a remisión clínica, podría ser una herramienta útil en la práctica clínica a la hora de predecir respuesta clínica y, en base a ello, tomar decisiones respecto al tratamiento.

No obstante, existen numerosos estudios que nos aportan resultados no homogéneos, lo que ofrece dudas sobre qué niveles considerar como necesarios para alcanzar remisión clínica. En nuestro centro, aproximadamente, un 30% de nuestros pacientes está en tratamiento biológico y, hasta la realización de este estudio, no disponíamos de datos de nuestra práctica clínica en este sentido. Así, con esta tesis doctoral, pretendemos determinar qué niveles de IFX, durante la fase de mantenimiento, son necesarios para ayudarnos a predecir remisión clínica en nuestros pacientes con EII.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. Hipótesis y objetivos

3.1 Hipótesis

3.1.1 Hipótesis nula: La medición de niveles de Infliximab no es un parámetro objetivo como predictor de remisión clínica en pacientes con EII.

3.1.2 Hipótesis alternativa: La medición de niveles de Infliximab es un parámetro objetivo como predictor de remisión clínica en pacientes con EII.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo principal:

Determinar los puntos de cortes de niveles de Infliximab entre los que se espera remisión clínica en pacientes con EC y CU.

3.2.2 Objetivos secundarios:

- Identificar los hipotéticos factores relacionados con la remisión clínica diferenciando EC y CU.
- Valorar la utilidad de la monitorización de los niveles de IFX en la práctica clínica habitual analizando la actitud terapéutica tomada en base a dichos niveles diferenciando EC y CU.
- Determinar las características de la enfermedad, remisión clínica, niveles de IFX y actitud terapéutica tomada en los paciente que desarrollan ADAs.
- Determinar los costes según la actitud terapéutica basada en niveles IFX o la actitud terapéutica basada en la clínica (empírica).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. Material y Métodos

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, unicéntrico, realizado con pacientes pertenecientes al área del Hospital Universitario Virgen de Macarena, diagnosticados de EC y CU, en tratamiento de mantenimiento con Infliximab (IFX), en quienes se ha realizado la medición de niveles séricos de IFX.

4.2 Ámbito de estudio

Población de referencia del área hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

4.3 Periodo de estudio

El estudio fue realizado en el periodo comprendido entre Enero de 2017 hasta Julio de 2018.

4.4 Población y muestra

Pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa en tratamiento de mantenimiento con IFX.

4.4.1 *Criterios de inclusión*

- Mayores de 14 años.
- Pacientes en tratamiento con IFX en fase de mantenimiento que tengan como mínimo dos valores de niveles durante el estudio.

- En caso de estar siendo tratados de forma concomitante con inmunomoduladores (AZA/metrotexato), el tratamiento con éstos debe ser más de 3 meses con dosis estable.
- Deben aceptar participar en el estudio clínico, habiendo firmado previamente el consentimiento informado (anexo 3).

4.4.2 Criterios de exclusión

Cualquier paciente que no cumpla los criterios de inclusión previamente descritos y/o que rechace participar en el estudio.

4.4.3 Tamaño muestral

Se han incluido todos los pacientes en tratamiento de mantenimiento con IFX a los que se les ha realizado la medición de niveles que cumplan los criterios inclusión/exclusión obteniendo una n al principio del estudio de 162 pacientes.

4.4.4 Toma de muestra y cuantificación

Los niveles de IFX y niveles de anticuerpos (ADAs) se midieron en todos los pacientes antes de cada nueva infusión del fármaco (niveles valle) al menos dos veces y después de 6 meses de tratamiento. Todas las pruebas se realizaron utilizando un ensayo inmunoenzimático (ELISA) con los kits Progenika (PROMONITOR®). Se midieron en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen Macarena por personal entrenado.

Se intentó recoger hasta 3 mediciones en cada paciente que llevaba en tratamiento de mantenimiento al menos 6 meses. La primera realizada en el momento 1 (Nivel 1d), la segunda realizada a los 4-5 meses de la primera (Nivel 2d) y la tercera a los 4-5 meses de la segunda y 9-10 meses de la primera (Nivel 3d). No se consiguió realizar las 3 determinaciones para todos los pacientes.



Figura 9. Kit PROMONITOR®.

Disponible en: http://img.medicaexpo.es/images_me/photo-g/68633-9737624.jpg

4.5 Fuente de información

Toda la información de este estudio se ha obtenido a partir de datos de historias clínicas digitalizadas de DIRAYA del SSPA.

4.6 Aspectos éticos

El estudio clínico se realizó de acuerdo con los principios que emanan de la Declaración de Helsinki y de la Asamblea Médica Mundial actualizada en 2013, y según la normativa legal vigente (Real Decreto 1090/2015), la normativa Europea (UE) 206/679 del Parlamento Europeo y del Consejo del 27 Abril del 2016.

Para ello, y como se ha indicado, se redactó y solicitó el consentimiento informado por escrito con el objetivo de proteger el honor, anonimato, confidencialidad e intimidad del paciente, siguiendo lo recogido en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de datos de carácter personal (anexo 3).

El proyecto de investigación en el que se enmarca este trabajo fue aprobado por el comité coordinador de ética en la investigación Biomédica de Andalucía de los hospitales

universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío, siendo presentado en diciembre de 2016, con resolución positiva el 15/01/2017 (anexo 4).

4.7 Variables del estudio

Se detallan a continuación las variables recogidas en nuestra base de datos. Se incluye en las siguientes tablas con descripción conceptual y operacional de las mismas. En la Tabla 10 se incluyen las variables sociodemográficas de los pacientes.

Tabla 10. Variables sociodemográficas		
Variables	Descripción conceptual	Descripción operacional
Sexo	Sexo fenotípico del paciente.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 1= Hombre 2= Mujer
Edad	Número de años desde el nacimiento del paciente hasta la fecha final del estudio.	Variable cuantitativa continua expresada en años.
Edad al diagnóstico	Número de años desde el nacimiento del paciente hasta la fecha del diagnóstico de la enfermedad.	Variable cuantitativa continua expresada en años.

En la tabla 11 recogemos el tipo de enfermedad inflamatoria (EC/CU) y las características de la enfermedad basándonos en la clasificación de Montreal.

Tabla 11. Tipo de enfermedad y características de la misma según Montreal.

Variables	Descripción conceptual	Descripción operacional
Enfermedad	Tipo de enfermedad inflamatoria intestinal.	Variable cualitativa nominal dicotómica 1= Enfermedad de Crohn (EC) 2= Colitis Ulcerosa (CU)
Localización EC	Localización y extensión de la actividad inflamatoria intestinal objetivada por pruebas de imagen y/o pruebas endoscópicas.	Variable cualitativa nominal 1= L1 Ileal 2= L2 Colónica 3= L3 Ileocolónica 4= L4 Tracto superior
Extensión CU	Extensión máxima de la actividad inflamatoria intestinal objetivada por colonoscopia.	Variable cualitativa nominal 1= E1 Proctitis/proctosigmoiditis 2= E2 Colitis izquierda 3= E3 Colitis extensa/pancolitis
Comportamiento EC (Behaviour)	Patrón o conducta evolutiva en cualquier momento durante el curso de la enfermedad objetivada por pruebas de imagen y pruebas endoscópicas.	Variable cualitativa nominal 1= B1 Patrón inflamatorio 2= B2 Patrón estenosante 3= B3 Patrón fistulizante 4= p Afectación perianal (añadir a cualquier patrón)
Severidad CU (Severity)	La severidad de la enfermedad en función del número de deposiciones diarias (con/sin sangre) y de los signos de afectación sistémica (frecuencia cardíaca, temperatura, hemoglobina y VSG).	Variable cualitativa ordinal 0= S0 Inactividad (remisión clínica). 1= S1 Actividad leve 2= S2 Actividad moderada 3= S3 Actividad severa
Afectación perianal EC	La aparición de fístulas perianales y abscesos en cualquier momento de la evolución de la EC se considera como factor modificador de la enfermedad y se expresa añadiendo una "p" a la conducta evolutiva.	Variable cualitativa nominal dicotómica 1= SI 2= NO

En la siguiente tabla 12 se incluyen las variables en relación con el tratamiento realizado y los niveles de IFX:

Tabla 12. Tiempo tratamiento IFX, dosis IFX, niveles IFX y uso de inmunomoduladores		
Variables	Descripción conceptual	Descripción operacional
Tiempo tratamiento IFX	Periodo de tiempo en tratamiento con IFX desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la finalización del estudio.	Variable cuantitativa continua expresada en meses.
Dosis de IFX	Dosis de IFX con la que estaba el paciente en el momento del estudio, considerando: Dosis estándar (5mg/Kg cada 8 semanas), intensificada (7.5-10mg/Kg cada 8 semanas o 5mg/Kg cada 4 semanas) o desintensificada (5mg/Kg cada 10 semanas).	Variable cuantitativa continua: 1= Dosis estándar 2= Dosis intensificada 3= Dosis desintensificada
Niveles de IFX	Niveles de IFX medidos al menos dos veces justo antes de la siguiente infusión (niveles valle) y después de 6 meses de tratamiento de mantenimiento, considerando: niveles en rango terapéutico entre 3-7 µg/ml. Niveles en rango infraterapéuticos (< 3 µg/ml). Niveles en rango supraterapéuticos (>7 µg/ml). Según los puntos de corte del estudio TAXIT.	Variable cuantitativa continua: 0= Niveles en rango terapéutico 1= Niveles en rango infraterapéuticos 2= Niveles en rango supraterapéuticos
Inmunomoduladores	Uso de terapia combinada con IFX + inmunomodulador (AZA o Metrotexato) o monoterapia con IFX (no uso de inmunomoduladores).	Variable cualitativa nominal: 0= No inmunomoduladores 1= AZA 2= Metrotexato

En la tabla 13 objetivamos las variables en relación a la remisión clínica, recidiva de la enfermedad, respuesta al tratamiento y seguridad del fármaco.

Tabla 13. Remisión clínica, recidiva, fallo terapéutico 1º y 2º y efectos adversos		
Variables	Descripción conceptual	Descripción operacional
Remisión clínica	Definida por una puntuación ≤ 4 en el índice de Harvey-Brashaw para la EC y por una puntuación ≤ 2 en el índice Parcial de Mayo para CU (anexos 1-2)	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0= SI (Remisión clínica) 1= NO (No remisión clínica)
Recidiva de la enfermedad	Definida como un incremento de la actividad de la enfermedad, evaluada por lo datos clínicos, o bien hallazgos de laboratorio, radiológicos o endoscópicos, que motivan un cambio de tratamiento.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0= NO (No recidiva) 1= SI (Recidiva)
Fallo terapéutico primario	Se define como la falta de respuesta clínica tras una dosis de IFX como tratamiento de inducción. Para poder hablar de fallo primario, deben haber pasado al menos 14 semanas desde la primaria infusión de IFX.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0= NO 1= SI
Fallo terapéutico secundario	Se define como la pérdida de respuesta clínica en un paciente que previamente había respondido a IFX, durante el tratamiento de mantenimiento.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0= NO 1= SI
Efectos adversos	Se recogen solo los efectos adversos que precisaron la retirada del fármaco.	Variable cualitativa nominal dicotómica: 0= NO 1= SI

4.8 Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos se ha realizado haciendo uso del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 26.

4.8.1 Análisis descriptivo:

Para el análisis de las variables cuantitativas (edad al diagnóstico, edad durante el estudio, años de evolución de la enfermedad, tiempo de tratamiento con IFX, niveles de IFX), se han calculado medidas de centralización y de dispersión. En aquellas variables cuya distribución era simétrica se ha calculado la media (\bar{X}) y la desviación típica (DE), mientras que en aquellas que eran asimétricas se calculó la mediana (Me) y el recorrido intercuartílico (P_{25} y P_{75}).

Por su parte, para el análisis de las variables cualitativas categóricas (sexo, tipo de enfermedad, comportamiento/gravedad, localización/extensión, enfermedad perianal, tipo de dosis de IFX, uso de inmunomoduladores, remisión inicial, remisión final), se han realizado tablas de distribución de frecuencia (n) y porcentajes (%).

Estas medidas se han determinado globalmente y para grupos de casos. Se obtuvieron estimadores puntuales e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para promedios y porcentajes. La descripción de la muestra se completó con distintas representaciones gráficas, según el tipo de información.

4.8.2 Análisis inferencial bivalente:

Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo, se han realizado tablas de contingencias y se ha aplicado el test Chi-cuadro de Pearson, Chi-cuadro con corrección de continuidad o el test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas) según criterios de aplicación. Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementan con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.

Para analizar la relación entre una variable cualitativa dicotómica y una cuantitativa se ha realizado la prueba de la t de Student tras comprobar los requisitos de independencia, aleatoriedad, normalidad e igualdad de varianza. En caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianza (Test de Levene) se realizó la prueba t de Student con la corrección de Welch. Si no se cumple el requisito de normalidad (prueba de Shapiro-Wilks) se realizó la

prueba U de Mann-Withney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se determinan intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifiquen dichas diferencias.

Para valorar la evolución de los niveles de IFX en los 3 momentos (basal, a los 4 meses y a los 8 meses) se utilizó el test de Friedman. En caso de que dicho test resulte significativo se efectuaron comparaciones múltiples para conocer en qué momento (basal, a los 4 meses u 8) se han producido las diferencias detectadas con la prueba.

4.8.3 Análisis de supervivencia

Se ha realizado un análisis de supervivencia univariado mediante curvas de Kaplan-Meier, en el que la variable resultado es el tiempo hasta que se produce la remisión y cómo variable independiente niveles IFX < 0 > 3 $\mu\text{g/ml}$, obteniendo la probabilidad de supervivencia, la mediana y los cuartiles ($P_{25}; P_{75}$). Para comparar la igualdad de las distribuciones del tiempo hasta la remisión de ambos grupos se ha realizado el test de Log-Rank.

La regresión de Cox o riesgo proporcional se ha utilizado para elaborar modelos del tiempo hasta la remisión incluyendo un conjunto de hipotéticas variables predictoras tanto categóricas como numéricas.

Para las variables seleccionados se han calculado hazard ratio e intervalos de confianza al 95% una vez validados los requisitos de aplicación.

El modelo final selecciona el mejor conjunto de variables predictoras del tiempo hasta la remisión de entre aquellas que en el análisis univariante resulten significativamente relacionadas con la dependiente a un nivel de significación inferior al 0,15.

4.8.4 Curvas ROC

Este procedimiento se ha utilizado para la clasificación de los individuos en los grupos de remisión sí o no en base al valor de los niveles de IFX. Se proporciona como estadístico, el área situada bajo la curva ROC (AUC), así como, una tabla con los puntos de

coordenadas de dicha curva (falsos positivos y la sensibilidad), pudiendo así deducirse un punto de corte para la clasificación de los pacientes: aquel valor de la variable de contraste tal que un pequeño aumento de la sensibilidad ocasionaba un incremento considerable de la proporción de falsos positivos.

En todos los contraste de hipótesis se ha considerado un nivel de significación de 0,05.

4.8.5 Análisis de conglomerados

Para conocer si es posible definir grupos en los que predecir remisión clínica o no, se realizó un análisis de conglomerados en dos fases, que nos permite clasificar grupos atendiendo tanto a criterios cualitativos (remisión clínica y cambios de dosis de IFX) como cuantitativos (nivel de IFX). El análisis de conglomerados utilizado se llama bietápico porque el algoritmo que utiliza el programa estadístico SPSS para obtener los resultados se ejecuta internamente en dos pasos. El primero de ellos consiste en la formación de pre-conglomerados de los casos originales y en el segundo paso se determina el número de conglomerados óptimo según el Criterio Bayesiano de Schwarz (BIC) o el Criterio de Información de Akaike (AIC).

Para realizar una predicción de la remisión (variable cualitativa), nos vamos a basar en los niveles del fármaco (variable cuantitativa) en las determinaciones 1 y 2 en la EC y en la determinación 1 en la CU. Utilizando estas variables, realizamos el análisis por cluster o conglomerados. Para conocer la calidad de los resultados, nos basamos en el trabajo de Kaufman y Rousseau (1990) sobre la interpretación de estructuras de clusteres, a partir de la medida de silueta de cohesión y separación (Silhouette measure of cohesion and separation).

Uno de los motivos principales para utilizar el análisis de conglomerados, es que al ser el nivel de IFX una variable cuantitativa, permite obtener unos rangos de valores según el IQR para clasificar al paciente en Remisión SI o NO, incluyendo una zona de incertidumbre donde los pacientes no pueden ser clasificados con alta fiabilidad.

Dada la naturaleza exploratoria del análisis por conglomerados (técnica descriptiva) sus resultados deben tomarse como orientativos, aportando los intervalos de la remisión clínica en algunas de las determinaciones estudiadas.

5. RESULTADOS

5. Resultados

5.1 Caracterización de la población a estudio

Se han estudiado un total de 162 pacientes con EII en tratamiento con IFX en fase de mantenimiento. El 64,8% (n=105) de los pacientes presentaban EC con una mediana de edad al diagnóstico de 26 (19;35) años, mientras que el 35,2% (n=57) presentaban CU con una mediana de edad al diagnóstico de 29 (25;38) años.

Las principales características de los pacientes, de la enfermedad (atendiendo a los criterios de Montreal), así como la posología, el tratamiento concomitante, los tiempos de seguimiento, de tratamiento con IFX y evolución de la enfermedad, se encuentran recogidas, divididas por enfermedad, en las tablas 14, 15, 16 y 17.

5.1.1 Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Crohn

El 57,1% [IC95%: (47,6;66,3)] de los pacientes con EC eran hombres, con una media de edad de 38 (13) años en el momento del estudio, y una media de edad al diagnóstico de 28 (12) años.

La principal localización de la enfermedad fue la ileocolónica 37,2% [IC95%: (26,5;51,1)] seguida de la colónica 35,2% [IC95%: (26,6;44,7)], siendo el patrón predominante el no fistulizante ni estenosante 53,3% [IC95%: (43,8;62,7)]. El 48,6% [IC95%: (39,2;58,1)] presentó enfermedad perianal.

En cuanto a la posología, el 61,9% [IC95%: (52,4;70,8)] de los pacientes estaban en tratamiento con dosis estándar de IFX (5 mg/kg de peso cada 8 semanas) y el 66,7% [IC95%: (57,3;75,1)] no precisaban de inmunosupresores de forma concomitante para el control de la enfermedad (Tabla 14).

Tabla 14. Caracterización de los pacientes con Enfermedad de Crohn (n=105)

VARIABLES		N (%)	IC %
Sexo	<i>Masculino</i>	60 (57,1)	47,6;66,3
	<i>Femenino</i>	45 (42,9)	33,7;52,4
Edad al diagnóstico	A1: <17 años	11 (10,5)	5,7;17,4
	A2: 17-40 años	80 (76,2)	67,4;83,6
	A3: >40 años	14 (13,3)	7,9;20,8
Localización	L1: Ileal	29 (27,6)	19,8;36,7
	L2: Colónica	37 (35,2)	26,6;44,7
	L3: Ileo-colónica	36 (34,3)	25,7;43,7
	L3-L4: Ileo-colónica + Afectación de otro punto de tubo digestivo	3 (2,9)	0,8;7,4
Comportamiento	B1: No fistulizante ni estenosante	56 (53,3)	43,8;62,7
	B2: Estenosante	23 (21,9)	14,8;30,5
	B3: Fistulizante	26 (24,8)	17,3;33,6
Enfermedad perianal (p)	<i>Sí</i>	51 (48,6)	39,2;58,1
	<i>No</i>	54 (51,4)	41,9;60,8
Dosis de IFX	<i>Estándar</i>	65 (61,9)	52,4;70,8
	<i>Intensificada</i>	33 (31,4)	23,1;40,7
	<i>Desintensificada</i>	7 (6,7)	3,8;12,6
Tratamiento inmunomodulador	<i>Azatioprina</i>	33 (31,4)	23,1;40,7
	<i>Metotrexate</i>	2 (1,9)	0,4;6,0
	<i>Sin tratamiento inmunomodulador</i>	70 (66,7)	57,3;75,1

La media de tiempo de seguimiento en nuestro estudio fue de 30 (10) meses, con una media de periodo de tratamiento con IFX de 71 (51) meses y una media de tiempo de evolución de la enfermedad de 12 (7) años. En la tabla 15 quedan recogidas las variables cuantitativas de los pacientes con EC (Edad al diagnóstico, edad al estudio, tiempo de seguimiento, de tratamiento con IFX y de evolución de la enfermedad).

Tabla 15. Análisis de la edad, tiempo de seguimiento y tiempo de IFX en pacientes con EC (n=105)				
VARIABLES	Min-Max	X (DE)	Me (P₂₅;P₇₅)	IC 95%
Edad al Diagnóstico (años)	11 – 61	38 (13)	26 (19;35)	35;41
Edad estudio (años)	15 – 68	28 (12)	37 (27;46)	24;30
Tiempo de seguimiento (meses)	4 – 39	30 (10)	32 (22;38)	30;38
Tiempo tratamiento con IFX (meses)	4 – 217	71 (51)	68 (22;112)	44;86
Tiempo evolución Crohn (años)	1 – 31	12 (7)	11 (7;15)	9;13

5.1.2 Caracterización de los pacientes con Colitis Ulcerosa

El 59,6% [IC95%: (46,7;71,6)] de los pacientes afectados por CU eran hombres con una media de edad de 40 (13) años en el momento del estudio y una media de edad al diagnóstico de 31 (13) años.

El patrón de extensión más observado en la población de estudio fue la colitis izquierda 36,8% [IC95%: (25,2;49,8)] y la proctitis 35,1% [IC95%: (23,7;48,0)]. En cuanto a la gravedad, las formas leve 35,1% [IC95%: (23,7;48,0)] y moderada 43,9% [IC95%: (31,5;56,8)] fueron las más comunes. Respecto a la posología, el 59,6% [IC95%: (46,7;71,6)] de los pacientes tomaron dosis estándar de IFX y el 68,4% [IC95%: (55,7;79,3)] del total no estaban en tratamiento concomitante con inmunomoduladores (Tabla 16).

Tabla 16. Caracterización de los pacientes con Colitis Ulcerosa (n=57)

VARIABLES		N (%)	IC %
Sexo	<i>Masculino</i>	34 (59,6)	46,7;71,6
	<i>Femenino</i>	23 (40,4)	28,4;53,3
Extensión	E1: Proctitis	20 (35,1)	23,7;48,0
	E2: Colitis izquierda	21 (36,8)	25,2;49,8
	E3: Pancolitis	16 (28,1)	17,7;40,6
Gravedad	S0: En remisión	2 (3,5)	0,7;10,8
	S1: Leve	20 (35,1)	23,7;48,0
	S2: Moderada	25 (43,9)	31,5;56,8
	S3: Grave	10 (17,5)	9,4;28,9
Dosis de IFX	<i>Estándar</i>	34 (59,6)	46,7;71,6
	<i>Intensificada</i>	18 (31,6)	20,7;44,3
	<i>Desintensificada</i>	5 (8,8)	3,4;18,2
Tratamiento inmunomodulador	<i>Azatioprina</i>	15 (28,1)	17,7;40,6
	<i>Metotrexate</i>	2 (3,5)	0,7;10,8
	<i>Sin tratamiento inmunomodulador</i>	39 (68,4)	55,7;79,3

La media de tiempo de seguimiento en nuestro estudio para los pacientes con CU fue de 28 (11) meses, con una media de periodo de tratamiento con IFX de 66 (51) meses y una media de tiempo de evolución de la enfermedad de 12 (8) años. En la tabla 17 quedan recogidas las variables cuantitativas de los pacientes con CU (Edad al diagnóstico, edad al estudio, tiempo de seguimiento, de tratamiento con IFX y de evolución de la enfermedad).

Tabla 17. Análisis de la edad, tiempo de seguimiento y tiempo de IFX en pacientes con CU (n=57)				
VARIABLES	Min-Max	X (DE)	Me (P₂₅;P₇₅)	IC 95%
Edad al Diagnóstico (años)	5 – 60	40 (13)	29 (25;38)	37;46
Edad estudio (años)	16 – 67	31 (13)	39 (32;48)	26;36
Tiempo de seguimiento (meses)	3 – 14	28 (11)	31 (21;38)	27;38
Tiempo tratamiento con IFX (meses)	3 – 218	66 (51)	61 (21;94)	32;85
Tiempo evolución Crohn (años)	1 – 30	12 (8)	10 (6;15)	9;15

5.2 Niveles de IFX según enfermedad

5.2.1 Niveles de IFX en la Enfermedad de Crohn

En los pacientes con EC, se realizaron 105 mediciones en la primera determinación, 89 en la segunda determinación y 57 en la tercera. Las medianas de niveles de IFX fueron de 2,8 (0,44;7,2) µg/ml, 4 (0,8;6,8) µg/ml y 4,8 (1;7) µg/ml para las determinaciones 1, 2 y 3 respectivamente.

A continuación, se adjunta una gráfica de cajas y bigotes (Figura 10) con la distribución de los niveles de IFX alcanzados en cada nivel durante el seguimiento en los 57 pacientes a los que se les realizó las tres determinaciones.

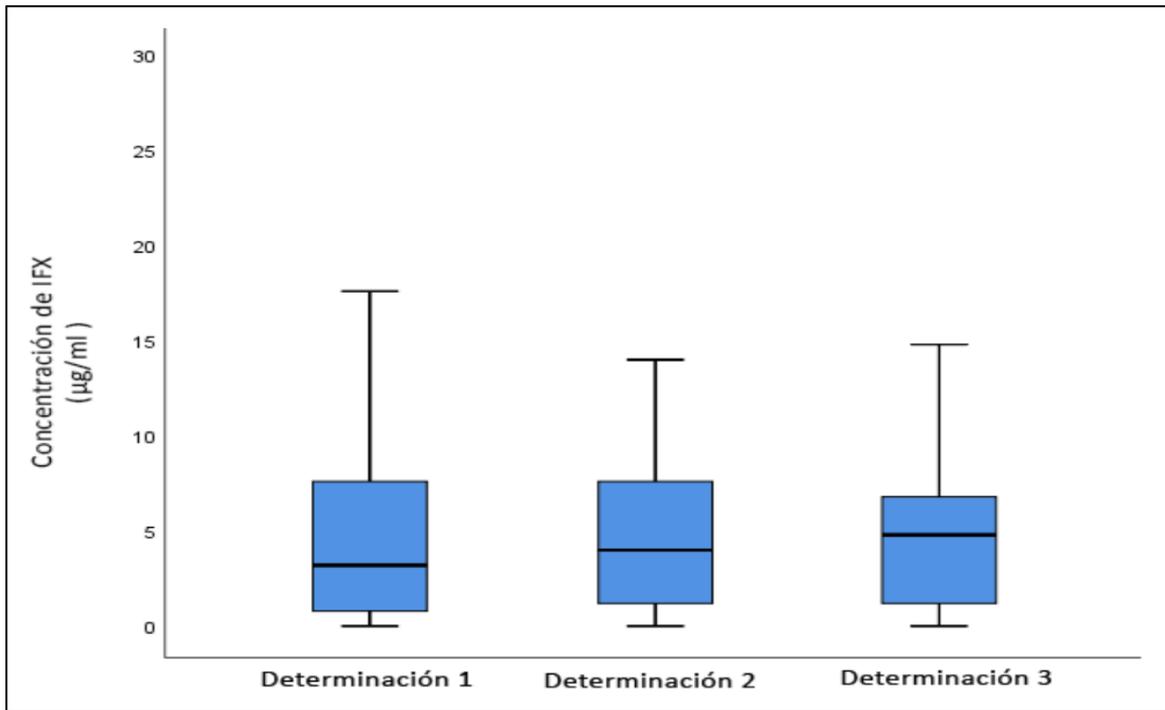
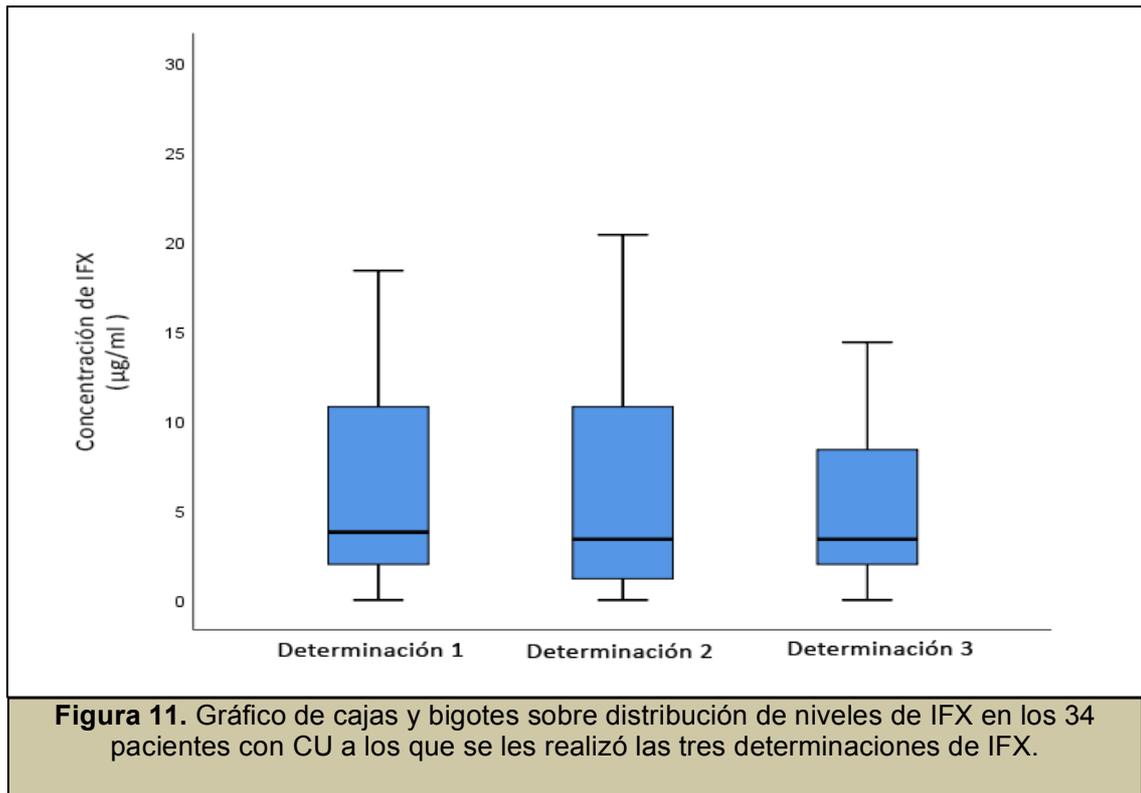


Figura 10. Gráfico de cajas y bigotes sobre distribución de niveles de IFX en los 57 pacientes con EC a los que se les realizó las tres determinaciones de IFX.

5.2.2 Niveles de IFX en la Colitis Ulcerosa

En el caso de la CU, en la primera determinación, se midieron los niveles de IFX a 57 pacientes con una mediana de 4 (2;11,2) µg/ml. En la segunda, se realizó la determinación a 49 pacientes con una mediana de niveles de 3,2 (1,2;10) µg/ml, mientras que en el nivel 3, ésta se les realizó a 34 pacientes, con una mediana de 3,4 (2;8,5) µg/ml.

La gráfica de cajas y bigotes (Figura 11) muestra la distribución de los niveles de IFX obtenidos en los 34 pacientes a los que se les realizó las tres determinaciones.



En la tabla 18, se resumen los niveles de IFX observados en la EC y en la CU en las tres determinaciones.

Tabla 18. Resumen de los resultados obtenidos en el análisis descriptivo de los niveles de IFX separados por enfermedad

	Primera determinación (µg/ml)	Segunda determinación (µg/ml)	Tercera determinación (µg/ml)
EC	2,8 (0,44;7,2) (n=105)	4 (0,8;6,8) (n=89)	4,8 (1;7) (n=57)
CU	4 (2;11,2) (n=57)	3,2 (1,2;10) (n=49)	3,4 (2;8,5) (n=34)

5.3 Remisión clínica según enfermedad

A continuación, atendiendo a la remisión clínica, se comparan las principales características de los pacientes, de la enfermedad (criterios de Montreal), así como la posología y el tratamiento concomitante, divididas por EC y CU. Lo detallamos en las tablas 19 y 21.

Lo mismo hacemos para las variables cuantitativas: edad al diagnóstico, edad al estudio, tiempo de seguimiento, de tratamiento con IFX y de evolución de la enfermedad. Queda detallado en las tablas 20 y 22 según remisión sí o no y divididas por enfermedad.

5.3.1 Remisión para los pacientes con Enfermedad de Crohn

Vemos que atendiendo a la remisión clínica, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables estudiadas, excepto en el comportamiento de la enfermedad. Así se observó que el 54,4% [(IC95%: 42,6;65,9) $p= 0,037$] de los pacientes en remisión clínica presentaban un patrón inflamatorio en comparación con el 14,7% [(IC95%: 7,8;24,5) $p= 0,037$] que presentaba un patrón estenosante o el 30,9% [(IC95%: 20,9;42,5) $p= 0,037$] que presentaba un patrón fistulizante.

No se observaron otras diferencias estadísticamente significativas en las variables estudiadas, pero hay que destacar algunas clínicamente relevantes como que el 44,4% [(IC95%: (26,7;57,9)] de los pacientes que no estaban en remisión clínica presentaban una afectación ileo-colónica y que el 64,7% [(IC95%: (52,9;75,3)] de los pacientes que presentaban remisión clínica estaban con dosis estándar de IFX. A continuación lo vemos detallado en la tabla 19.

Tabla 19. Caracterización de los pacientes con EC según remisión clínica

VARIABLES		REMISIÓN NO		REMISIÓN SI		p
		N (%)	IC	N (%)	IC	
Sexo	<i>Masculino</i>	24 (66,7)	50,5;80,3	35 (51,5)	39,7;63,1	0,137
	<i>Femenino</i>	12 (33,3)	19,7;49,5	33 (48,5)	36,9;60,3	
Edad al diagnóstico	A1: <17 años	2 (5,6)	1,2;16,6	9 (13,2)	6,8;22,8	0,209
	A2: 17-40 años	31 (86,1)	72,2;94,5	48 (70,6)	59,1;80,4	
	A3: >40 años	3 (8,3)	2,4;20,6	11 (16,2)	8,9;26,2	
Localización	L1: Ileal	9 (25,0)	13,2;40,7	20 (29,4)	19,6;40,9	-
	L2: Colónica	11 (30,6)	17,4;46,7	26 (38,2)	27,4;50,1	
	L3: Ileo-colónica	15 (41,7)	26,7;57,9	20 (29,4)	19,6;40,9	
	L3-L4: Ileo-colónica + Afectación alta	1 (2,8)	0,3;12,3	2 (2,9)	0,6;9,1	
Comportamiento	B1: Inflamatorio	19 (52,8)	36,8;68,3	37 (54,4)	42,6;65,9	0,037
	B2: Estenosante	12 (33,3)	19,7;49,5	10 (14,7)	7,8;24,5	
	B3: Fistulizante	5 (13,9)	5,5;27,8	21 (30,9)	20,9;42,5	
Enfermedad Perianal	<i>No</i>	17 (47,2)	31,7;63,2	37 (54,4)	42,6;65,9	0,623
	<i>Si</i>	19 (52,8)	36,8;68,3	31 (45,6)	34,1;57,4	
Dosis de IFX	<i>Estándar</i>	20 (55,6)	39,4;70,8	44 (64,7)	52,9;75,3	-
	<i>Intensificada</i>	14 (38,9)	24,3;55,2	19 (27,9)	18,4;39,4	
	<i>Desintensificada</i>	2 (5,6)	1,2;16,6	5 (7,4)	2,9;15,4	
Tratamiento IMM	<i>Azatioprina</i>	9 (25,0)	13,2;40,7	24 (35,3)	24,7;47,1	0,481
	<i>Metotrexate</i>	1 (2,8)	0,3;12,3	1 (1,5)	0,2;6,7	
	<i>Sin tratamiento IMM</i>	26 (72,2)	56,3;84,7	43 (63,2)	51,4;74,0	

En cuanto a las variables cuantitativas para EC, en la tabla 20 se reflejan las diferencias atendiendo a la remisión clínica. Se encontraron diferencias significativas en el tiempo de seguimiento [IC95: (38;39) en remisión SI vs. (27;31) en remisión NO; p=0,012].

Tabla 20. Análisis de las variables edad y tiempo para los paciente con EC según remisión clínica

VARIABLES	REMISIÓN SI (n=68)				REMISIÓN NO (n=36)				p
	Min-Max	X(DE)	Me(p ₂₅ ;p ₇₅)	IC95%	Min-Max	X(DE)	Me(p ₂₅ ;p ₇₅)	IC95%	
Edad al estudio	16-68	37 (14)	35 (27;49)	32;38	15-65	39 (12)	41 (33;45)	38;43	0,261
Edad al diagnóstico	11-61	28 (12)	26 (19;35)	23;30	11-57	30 (12)	29 (20;35)	24;34	0,345
Tiempo de seguimiento	6-39	31 (9)	38 (24;38)	38;39	4-38	26 (11)	29 (20;37)	27;31	0,012
Tiempo tratamiento IFX	6-191	75 (50)	77 (24;113)	50;93	4-217	61 (51)	47 (20;89)	30;78	0,122
Tiempo evolución EC	1-31	12 (7)	12 (7;15)	9;13	2-25	12 (7)	10 (7;16)	9;14	0,760

5.3.2 Remisión para los pacientes con Colitis Ulcerosa

Para los pacientes con CU no se observaron diferencias estadísticamente significativas para las variables estudiadas.

Al igual que ocurría con los pacientes con EC, nos pareció destacable y clínicamente relevante que en el grupo con remisión clínica el 64,3% [IC95%: (49,2;77,4)] estaban con dosis estándar de IFX en comparación con el grupo de no remisión clínica que el 53,3% [IC95%: (29,4;76,1)] estaban con dosis intensificada de IFX. Igualmente lo plasmamos detallado en la tabla 21.

Tabla 21. Caracterización de los pacientes con CU según remisión clínica

VARIABLES		REMISIÓN NO		REMISIÓN SI		p
		N (%)	IC	N (%)	IC	
Sexo	<i>Masculino</i>	10 (66,7)	41,6;86,0	24 (57,1)	42,1;71,2	0,735
	<i>Femenino</i>	5 (33,3)	14,0;58,4	18 (42,9)	28,8;57,9	
Extensión	E1: Proctitis	7 (46,7)	23,9;70,6	13 (31,0)	18,6;45,8	0,506
	E2: Colitis izquierda	4 (26,7)	9,7;51,7	17 (40,5)	26,7;55,5	
	E3: Pancolitis	4 (26,7)	9,7;51,7	12 (28,6)	16,7;43,3	
Gravedad	S0: En remisión	1 (6,7)	0,7;27,2	1 (2,4)	0,3;10,6	-
	S1: Leve	2 (13,3)	2,9;36,3	18 (42,9)	28,8;57,9	
	S2: Moderada	7 (46,7)	23,9;70,6	18 (42,9)	28,8;57,9	
	S3: Grave	5 (33,3)	14,0;58,4	5 (11,9)	4,7;24,1	
Dosis de IFX	<i>Estándar</i>	7 (46,7)	23,9;70,6	27 (64,3)	49,2;77,4	-
	<i>Intensificada</i>	8 (53,3)	29,4;76,1	10 (23,8)	12,9;38,1	
	<i>Desintensificada</i>	0 (0,0)	-	5 (11,9)	4,7;24,1	
Tratamiento IMM	<i>Azatioprina</i>	3 (20,0)	6,0;44,4	13 (31,0)	18,6;45,8	0,878
	<i>Metotrexate</i>	1 (6,7)	0,7;27,2	1 (2,4)	0,3;10,6	
	<i>Sin tratamiento IMM</i>	11 (73,3)	48,3;90,3	28 (66,7)	51,7;79,4	

En cuanto a las variables cuantitativas para CU, en la tabla 22 se reflejan las diferencias atendiendo a la remisión clínica. Se encontraron diferencias significativas en el tiempo de seguimiento [IC95: (38;41) en remisión SI vs. (16;27) en remisión NO; p=0,00005], el tiempo de tratamiento con IFX [IC95: (45;88) en remisión SI vs. (16;38) en remisión NO; p=0,007] y en el tiempo de evolución de la CU [IC95: (9;15) en remisión SI vs. (6;12) en remisión NO; p=0,024].

Tabla 22. Análisis de las variables edad y tiempo para los paciente con CU según remisión clínica

VARIABLES	REMISIÓN SI (n=42)				REMISIÓN NO (n=15)				p
	Min-Max	X(DE)	Me(p ₂₅ ;p ₇₅)	IC95%	Min-Max	X(DE)	Me(p ₂₅ ;p ₇₅)	IC95%	
Edad al estudio	16-67	41 (13)	40 (32;48)	37;47	16-59	38 (12)	39 (27;49)	38;51	0,497
Edad al diagnóstico	5-60	30 (13)	29 (25;38)	25;35	13-53	32 (12)	31 (24;42)	28;42	0,774
Tiempo de seguimiento	7-41	32 (9)	38 (27;38)	38;41	3-38	20 (10)	20 (11;27)	16;27	0,00005
Tiempo tratamiento IFX	7-218	76 (51)	78 (29;101)	45;88	3-129	38 (43)	20 (11;38)	16;38	0,007
Tiempo evolución CU	2-30	13 (8)	13 (7;16)	9;15	1-27	8 (6)	7 (4;11)	6;12	0,024

Pudimos comprobar la remisión clínica en 161 pacientes, hubo una pérdida de un paciente por no acudir a las consultas a pesar de acudir a la infusión de IFX periódicamente. De estos 161 pacientes, al final del estudio el 68,3% [IC95%: (60,8;75,8)] de los pacientes estaban en remisión clínica (n=110) y el 31,7% [IC95%: (24,2;39,2)] no estaban en remisión clínica (n=51).

Igualmente analizamos la remisión clínica final y en los tres momentos divididas por divida por enfermedad (EC o CU).

El paciente que perdió el seguimiento presentaba EC, por lo que de los 104 pacientes con EC, el 65,4% [IC95%: (26,0;44,1)] estaba en remisión al final del estudio y el 34,6% [IC95%: (55,9;74,0)] no alcanzaron la remisión clínica al final del seguimiento.

A continuación detallamos la remisión clínica en los tres momentos, es decir en las tres mediciones para los pacientes con EC. En la primera medición el 61,9% [IC95%: (52,4;70,8)] estaba en remisión clínica (65/105), en la segunda medición el 67,8% [IC95%: (57,7;76,8)] estaba en remisión clínica (61/90) y en el tercer momento el 64,9% [IC95%: (52,0;76,3)] estaba en remisión clínica (37/57). Lo detallamos en la tabla 23.

Tabla 23. Análisis de la remisión clínica en EC.			
Remisión final (n=104) y remisión en los tres momentos.			
VARIABLES		N (%)	IC %
Remisión clínica final	<i>Remisión SI</i>	68 (65,4)	26,0;44,1
	<i>Remisión NO</i>	36 (34,6)	55,9;74,0
Remisión clínica 1 (Primera medición)	<i>Remisión SI</i>	65 (61,9)	52,4;70,8
	<i>Remisión NO</i>	40 (38,1)	29,2;47,6
Remisión clínica 2 (Segunda medición)	<i>Remisión SI</i>	61 (67,8)	57,7;76,8
	<i>Remisión NO</i>	29 (32,2)	23,2;42,3
Remisión clínica 3 (Tercera medición)	<i>Remisión SI</i>	37 (64,9)	52,0;76,3
	<i>Remisión NO</i>	20 (35,1)	23,7;48,0

En los pacientes con CU del total de 57 pacientes, al finalizar del estudio, el 73,7 [IC95%: (61,3;83,7)] estaban en remisión clínica y el 26,3% [IC95%: (16,3;38,7)] no alcanzó la remisión clínica.

Igualmente, detallamos la remisión clínica en los tres momentos para la CU, es decir en las tres mediciones. En la primera medición el 71,9% [IC95%: (59,4;82,3)] estaba en remisión clínica (41/57), en la segunda medición el 73,5% [IC95%: (60,0;84,2)] estaba en remisión clínica (36/49) y en el tercer momento el 76,5% [IC95%: (60,5;88,2)] estaba en remisión clínica (26/34). Lo detallamos en la tabla 24.

Tabla 24. Análisis de la remisión clínica en CU.			
Remisión final (n=57) y remisión en los tres momentos.			
VARIABLES		N (%)	IC %
Remisión clínica final	<i>Remisión SI</i>	42 (73,7)	61,3 ; 83,7
	<i>Remisión NO</i>	15 (26,3)	16,3 ; 38,7
Remisión clínica 1 (Primera medición)	<i>Remisión SI</i>	41 (71,9)	59,4 ; 82,3
	<i>Remisión NO</i>	16 (28,1)	17,7 ; 40,6
Remisión clínica 2 (Segunda medición)	<i>Remisión SI</i>	36 (73,5)	60,0 ; 84,2
	<i>Remisión NO</i>	13 (26,5)	15,8 ; 40,0
Remisión clínica 3 (Tercera medición)	<i>Remisión SI</i>	26 (76,5)	60,5 ; 88,2
	<i>Remisión NO</i>	8 (23,5)	11,8 ; 39,5

5.4 Determinación de los niveles IFX según remisión clínica

A continuación analizamos los niveles séricos de IFX que se asociaban a remisión clínica o no. Como hemos comentado anteriormente, los niveles de IFX se analizaron en 3 momentos. El momento 1 (Nivel 1d) corresponde a la primera medición, momento 2 (Nivel 2d) corresponde a la segunda medición realizada a los 4-5 meses de la primera y el momento 3 (Nivel 3d) corresponde a la tercera medición realizada a los 9-10 meses de la primera y a los 4-5 meses de la segunda. Así, obtuvimos para la EC 105 mediciones en el momento 1 (Nivel 1d), 89 mediciones en el momento 2 (Nivel 2d) y 57 mediciones en el momento 3 (Nivel 3d).

Para la CU la muestra obtenida fue menor. Por ello, creemos que los resultados globales no son concluyentes. Recogimos 57 pacientes en el momento 1 (Nivel 1d), 49 pacientes en el momento 2 (Nivel 2d) y 34 pacientes en el momento 3 (Nivel 3d).

Analizamos los datos mediante dos métodos diferentes: la curva de ROC y el análisis por conglomerados o cluster.

Con la curva de ROC determinamos el punto de corte óptimo de niveles de IFX que mejor clasifica a los pacientes entre remisión si y remisión no. A continuación lo vemos detallado dividido por EC o CU.

Y con el análisis por cluster o conglomerados, igualmente, pretendemos determinar la relación existente entre los niveles de IFX y la variable remisión clínica. Así, con este método de análisis estadístico, se crearon dos clusters: el cluster 1, asociado a remisión clínica, y el cluster 2, no asociado a remisión clínica (persistencia de la enfermedad) y se estudiaron los niveles de IFX observados en cada cluster durante la primera y la segunda determinación de niveles en la EC y en la primera determinación en la CU.

5.4.1 Niveles de IFX según remisión clínica en EC. Curva ROC

5.4.1.1 Primera medición (Nivel 1d)

En el primer momento, primera medición (Nivel 1d), en el grupo de remisión clínica el 50% de los pacientes tenían un valor de IFX de 4,4 µg/ml (2;8) o más y con un 95%

de confianza podemos afirmar que el valor de la mediana de niveles de estos pacientes estaba entre 4 µg/ml y 6,4 µg/ml. Sin embargo en el grupo que no alcanzaba la remisión clínica el 50% de los pacientes tenían un valor de IFX de 0,8 µg/ml (0,01;3,2) o menos y con un 95% de confianza podemos afirmar que el valor de la mediana de niveles de estos pacientes estaba entre 0,35 µg/ml y 2 µg/ml.

5.4.1.2 Segunda medición (Nivel 2d)

En el segundo momento, segunda medición (Nivel 2d), en el grupo de remisión clínica en el 50% de los paciente los niveles de IFX eran de 4,8 µg/ml (2,8;8) o más y con un 95% de confianza podemos afirmar que el valor de la mediana de niveles de estos pacientes estaba entre 4 µg/ml y 6 µg/ml. En comparación con el grupo que no estaba en remisión clínica, el 50% de estos pacientes tenían un valor de IFX de 0,37 µg/ml (0,01;3,4) o menos y con un 95% de confianza el valor de la mediana de los niveles de estos pacientes estaba entre 0,04 µg/ml y 2,6 µg/ml.

5.4.1.3 Tercera medición (Nivel 3d)

En el tercera medición (Nivel 3d) en el grupo de remisión clínica el 50% de los pacientes los niveles de IFX eran de 5,2 µg/ml (2,8;7,6) o más y con un 95% de confianza la mediana de niveles de IFX de estos pacientes estaba entre 4,8 µg/ml y 6,8 µg/ml. Sin embargo, en el grupo que no alcanzaba la remisión clínica el 50% de los pacientes tienen un valor de IFX de 0,6 µg/ml (0,01;3,8) o menos y con un 95% de confianza los valores de su mediana estaban entre 0,01 µg/ml y 2,8 µg/ml.

Representamos las tres mediciones con la mediana de niveles de IFX para los grupos divididos según remisión si o no en las siguientes tabla 25 y 26 respectivamente.

Tabla 25. Niveles de IFX alcanzados para los pacientes en remisión clínica con EC

VARIABLES	n	Min	Max	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	IC 95%
Primera medición	65	0,01	25	4,4 (2;8)	4;6,4
Segunda medición	61	0,01	27,2	4,8 (2,8;8)	4;6
Tercera medición	37	0,05	18	5,2 (2,8;7,6)	4,8;6,8

Tabla 26. Niveles de IFX alcanzados para los pacientes sin remisión clínica con EC

VARIABLES	n	Min	Max	Me (P ₂₅ ;P ₇₅)	IC 95%
Primera medición	40	0,01	25,2	0,8 (0,01;3,2)	0,35;2
Segunda medición	28	0,01	24,4	0,37 (0,01;3,4)	0,04;2,6
Tercera medición	20	0,01	14,8	0,6 (0,01;3,8)	0,01;2,8

A continuación detallamos el análisis de la curva de ROC para las 3 mediciones. Se determinó un valor de punto de corte del nivel sérico de IFX medido en el momento 1, 2 y 3 (Nivel 1d, Nivel 2d y Nivel 3d) que se asoció con la remisión clínica en cada momento en los pacientes con EC.

En la primera medición un nivel de IFX de 3,8 µg/ml se asoció a remisión clínica (AUC 0,774) con una sensibilidad de 62% y una especificidad de 80%.

En la segunda medición un nivel de IFX de 4,2 µg/ml se asoció a remisión clínica (AUC 0,801) con una sensibilidad de 67% y una especificidad de 85%.

En la tercera medición un nivel de IFX de 3,4 µg/ml se asoció a remisión clínica (AUC 0,801) con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 75%.

Queda detallado y representado en la tabla 27 y en la figura 12 (Curva de ROC).

Tabla 27. Valores de sensibilidad, especificidad y área bajo la curva (AUC) para los puntos de corte de IFX en las 3 mediciones en pacientes con EC

Mediciones	Nivel de IFX (Punto de corte)	AUC	Sensibilidad	Especificidad
1ª Medición	3,8	0,774	62%	80%
2ª Medición	4,2	0,801	67%	85%
3ª Medición	3,4	0,801	70%	75%

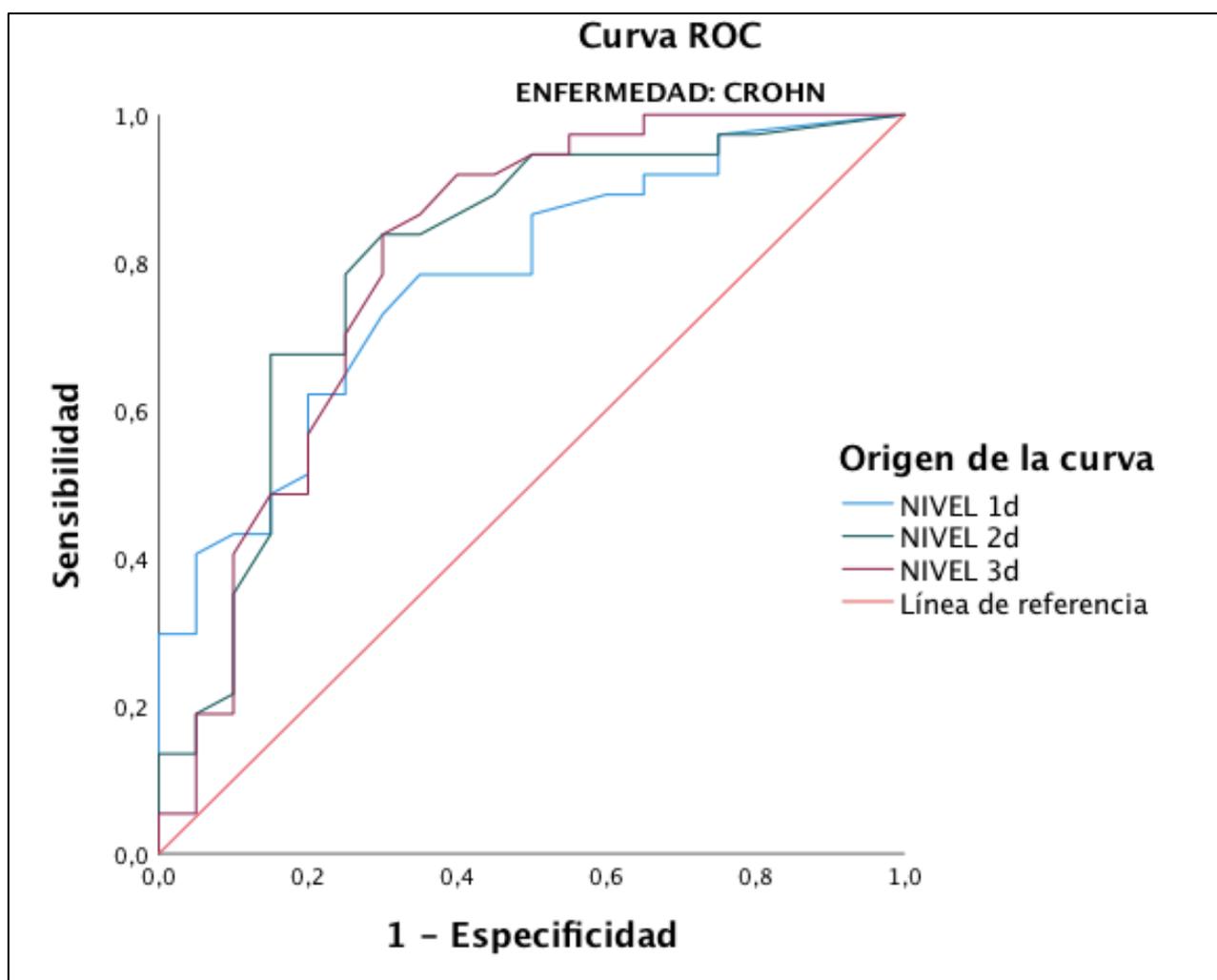


Figura 12: Curva ROC en EC para los 3 mediciones.

5.4.2 Niveles de IFX según remisión clínica en CU. Curva ROC

5.4.2.1 Primera medición

En la primera medición (Nivel 1d) en el grupo de remisión clínica el 50% de los pacientes tenían un valor de nivel de IFX de 4 µg/ml (2;10) o más y con un 95% de confianza podemos afirmar que el valor de la mediana de niveles de estos pacientes estaba entre 3,20 µg/ml y 8,4 µg/ml. El grupo que no alcanzó la remisión clínica el 50% de los pacientes tenían un valor de IFX de 3,6 µg/ml (2,9;12,40) o menos y con un 95% de confianza podemos afirmar que el valor de la mediana de niveles de estos pacientes estaba entre 3 µg/ml y 12 µg/ml.

5.4.2.2 Segunda medición

En el segundo momento, segunda medición (Nivel 2d) en el grupo de remisión clínica en el 50% de los paciente los niveles de IFX eran de 3,8 µg/ml (1,4;8,6) o más y con un 95% de confianza podemos afirmar que el valor de la mediana de niveles de estos pacientes estaba entre 2,8 µg/ml y 5,5 µg/ml. En el grupo que no alcanzaban la remisión clínica, el 50% de estos pacientes tenían un valor de IFX de 2 µg/ml (0,18;10,8) o menos y con un 95% de confianza el valor de la mediana de lo niveles de estos pacientes estaba entre 4,18 µg/ml y 14,4 µg/ml.

5.4.2.3 Tercera medición

En el tercera medición (Nivel 3d) en el grupo de remisión clínica el 50% de los pacientes tenían los niveles de IFX en 3,20 µg/ml (2;7,6) o más y con un 95% de confianza la mediana de niveles de IFX de estos pacientes estaba entre 2,8 µg/ml y 4,4 µg/ml. En el grupo que no alcanzaba la remisión clínica el 50% de los pacientes tenían un valor de IFX de 6,6 µg/ml (1;12,6) o menos y con un 95% de confianza los valores de su mediana estaban entre 0,01 µg/ml y 14,4 µg/ml.

Los resultados para la CU fueron inciertos y no concluyentes, con intervalos de confianza muy amplios, probablemente por el tamaño de la n que es muy inferior a los pacientes con EC.

Lo detallamos igualmente las tres mediciones con la mediana de niveles de IFX para los grupos divididos según remisión si o no en las siguientes tabla 28 y 29 respectivamente.

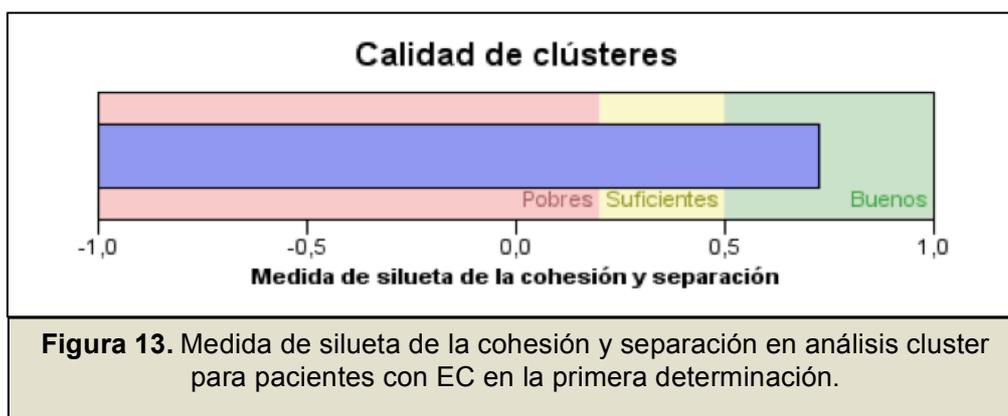
Tabla 28. Niveles de IFX alcanzados para los pacientes en remisión clínica con CU					
VARIABLES	n	Min	Max	Me (P₂₅;P₇₅)	IC 95%
Primera medición	41	0,01	18,4	4 (2;10)	3,2;8,4
Segunda medición	36	0,01	27,2	3,8 (1,4;8,6)	2,8;5,5
Tercera medición	26	0,01	26,8	3,2 (2;7,6)	2,8;4,4

Tabla 29. Niveles de IFX alcanzados para los pacientes sin remisión clínica con CU					
VARIABLES	n	Min	Max	Me (P₂₅;P₇₅)	IC 95%
Primera medición	16	0,01	19,6	3,6 (2,9;12,4)	3;12
Segunda medición	13	0,01	20,8	2 (0,18;10,8)	4,8;14,4
Tercera medición	8	0,01	14,4	6,6 (1;12,6)	0,01;14,4

5.4.3 Niveles de IFX según remisión clínica en EC. Análisis Cluster

5.4.3.1 Análisis por cluster en EC en la primera determinación

En el análisis de cluster realizado sobre los pacientes a los que se le realizó la primera determinación de niveles de IFX (n=105), se obtuvo una medida de cohesión y separación de 0,726 (figura 13), por lo que, al ser >0,5, se consideró que la calidad de estos era buena.



El cluster 1 (n=67), asociado a remisión clínica, obtuvo una mediana de niveles de IFX de 4,39 $\mu\text{g/ml}$ (1,43;8,26) con una mediana de 60,50 meses (8,18;96,32) desde el inicio del tratamiento hasta la primera determinación de IFX.

Por su parte, el cluster 2 (n=38), que asociaba persistencia de la enfermedad, obtuvo una mediana de niveles de IFX de 0,80 $\mu\text{g/ml}$ (0,06;4,26) con una mediana de 38,03 meses (11,06;71,55) desde el inicio del tratamiento hasta la primera determinación de niveles de IFX.

Como vemos, se observan valores de superposición entre el cluster 1 y el cluster 2, pues existen pacientes con valores entre 1,43;4,26 que están en remisión clínica (cluster 1) y otros que tienen enfermedad activa (cluster 2). Así, la respuesta clínica asociada a estos valores es incierta y la denominamos zona de incertidumbre, cuando se habla de zona de incertidumbre, quiere decir que hay un rango de valores de IFX donde no se clasifica el

paciente con una buena fiabilidad, por lo que aporta la información de que en el resto de valores de IFX, se puede clasificar correctamente al paciente con un alto porcentaje de acierto.

En la tabla 30, se muestra cómo se agrupan los sujetos de la muestra de acuerdo con los resultados del análisis por conglomerados en esta primera determinación de IFX.

Tabla 30. Resultados del análisis cluster en la EC en la primera determinación

Correlación clínica	Niveles de IFX (µg/ml)
No remisión	0,06;1,43
Zona de incertidumbre	1,43;4,26
Remisión clínica	4,26;8,26

5.4.3.2 Análisis por cluster en EC en la segunda determinación

En el análisis por cluster realizado sobre los pacientes que participaron en la segunda determinación (n=89), se obtuvo una medida de cohesión y separación de 0,782 entre el clúster 1 asociado a remisión (n=30) y el clúster 2 asociado a persistencia de síntomas (n=59), por lo que, al ser >0,5, se consideró de buena calidad.

En la tabla 31, se muestra la relación entre los conglomerados y los niveles de IFX observados tras haber realizado el análisis de cluster.

Tabla 31. Resultados del análisis cluster en la EC en la segunda determinación

Correlación clínica	Niveles de IFX (µg/ml)
No remisión	0,05;2,69
Zona incertidumbre	2,69;2,84
Remisión clínica	2,84;7,75

5.4.3.3 *Análisis por cluster en EC comparando las determinaciones 1 y 2*

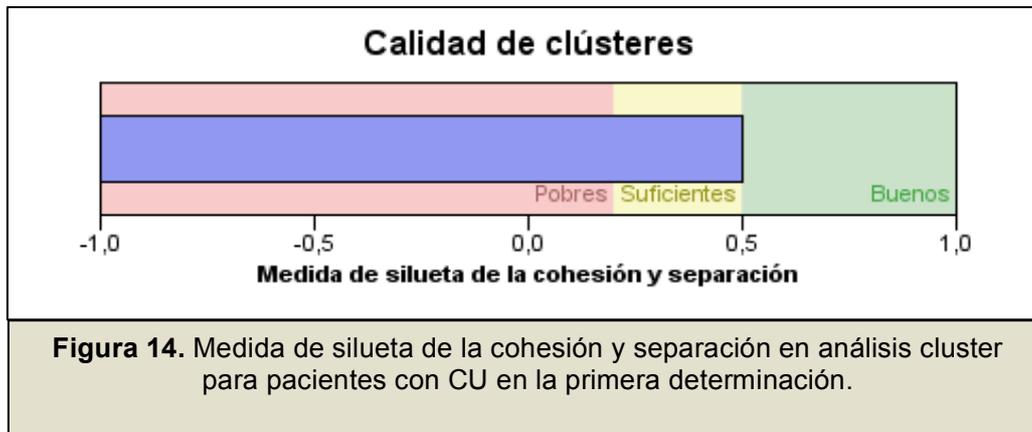
En la tabla 32, se comparan los niveles de IFX obtenidos en cada cluster las determinaciones 1 y 2, así como el intervalo más restrictivo entre ambos. De dicha tabla, se puede concluir que el intervalo de niveles de IFX más restrictivo que asocia remisión clínica en pacientes con EC va desde 4,26 µg/ml hasta 7,75 µg/ml.

	Determinación 1	Determinación 2	Intervalo más restrictivo entre ambos niveles
No remisión clínica	0,06;1,43	0,05;2,69	0,06;1,43
Zona de incertidumbre	1,43;4,26	2,69;2,84	1,43;4,26
Remisión clínica	4,26;8,26	2,84;7,75	4,26;7,75

5.4.4 *Niveles de IFX según remisión clínica en CU. Análisis Cluster*

En el caso de la CU, sólo se realizó el análisis por cluster en la primera determinación, porque no hubo suficientes muestras para realizar el análisis por cluster en la segunda ni en la tercera determinación.

En el análisis por cluster realizado en los pacientes con CU a los que se les realizó la primera determinación (n=57), se obtuvo una medida de cohesión y separación de 0,502 (figura 14), por lo que al ser mayor de 0,5 se consideró de suficiente calidad.



El cluster 1, asociado a remisión clínica (n=41), obtuvo una mediana de niveles de 6,62 $\mu\text{g/ml}$ (3,23;13,58) con una mediana de tiempo de tratamiento hasta la primera determinación de 62,5 meses (22,50;83,00). Mientras tanto, el cluster 2, asociado a no remisión (n=16), presentó una mediana de niveles de 3,61 $\mu\text{g/ml}$ (1,99;8,38) con una mediana de tiempo de tratamiento hasta la primera determinación de 6,5 meses (3,88;26,00).

Tabla 33. Resultados del análisis cluster en la CU en la primera determinación

Correlación clínica	Niveles de IFX ($\mu\text{g/ml}$)
No remisión	1,99;3,23
Zona de incertidumbre	3,23;8,38
Remisión clínica	8,38;13,58

Con el análisis por cluster, se ha conseguido determinar los niveles de IFX que asocian remisión clínica en la EC y la CU durante la fase de mantenimiento en nuestra muestra poblacional (tabla 34). Estos niveles han resultado ser 4,26;7,75 µg/ml en la EC y 8,38;13,58 µg/ml en la CU. No se han observado diferencias importantes en cuanto a los niveles necesarios para obtener remisión clínica en los pacientes con EC donde coexistía enfermedad perianal.

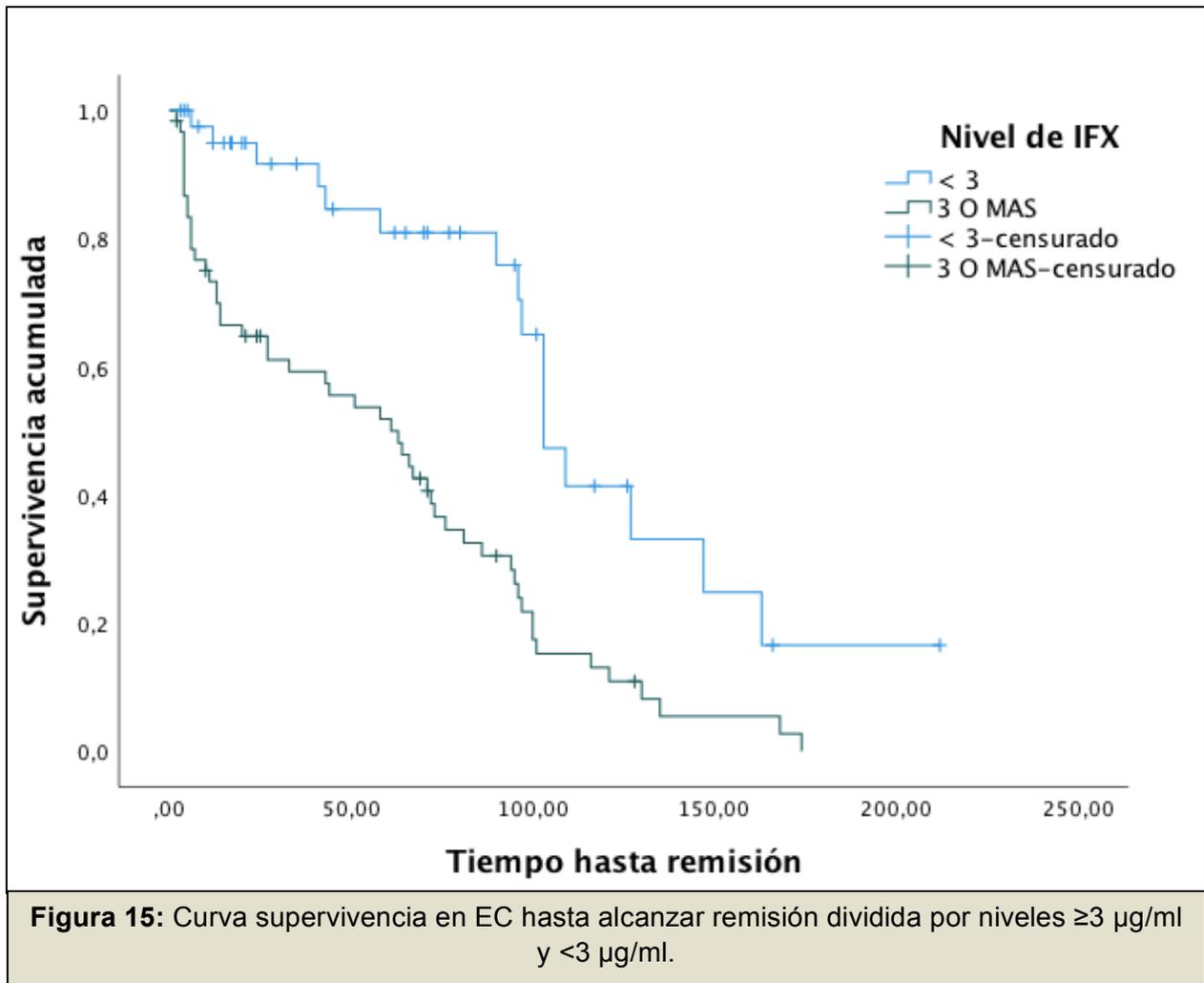
Tabla 34. Relación entre los niveles de IFX y la respuesta clínica separados por enfermedad			
Niveles de IFX (µg/ml)			
	<i>Enfermedad de Crohn</i>	<i>EC con afectación perianal</i>	<i>Colitis ulcerosa</i>
No remisión	0,06;1,43	0,44;0,80	1,99;3,23
Zona de incertidumbre	1,43;4,26	0,80;6,97	3,23;8,38
Remisión clínica	4,26;7,75	6,97;7,39	8,38;13,58

5.5 Análisis del tiempo hasta la remisión

En este apartado, mediante una curva de supervivencia, analizamos el tiempo hasta que se alcanzaba la remisión clínica, tomando como punto de corte un nivel de IFX ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$. Así comparábamos el tiempo hasta lograr la remisión en pacientes con los niveles de IFX ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ y en paciente con niveles de IFX < 3 $\mu\text{g/ml}$, para ello realizamos una curva de Kaplan Meier.

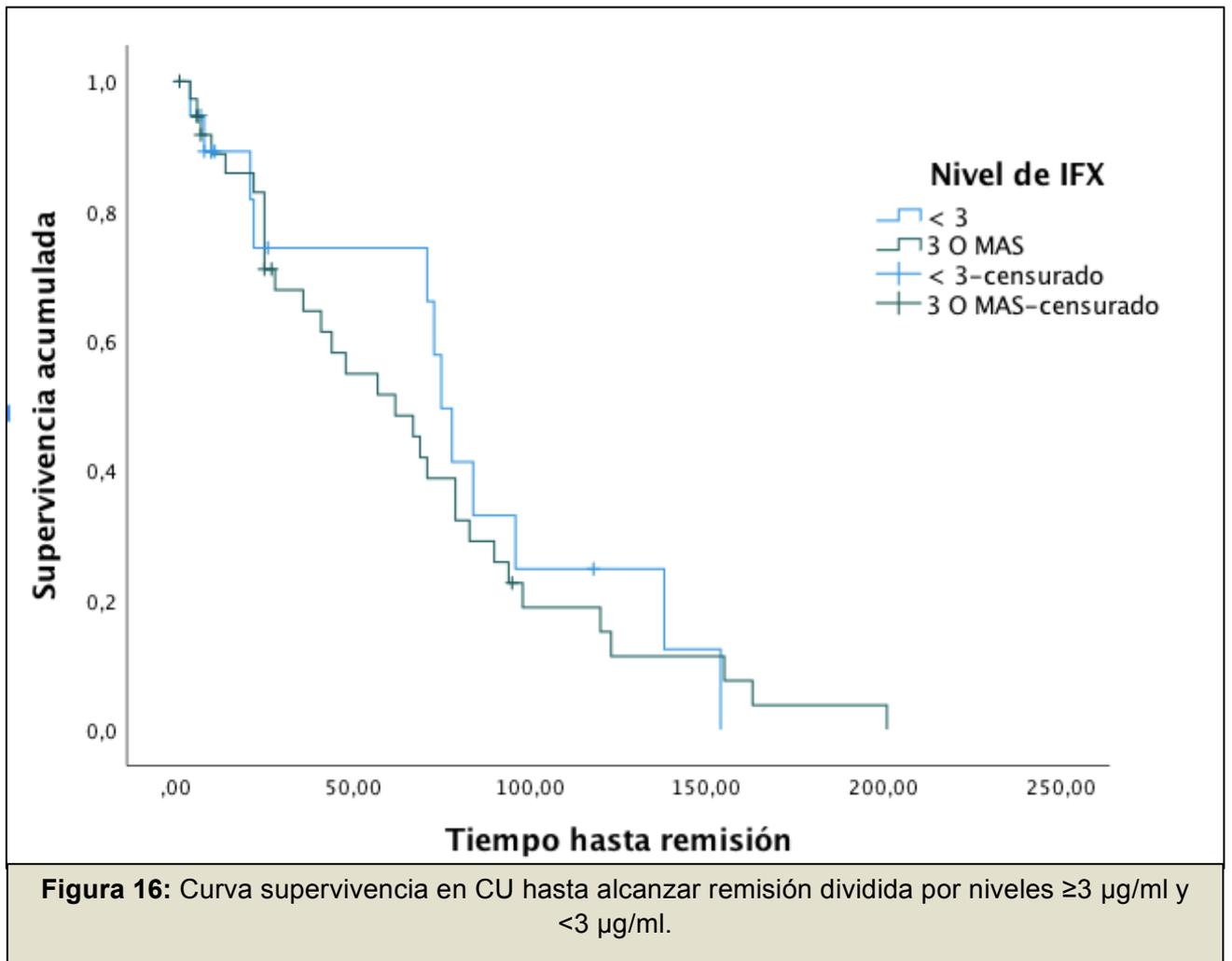
5.5.1 Tiempo hasta la remisión en Enfermedad de Crohn

Analizando la supervivencia hasta la remisión clínica, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. En la distribución del tiempo hasta que se producía la remisión, el grupo con niveles de IFX ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ alcanzaba antes la remisión clínica que el grupo con los niveles de IFX < 3 $\mu\text{g/ml}$ con un nivel de significación de $p= 0,00005$. Así, el 50% de los pacientes con niveles de IFX ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ alcanzaban la remisión clínica a los 61 días o menos en comparación con el 50% de los pacientes con niveles de IFX < 3 $\mu\text{g/ml}$ que no alcanzaban la remisión clínica hasta los 103 días o más. Véase reflejado en la figura 15.



5.5.2 Tiempo hasta la remisión Colitis Ulcerosa

En el grupo de CU no encontramos diferencias estadísticamente significativas con una p de 0,690 entre ambos grupos. De tal forma que el 50% de los pacientes con niveles de IFX $\geq 3 \mu\text{g/ml}$ alcanzaban la remisión clínica a los 62 días o menos en comparación con el 50% de los pacientes con niveles de IFX $< 3 \mu\text{g/ml}$ que no alcanzaban la remisión clínica hasta los 75 días o más sin haber diferencias estadísticamente significativas (Figura 16).



5.6 Actitud terapéutica tomada en base a niveles IFX

A continuación analizamos los niveles de IFX de cada paciente clasificándolos según estuvieran en rango terapéutico (3-7 $\mu\text{g/ml}$), infraterapéuticos < 3 $\mu\text{g/ml}$ o bien supraterapéuticos > 7 $\mu\text{g/ml}$.

Posteriormente, en base a dichos niveles de IFX y a la remisión clínica analizamos qué actitud terapéutica se tomó: intensificar, desintensificar, mantener mismo tratamiento o cambiar la diana terapéutica, teniendo en cuenta esta última variable también analizamos si tras cambio

de diana los pacientes entraban en remisión clínica o no. Lo plasmamos detallado y dividido por enfermedades a continuación.

5.6.1 Actitud terapéutica en base a niveles IFX y remisión clínica en EC

De los 105 pacientes con EC el 41,9% tenían los niveles en rango terapéutico, el 46,7% los tenían infraterapéuticos y el 11,4% supraterapéuticos.

En base a los niveles clasificamos a los pacientes en remisión sí o no para poder tomar una actitud terapéutica óptima.

1. Del 41,9% (44/105) de los pacientes con los niveles en rango terapéutico:

- El 86,4% (38/44) estaban en remisión clínica (de los cuales, 33 mantienen mismo tratamiento, 3 desintensifican con el objetivo de suspender y 2 suspenden IFX por efectos adversos y remisión clínica)
- El 13,6% (6/44) no estaban en remisión clínica (de ellos 1 intensifica, otro mantiene mismo tratamiento porque estaba ya intensificado y 4 suspenden IFX).

De los 6 que suspenden IFX, 2 de ellos estaban en remisión clínica y presentaron efectos adversos a IFX, por lo que 1 se mantuvo únicamente con AZA y el otro se cambió a ADA, ambos permaneciendo en remisión clínica. Por otro lado, 4 que suspendieron IFX no estaban en remisión clínica, de los cuales 1 cambió de diana terapéutica a Vedolizumab, 2 a ADA (uno por efecto adversos a IFX) y otro suspendió IFX por decisión propia, de estos 4 pacientes tras cambio de tratamiento/actitud terapéutica únicamente logró alcanzar la remisión clínica el paciente que cambió a ADA por efecto adverso a IFX.

2. Del 46,7% (49/105) de los pacientes con los niveles infraterapéuticos:

- El 41,7% (20/49) estaban en remisión clínica (12 mantienen mismo tratamiento por presentar algún factor de riesgo, 2 intensifican a pesar de

estar en remisión clínica porque o bien eran EC agresivas con actividad endoscópica, o presentaban reactantes de fase aguda elevados en los controles o niveles de CPF muy elevados; y 6 suspenden IFX, en la mayoría se comprobó curación mucosa por estudio endoscópico previa a la suspensión de IFX)

- El 58,3% (28/49) presentan actividad de la enfermedad (1 mantiene mismo tratamiento porque es intervenido, 9 intensifican y 16 suspenden IFX), a este grupo pertenece el paciente perdido en el seguimiento.

De los 22 pacientes que suspenden IFX, 6 de ellos estaban en remisión clínica, 4 siguen en remisión clínica con curación mucosa y en los otros 2 tuvo que reintroducirse IFX por recidiva de la enfermedad. Por otro lado, de los 16 pacientes que no alcanzaron la remisión clínica y suspendieron IFX (2 pierden el seguimiento), 5 cambian de diana terapéutica: 2 a Vedolizumab, alcanzando uno remisión y otro no, y 3 cambiaron a Ustekinumab, 2 lograron remisión clínica y el tercero no. Los 11 restantes, 4 de ellos desarrollaron ADAs y cambiaron a otro Anti-TNF (Adalimumab), 7 consiguieron remisión clínica y 4 no lograron alcanzarla.

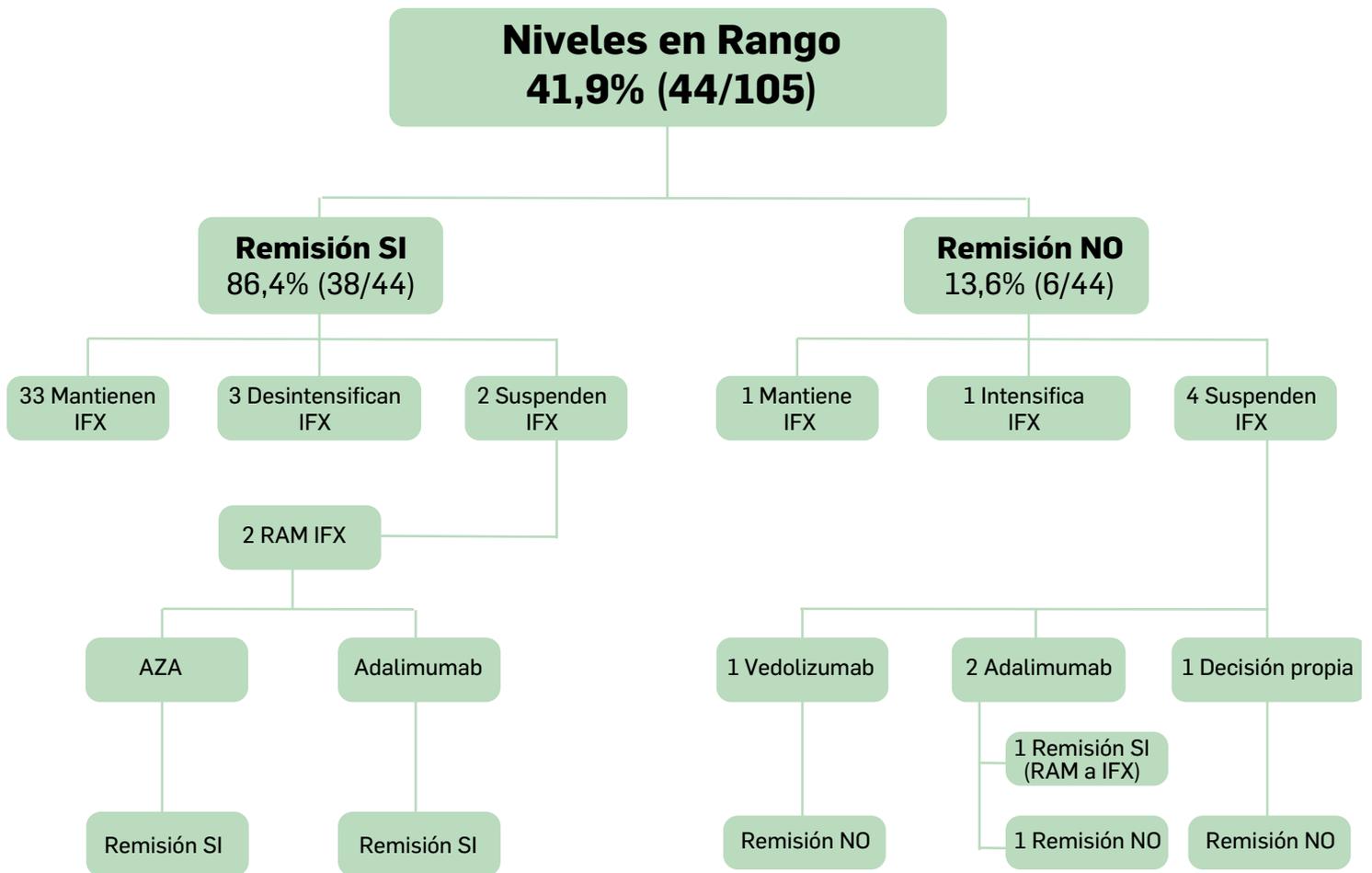
3. Del 11,4% (12/105) de los pacientes que presentaban los niveles supratrapéuticos:

- El 83,3% (10/12) estaban en remisión clínica (de los cuales 3 mantienen mismo tratamiento por presentar algún factor de riesgo, otros 5 desintensifican y 2 suspenden el tratamiento, uno por reacción adversa y otro por embarazo).
- El 16,7% (2/12) no presentaban remisión, suspendiendo ambos IFX.

De los 4 de este grupo que suspendieron IFX, 2 de ellos estaban en remisión clínica, una por embarazo y otro por reacción adversa, este último finalmente cambió a Ustekinumab por presentar un Crohn agresivo para no dejarlo sin tratamiento, en ambos persistió la remisión clínica. Por otro lado, de los 2 que no

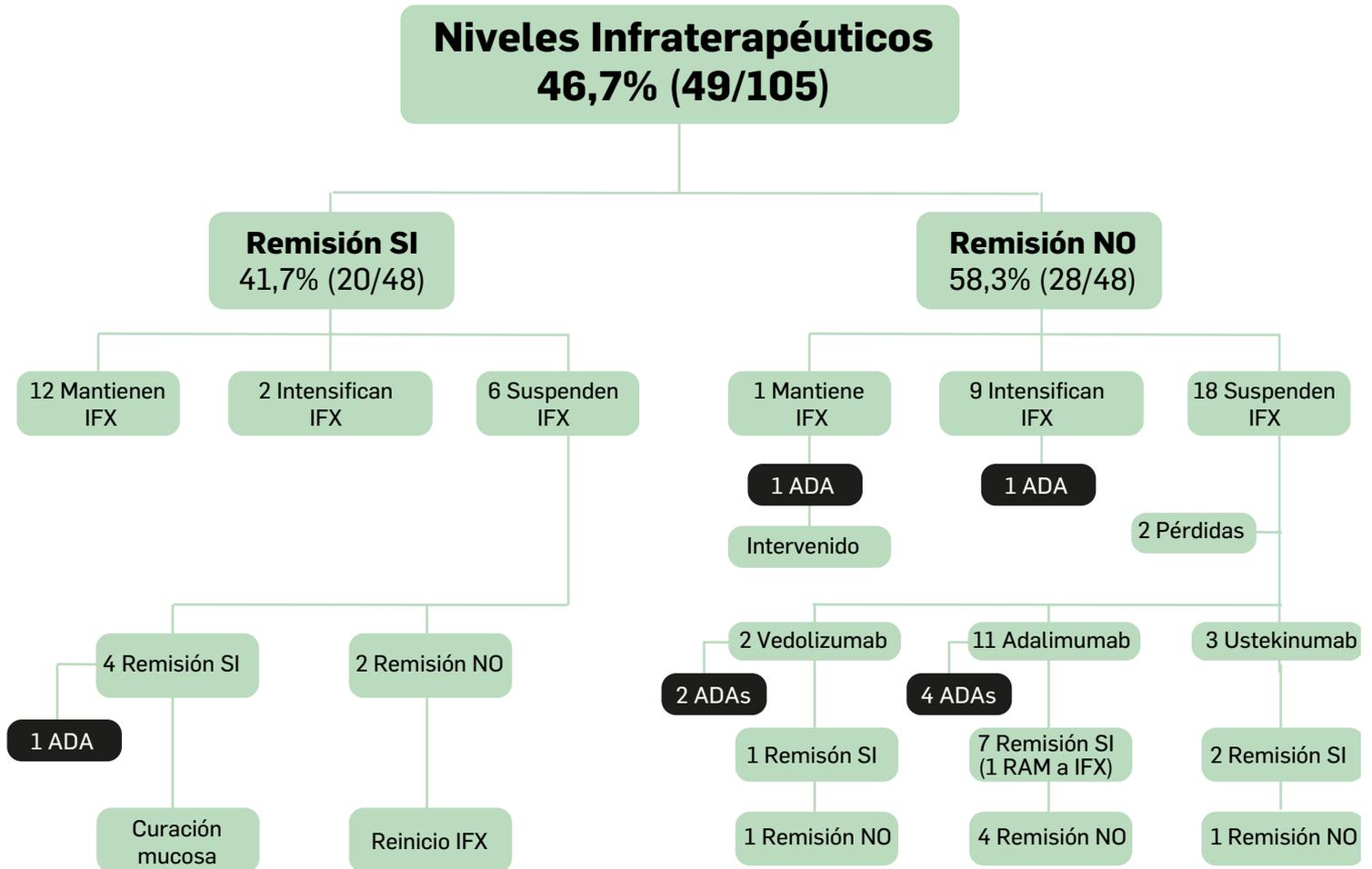
alcanzaron remisión clínica, uno retiró IFX por decisión propia sin instaurar nuevo tratamiento y el otro cambió a ADA por efecto adverso a IFX, ambos no lograron alcanzar remisión clínica.

A continuación, detallamos lo descrito en forma de flujograma dividido por niveles, remisión clínica y actitud terapéutica tomada. Flujograma 1,2 y 3.



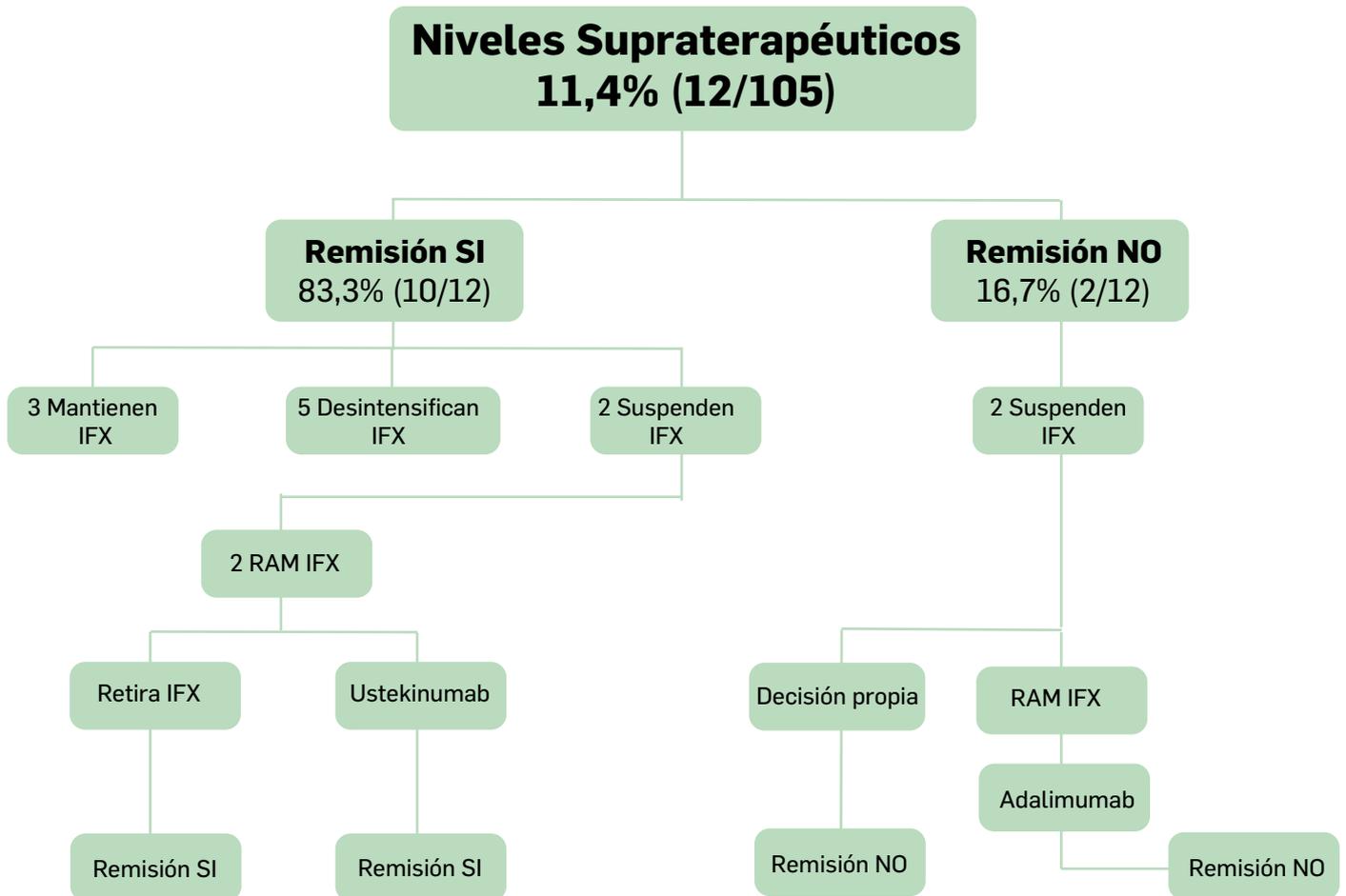
Flujograma 1: Actitud terapéutica en pacientes con EC con niveles de IFX en rango terapéutico.

IFX: Infliximab; RAM: Reacción Adversa Medicamentosa; AZA: Azatioprina



Flujograma 2: Actitud terapéutica en pacientes con EC con niveles infraterapéuticos de IFX.

IFX: Infliximab; RAM: Reacción Adversa Medicamentosa; ADA: Anticuerpos Anti-Droga.



Flujograma 3: Actitud terapéutica en pacientes con EC con niveles supraterapéuticos de IFX.

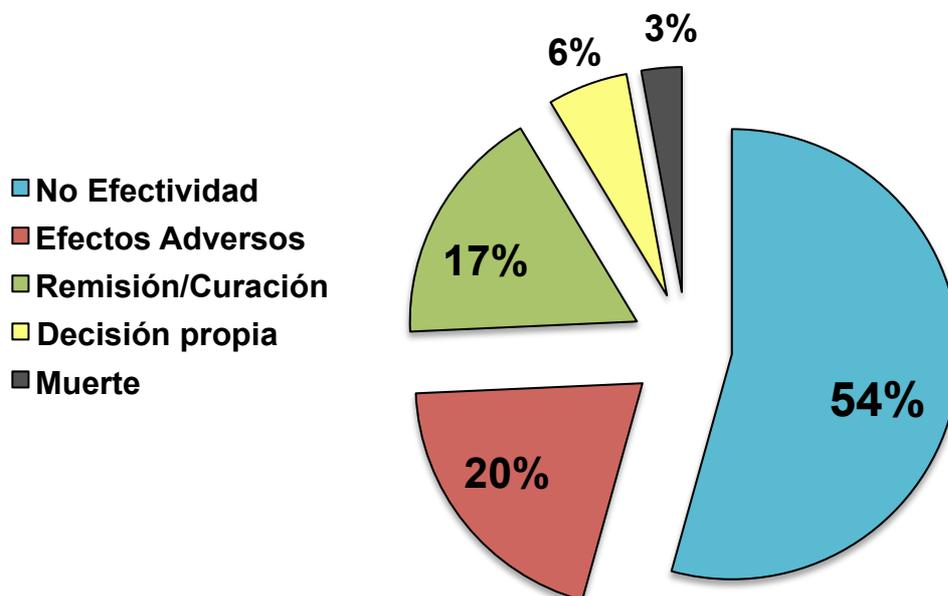
IFX: Infliximab; RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.

El resumen, la actitud terapéutica tomada en los 105 pacientes con EC es la siguiente: en el 47,6% se mantiene la misma dosis de IFX y en el 51,7% hay un cambio de actitud terapéutica; el 11,4% [IC95% (64;18,5)] intensifican (12/105), el 7,6% [IC95% (3,7;13,9)] desintensifican (8/105), el 32,4% [IC95% (24,0;41,7)] suspende IFX (34/105). Ver la siguiente tabla 35 detallado.

Tabla 35. Actitud terapéutica en EC	N (%)	IC %
Mantienen misma dosis IFX	50 (47,6)	38,2;57,1
Intensifican IFX	12 (11,4)	6,4;18,5
Desintensifican IFX	8 (7,6)	3,7;13,9
Suspenden IFX	34 (32,4)	24,0;41,7

El motivo de suspensión de los 34 pacientes fue, 18 por no efectividad de IFX, 7 por RAM a IFX (5 prurito y cefalea, 2 Herpes Zoster), 6 por curación mucosa, 2 por decisión propia y 1 por muerte por causa ajena.

MOTIVO DE SUSPENSIÓN



5.6.2 Actitud terapéutica en base a niveles IFX y remisión clínica en CU

De los 57 pacientes con CU el 36,8% tenían los niveles en rango terapéutico, el 38,6% los tenían infraterapéuticos y el 24,6% supratrapéuticos.

Igualmente que en EC, en base a los niveles clasificamos a los pacientes en remisión sí o no para poder tomar una actitud terapéutica óptima.

1. Del 36,8% (21/57) de los pacientes con niveles en rango terapéutico:

- El 81% (17/21) estaban en remisión clínica (11 mantienen mismo tratamiento, 2 desintensifican con el objetivo de suspender, 1 intensifica por presentar factores de riesgo y 3 suspenden IFX)
- El 19% (4/21) no estaban en remisión clínica (1 intensifica IFX y 3 suspenden IFX).

De los 6 que suspenden IFX, 3 de ellos estaban en remisión clínica 1 suspendió por embarazo y remisión clínica, persiste en remisión clínica, y en los otros 2 se tuvo que reintroducir IFX por recidiva de la enfermedad presentando uno RAM a IFX sin lograr ambos remisión clínica. Por otro lado, los otros 3 que suspendieron IFX no estaban en remisión clínica, y cambiaron de diana terapéutica, 2 a Vedolizumab (1 logró alcanzar remisión y otro no) y el otro presentó RAM IFX cambiando a Tofacitinib sin lograr posteriormente remisión clínica.

2. En el 38,6% (22/57) de los pacientes que presentaban los niveles infraterapéuticos:

- El 86,4% (19/22) de los pacientes estaban en remisión clínica (1 mantiene el mismo tratamiento por decisión propia, 1 desintensifica venia previamente de intensificado, 5 intensifican IFX a pesar de estar en remisión clínica porque o bien eran pancolitis con Mayo 2 o 3 endoscópico, o presentaban reactantes de fase aguda elevados en los controles o niveles de CPF

elevados; y por último 12 suspenden IFX, en la mayoría se comprobó curación mucosa por estudio endoscópico previa a la suspensión de IFX).

- El 13,6% (3/22) no estaban en remisión clínica de los cuales los 3 suspenden IFX, 2 de los cuales por formación de ADAs.

De los 15 que suspenden IFX, 12 de ellos estaban en remisión clínica, 8 permanecieron en remisión sin IFX y 4 recidivó la enfermedad (2 de ellos se reintrodujo IFX y en los otros 2 se cambió a ADA logrando nuevamente la remisión clínica). Por otro lado, 3 que suspendieron IFX no estaban en remisión clínica, de los cuales 2 por formación a ADAs a títulos altos, cambiaron de diana terapéutica a Vedolizumab (1 alcanzó remisión clínica y el otro no), 1 a ADA sin lograr remisión clínica.

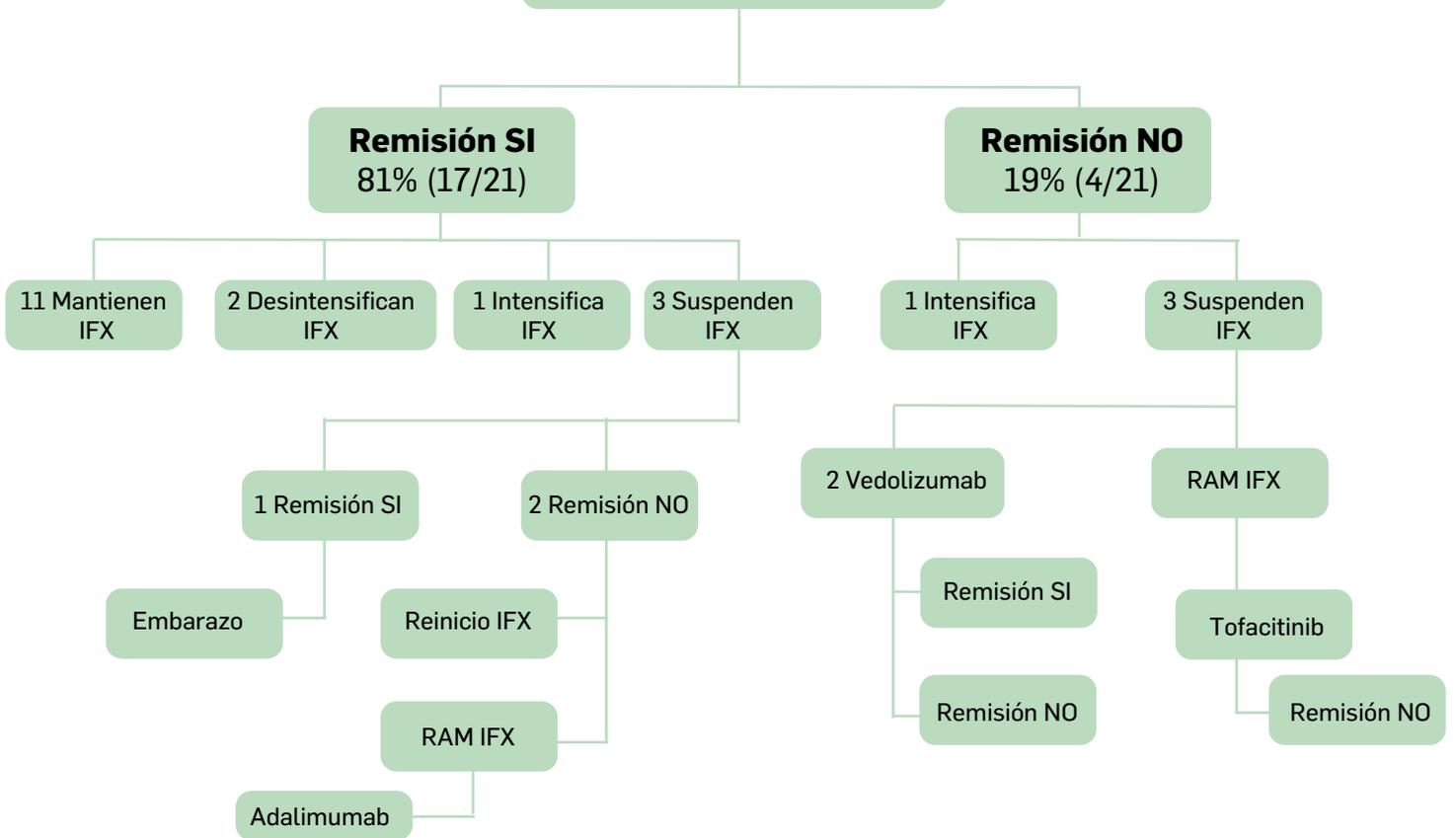
3. Del 24,6% (14/57) de los pacientes que tenían los niveles supratherapéuticos:

- El 42,9% (6/14) estaban en remisión clínica (1 mantiene mismo tratamiento con IFX por presentar afectación perianal, 4 desintensifican IFX y 1 suspende IFX)
- El 57,1% (8/14) no alcanzaron la remisión clínica (1 mantiene mismo tratamiento porque es intervenido y 7 suspenden IFX).

De los 8 que suspenden IFX, 1 de ellos estaban en remisión clínica y se quedó embarazada permaneciendo en remisión sin IFX, los otros 7 restantes no estaban en remisión clínica, de los cuales 5 cambiaron de diana a Vedolizumab (3 alcanzaron remisión y 2 no) y los otros 2 cambiaron a otro anti-TNF ADA (uno logrando remisión y otro no).

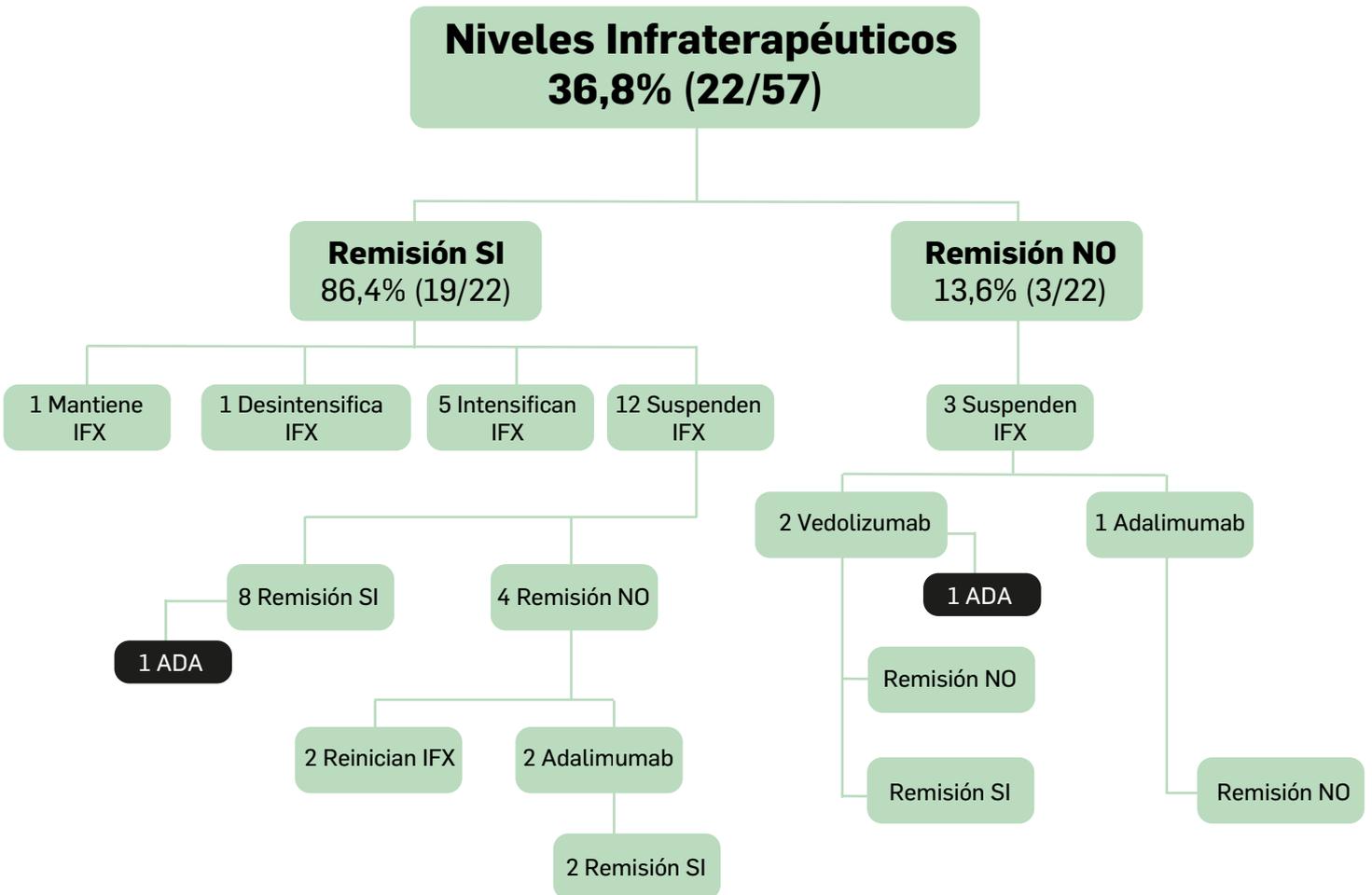
Igualmente lo detallamos en forma de flujograma dividido por niveles, remisión clínica y actitud terapéutica tomada. Flujograma 4,5 y 6.

Niveles en Rango 36,8% (21/57)



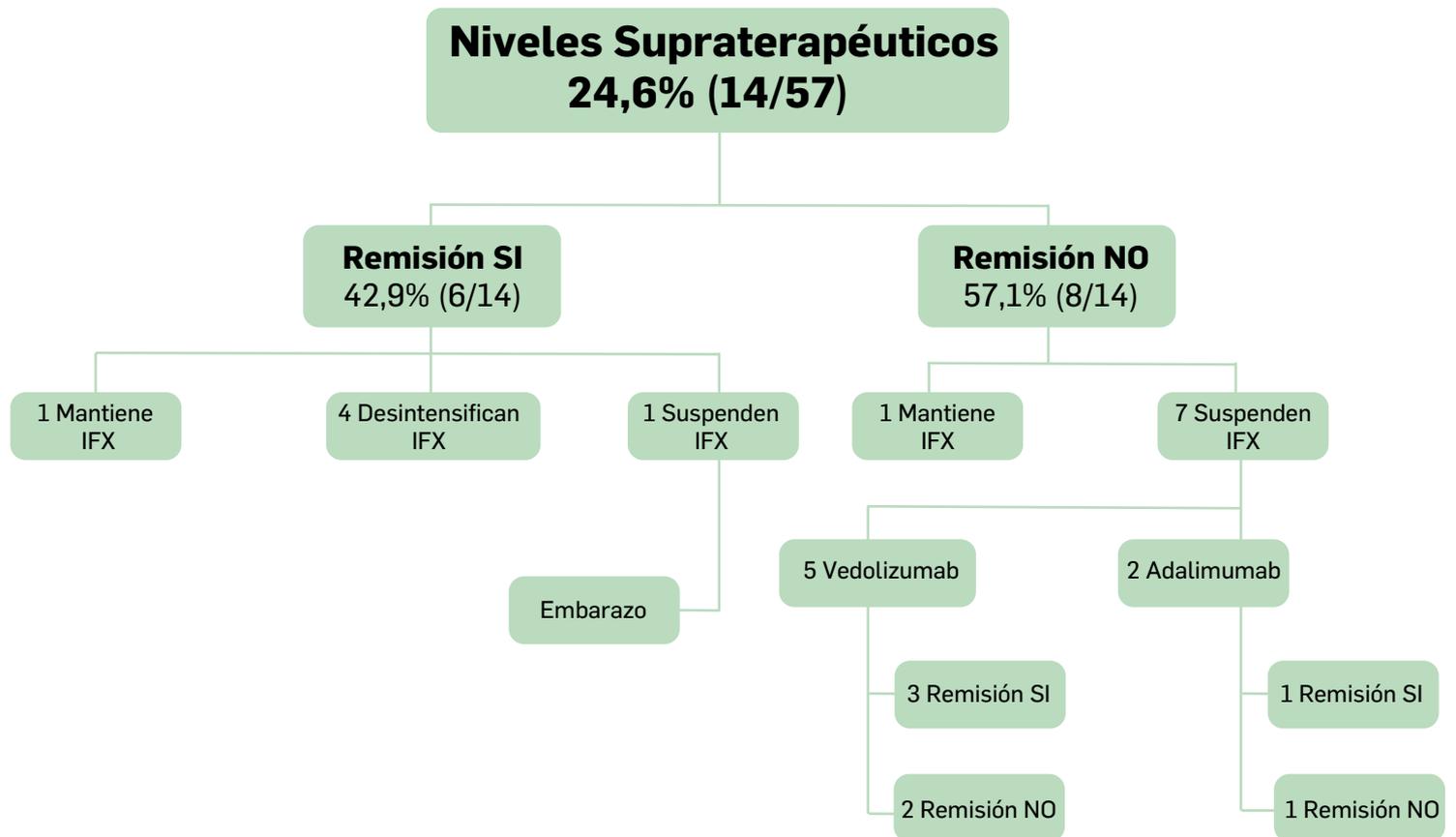
Flujograma 4: Actitud terapéutica en pacientes con CU con niveles de IFX en rango terapéutico.

IFX: Infliximab; RAM: Reacción Adversa Medicamentosa.



Flujograma 5: Actitud terapéutica en pacientes con CU con niveles infraterapéuticos de IFX.

IFX: Infliximab; ADA: Anticuerpos Anti-Droga.



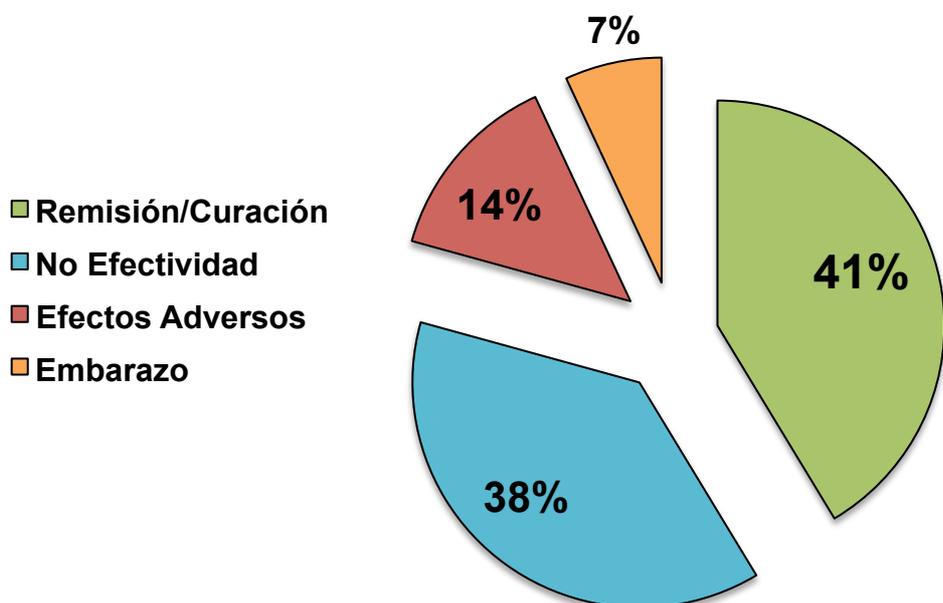
Flujograma 6: Actitud terapéutica en pacientes con CU con niveles supra-terapéuticos de IFX.

El resumen en cuanto a la actitud terapéutica tomada en los 57 pacientes con CU es el siguiente: en el 24,6% se mantiene la misma dosis de IFX y en el 75,5% hay un cambio de actitud terapéutica; el 12,3% [IC95%: (5,7;22,6)] intensifican (7/57), el 12,3% [IC95%: (5,7;22,6)] desintensifican (7/57), el 50,9% [IC95% (38,1;63,5)] suspende IFX (29/57). Lo detallamos en la siguiente tabla 36.

Tabla 36. Actitud terapéutica en CU	N (%)	IC %
Mantienen misma dosis IFX	14 (24,6)	14,8;36,8
Intensifican IFX	7 (12,3)	5,7;22,6
Desintensifican IFX	7 (12,3)	5,7;22,6
Suspenden IFX	29 (50,9)	38,1;63,5

De los 29 pacientes que suspendieron IFX, 12 por remisión clínica, 11 por no efectividad de IFX, 4 por efectos adversos (1 psoriasis, 2 prurito y cefalea y otro múltiples procesos infecciosos) y 2 por embarazo del primer trimestre.

MOTIVO DE SUSPENSIÓN



A continuación detallaremos la evolución global de los pacientes tras cambio de tratamiento. En nuestro estudio el 37,7% (61/162) de los pacientes suspenden el tratamiento con IFX (32 con EC y 29 con CU). Analizamos la evolución clínica posterior tras cambio de actitud terapéutica y para ello dividimos a los pacientes según niveles de IFX:

- 12 pacientes suspenden IFX con niveles en rango:
 - 4 cambian a Adalimumab: 2 logran remisión y otros 2 no.
 - 3 cambian a Vedolizumab: 1 logra remisión y 2 no.
 - 1 cambia a Tofacitinib sin lograr remisión
 - 1 se mantiene con Azatioprina en remisión clínica.
 - 2 se mantienen sin tratamiento: 1 en remisión y el otro no.

Por lo tanto de estos 12 pacientes que suspendieron IFX, 6 pacientes lograron alcanzar remisión clínica tras cambio de tratamiento o actitud terapéutica.

- 37 pacientes suspenden IFX con niveles infraterapéuticos:
 - 14 cambian a Adalimumab: 9 logran remisión y 5 no.
 - 4 cambian a Vedolizumab: 2 logran remisión y otros 2 no.
 - 3 cambian a Ustekinumab: 2 logran remisión y otro no.
 - 16 suspenden IFX: 12 se mantienen en remisión sin tratamiento y 4 tuvieron que reintroducir IFX por recidiva de la enfermedad.

De estos 37 pacientes que suspendieron IFX, 25 pacientes entraron en remisión clínica tras cambio de tratamiento o actitud terapéutica.

- 12 pacientes suspenden IFX con niveles supraterapéuticos:
 - 4 cambian a Adalimumab: únicamente 1 logra remisión y los otros 3 no.
 - 4 cambian a Vedolizumab: 3 logran remisión y 1 no.
 - 1 cambia a Ustekinumab logrando alcanzar remisión.

- 3 se mantienen sin tratamiento: 2 en remisión clínica y otro no.

Por lo tanto, de estos 12 pacientes que suspendieron IFX, 7 pacientes lograron remitir tras cambio de tratamiento o actitud terapéutica.

5.7 Análisis del desarrollo de anticuerpos antidroga (ADAs).

En nuestro estudio desarrollaron ADAs el 6,8% (11/162) en total, tanto EC como CU. En EC el 8,6% (9/105) desarrollaron ADAs y en CU el 3,5% (2/57) desarrollaron ADAs durante nuestro periodo de seguimiento. El 72,8% de los pacientes con ADAs eran hombres.

De los 11 pacientes, el 54,5% desarrollaron ADAs en la primera medición, 36,4% en la segunda medición y el 9,1% en la tercera medición.

En cuanto a **la edad**, de los 9 pacientes con EC, el 55,6% (5/9) pertenecían al grupo A3 (tenían más de 40 años) y el 44,4% (4/9) pertenecían al grupo A2 (entre 17-40 años). Los 2 pacientes con CU uno tenía 34 años y el otro 59 años.

En cuanto a la **localización y comportamiento** de la enfermedad para los pacientes con EC, el 55,6% (5/9) su localización era colónica (L2), el 33,3% (3/9) ileocolónica (L3) y el 11,1% (1/9) la afectación era ileal (L1). El 44,4% (4/9) presentaban un comportamiento inflamatorio (B1), el 33,3% (3/9) fistulizante (B3) y el 22,2% (2/9) estenosante (B2).

Referente a si presentaban **afectación perianal**, el 55,6% (5/9) presentaba afectación perianal, es decir de los 54 pacientes con afectación perianal el 9,3% presentaban ADAs. Para los pacientes con CU uno presenta únicamente una proctitis (E1) pero severidad grave (S3), y el otro presentaba una colitis izquierda severidad leve (S1).

En cuanto a la **dosis y tratamiento IMM**, el 81,8% (9/11) estaban con la dosis estándar de IFX (5mg/kg cada 8 semanas) y el 18,2% (2/11) con IFX intensificado (10mg/kg cada 8 semanas). El 72,7% (8/11) estaban sin tratamiento IMM concomitante y el 27,3% (3/11) si tomaban tratamiento IMM, 2 estaban con AZA y 1 con Metrotexato.

En cuanto a la **remisión clínica** de los 11 pacientes con ADA, el 81,8% (9/11) no estaban en remisión clínica y el 18,2% (2/11) si estaban en remisión.

El 100% de los pacientes que desarrollaron ADAs, tenían los niveles infraterapéuticos con una media de niveles de IFX de 0,37 µg/ml.

La mediana de la concentración de ADAs fue de 11,0 (5,7;103,0) U/ml, siendo el valor máximo alcanzado de ADAs de hasta 584,0 U/ml y el valor mínimo de 4,0 U/ml.

En cuanto a la **actitud terapéutica** tomada en estos pacientes, la mayoría el 81,8% (9/11) suspenden IFX, el 9,1% (1/11) intensifica, presentaba títulos de ADAs bajos, y el 9,1% (1/11) mantiene misma dosis de IFX porque termina siendo intervenido.

De los 9 pacientes que suspenden, 2 lo hacen por estar en remisión clínica y curación mucosa. Los 7 restantes, 3 cambian a otro anti-TNF Adalimumab (1 logrando alcanzar remisión clínica y los otros 2 no), 3 cambian de diana terapéutica a Vedolizumab (2 logrando remisión clínica y el otro no) y 1 es sometido a intervención quirúrgica.

5.8 Hipotéticos factores predictores de remisión

Realizamos un análisis univariante para identificar las hipotéticas variables que podrían actuar como factores de riesgo o protector para alcanzar la remisión clínica, con el objeto de determinar, posteriormente posibles modelos de regresión de Cox multivariantes que las incluyan y puedan valorar la relación entre el tiempo hasta la remisión clínica, y cada una de las variables incluidas, controlado por el resto de variables incluidas en los modelos.

Se identificaron para los pacientes con EC, 5 variables que suponían una relación con el alcance de la remisión clínica: edad al estudio, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de tratamiento total con IFX, niveles de IFX y niveles de IFX agrupada.

De forma que, por cada año de incremento de edad, en cualquier instante del estudio, disminuye un 3% la posibilidad de alcanzar la remisión [IC95%: (0,96-0,99); p=0,011].

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad, podemos afirmar que por cada año de evolución de la enfermedad, en cualquier instante del seguimiento, disminuye en un 11% la posibilidad de lograr la remisión clínica [IC95%: (0,84-0,94); p=0,00005].

Igualmente ocurre con la variable tiempo total de tratamiento con IFX, disminuye un 11% la posibilidad de alcanzar remisión clínica por cada año en tratamiento con IFX [IC95%: (0,89-0,92); p=0,00005].

En cuanto a los niveles de IFX vemos que, en cualquier instante del estudio, los pacientes que presentan un nivel de IFX > 3 µg/ml tienen un 3.04 [IC95%: (1,73-5,34); p=0,00005] veces más de posibilidad de remitir en comparación que los que presenta unos niveles de IFX < 3 µg/ml (Tabla 37).

Tabla 37. Relación entre los hipotéticos factores predictores de remisión para EC				
Nombre Variable		Hazard Ratio (HR)	IC95%	p
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	1,24	0,77;1,99	0,383
Edad al diagnostico		0,99	0,97;1,01	0,459
Edad al estudio		0,97	0,96;0,99	0,011
Tiempo de la Enfermedad		0,89	0,84;0,94	0,00005
Tiempo total con IFX		0,89	0,89;0,92	0,00005
Tratamiento Inmunosupresor	NO	1		
	SI	0,92	0,56;1,53	0,754
Niveles IFX		1,08	1,04;1,12	0,00005
Niveles IFX agrupada	Nivel IFX <3	1		
	Nivel IFX >3	3,04	1,73;5,34	0,00005
PCR		0,99	0,98;1,01	0,482
Enfermedad perianal	NO	1		
	SI	0,64	0,40;1,05	0,076

Se han construido a partir de estas hipotéticas variables tres modelos de regresión de Cox multivariantes en relación al alcance de la remisión clínica.

En el primer modelo se incluyen las variables niveles de IFX y edad al estudio. Se demuestra que, ajustado por la edad, los pacientes con un nivel de IFX > 3 µg/ml tienen 3,31 [IC95% (1,87-5,88); p=0,00005] veces más posibilidades de remitir en comparación a los que presentan un nivel de IFX < 3 µg/ml, en cualquier instante del estudio (Tabla 38).

Tabla 38. Modelo multivariado para EC				
Nombre Variable		HR	IC95%	p
Edad al estudio		0,97	0,95;0,99	0,003
Niveles IFX agrupada	Nivel IFX <3	1		0,00005
	Nivel IFX >3	3,31	1,87;5,88	

El segundo modelo, incluye niveles de IFX y tiempo de evolución de la enfermedad. Así, ajustado al tiempo de evolución de la enfermedad, los pacientes con niveles de IFX > 3 µg/ml tienen 3,63 [IC95% (2,05-6,45); p=0,00005] veces más posibilidades de remitir que los que tienen los niveles < 3 µg/ml, en cualquier instante del seguimiento (Tabla 39).

Tabla 39. Modelo multivariado para EC				
Nombre Variable		HR	IC95%	p
Tiempo de la Enfermedad		0,88	0,84;0,93	0,00005
Niveles IFX agrupada	Nivel IFX <3	1		0,00005
	Nivel IFX >3	3,63	2,05;6,45	

En el último modelo se incluyen niveles de IFX y el tiempo total en tratamiento con IFX, y vemos que, ajustado por el tiempo total en tratamiento con IFX, los pacientes con los niveles IFX > 3 µg/ml tienen 5,21 [IC95% (2,69-10,09); p=0,00005] veces más posibilidades de remitir que los pacientes con niveles IFX < 3 µg/ml, en cualquier instante del seguimiento (Tabla 40).

Tabla 40. Modelo multivariado para EC				
Nombre Variable		HR	IC95%	p
Tiempo previo con IFX		0,88	0,85;0,90	0,00005
Niveles IFX agrupada	Nivel IFX <3	1		
	Nivel IFX >3	5,21	2,69;10,09	0,00005

Para los pacientes con CU, igualmente analizamos la relación entre los hipotéticos factores estudiados con respecto a la remisión clínica. Se han encontrado como hipotéticos factores que tuvieran relación con la remisión clínica: el tiempo de evolución de la enfermedad, el tiempo total de tratamiento con IFX. De tal forma que, en cualquier instante del seguimiento, por cada año de incremento en la evolución de la enfermedad y de tratamiento con IFX disminuye un 10% y 15% de posibilidad en alcanzar la remisión clínica respectivamente [IC95%: (0,84-1,04); p=0,002] y [IC95%: (0,8-0,95); p=0,00005].

No es estadísticamente significativo (p=0,054) pero sí clínicamente relevante que los pacientes con tratamiento inmunosupresor concomitante tienen 1,71 veces más de posibilidad de alcanzar la remisión clínica en comparación con los que no toman inmunosupresores [IC95%: (0,89-3,33); p=0,110]. Ver el análisis univariante en la Tabla 41.

Tabla 41. Relación entre los hipotéticos factores predictores de remisión para CU

Nombre Variable		Hazard Ratio (HR)	IC95%	p
Sexo	Hombre	1		
	Mujer	0,76	0,40;1,47	0,418
Edad al diagnostico		1,02	1,00;1,05	0,052
Edad al estudio		1,00	0,98;1,04	0,656
Tiempo de la Enfermedad		0,90	0,84;0,95	0,002
Tiempo total con IFX		0,85	0,80;0,89	0,00005
Tratamiento Inmunosupresor	NO	1		
	SI	1,71	0,89;3,33	0,110
Niveles IFX		0,94	0,94;1,03	0,533
Niveles IFX agrupada	Nivel IFX <3	1		
	Nivel IFX >3	0,87	0,45;1,69	0,692
PCR		0,98	0,93;1,03	0,351

Para la CU cuando intentamos construir a partir de estas hipotéticas variables los modelos de regresión de Cox multivariantes en relación al alcance de la remisión clínica, dichas variables significativas en el modelo univariante se hacen no significativas cuando son ajustadas por cualquier otra variable. Se comprobó para todas las variables no siendo ninguna de ellas estadísticamente significativa en el modelo bivariante.

5.9 Análisis preliminar económico

Para poder implantar en nuestro hospital la medición de niveles de IFX, tuvimos que realizar un análisis económico y presentarlo a la Gerencia del Hospital, demostrando que la monitorización de niveles de IFX es coste-efectivo por el ahorro de costes que conlleva su uso en la práctica clínica habitual.

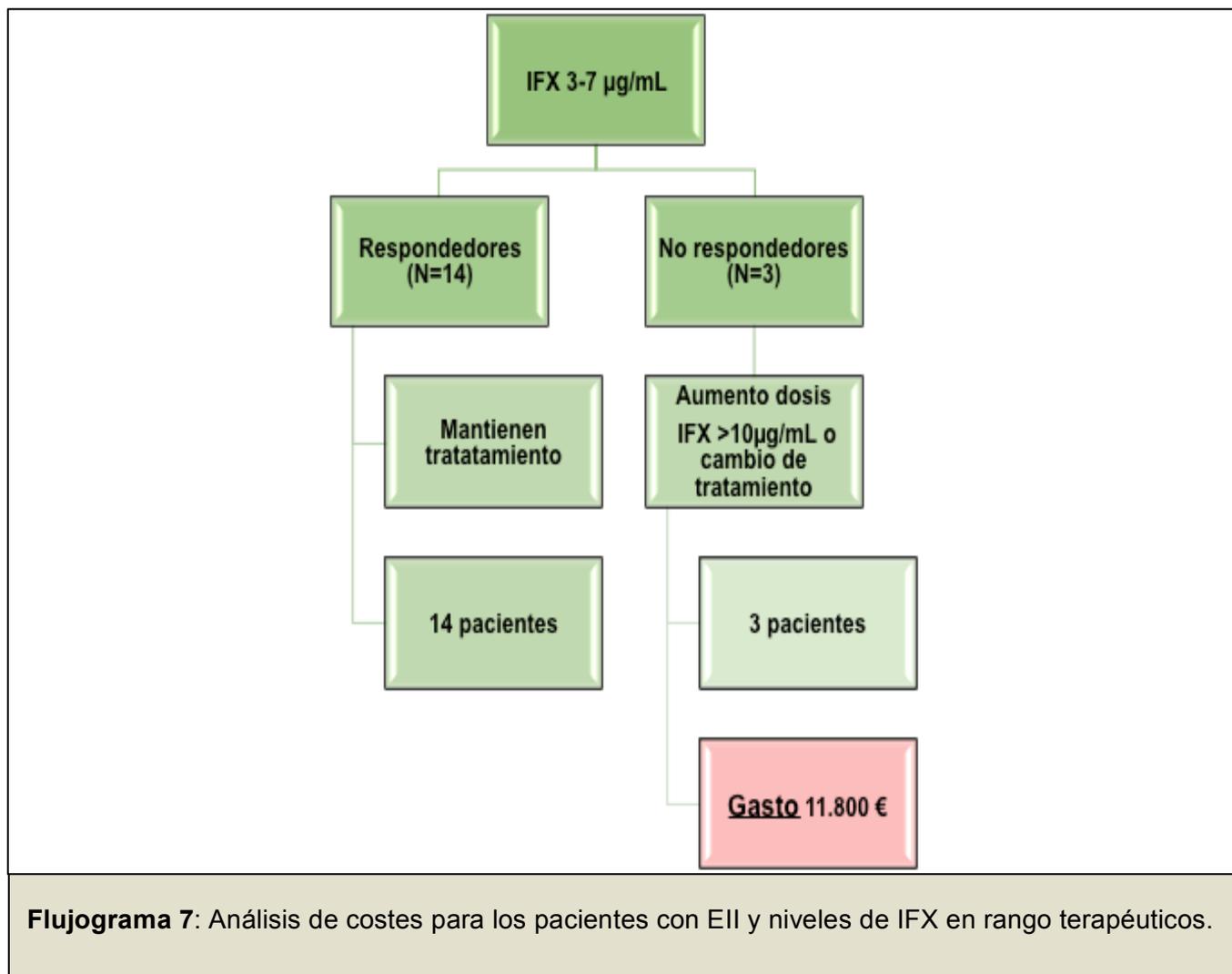
Al ser un análisis realizado en 2016 (a comienzos de nuestro estudio), por un lado la n de este análisis es menor a la de nuestro estudio general con resultados preliminares, y por otro lado nos estábamos familiarizando con la medición de niveles y Ustekinumab todavía no estaba comercializado.

Teniendo en cuenta los datos recogidos en la siguiente tabla 42 analizamos nuestros datos con los pacientes de nuestro hospital.

Tabla 42. Costes fármacos biológicos (Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab)				
	Coste 1 mg	Coste 1 vial/pluma	Posología mantenimiento	Ciclos recibidos/año
Infliximab (100mg)	2,78 €	278 €	Cada 8 semanas	6,5
Adalimumab (40mg)	11,33 €	453 €	Cada 2 semanas	28
Vedolizumab (300mg)	6,76 €	2028 €	Cada 8 semanas	6,5

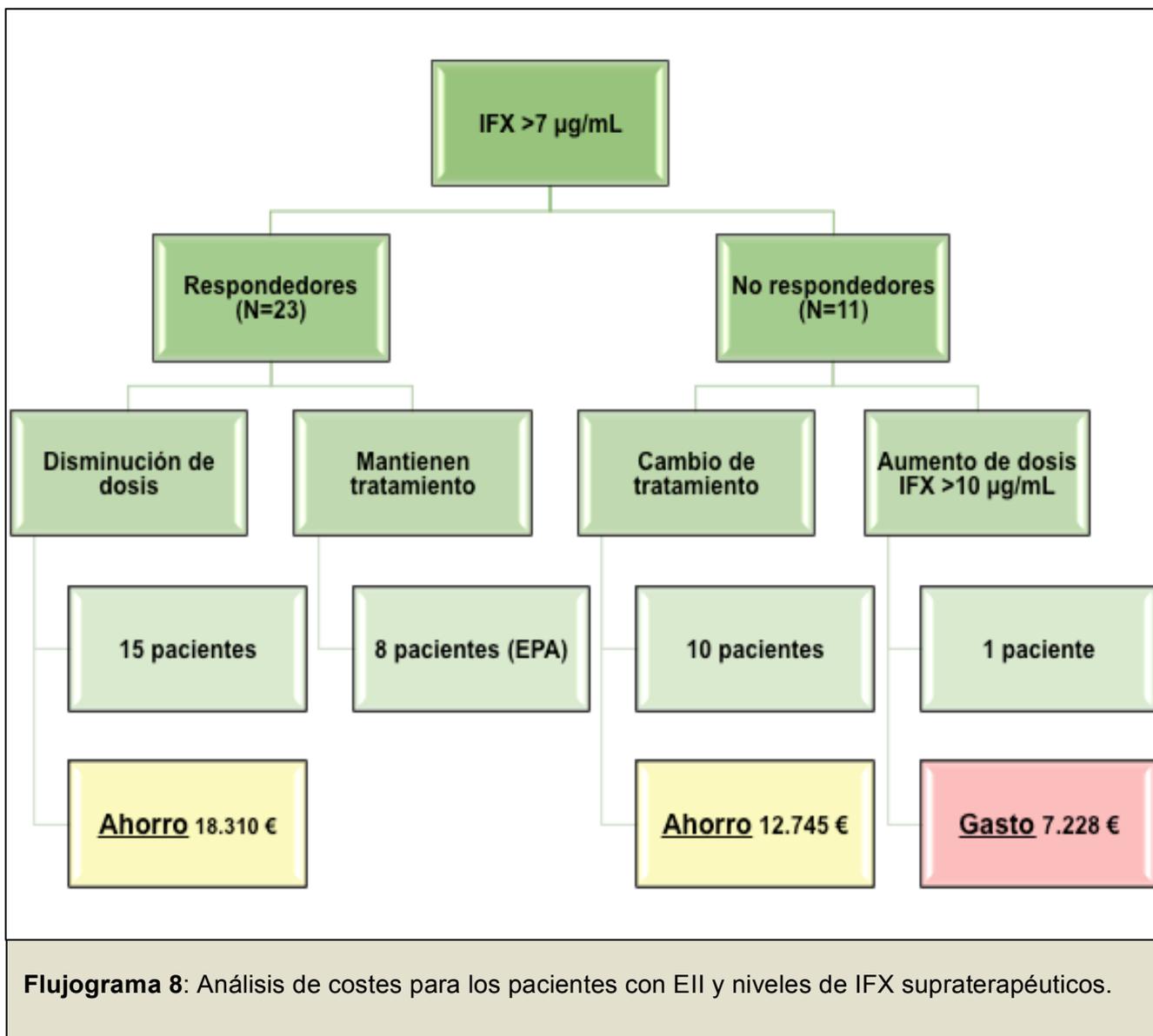
Atendiendo a los niveles de IFX, nuevamente dividimos a los pacientes en niveles en rango, supratrapéuticos e infratrapéuticos y calculamos el coste/ahorro que se obtuvo cuando la decisión terapéutica estaba basada en los niveles y no atendiendo únicamente a la clínica del paciente. Los resultados obtenidos quedan reflejados en los flujogramas 7, 8 y 9.

Como vemos en el **flujograma 7**, atendiendo a los pacientes con niveles en rango terapéutico: 3 fueron no respondedores a IFX, en los cuales o bien se intensificó IFX o bien se cambió a otro fármaco obteniendo un gasto/pérdida de 11.800 €.

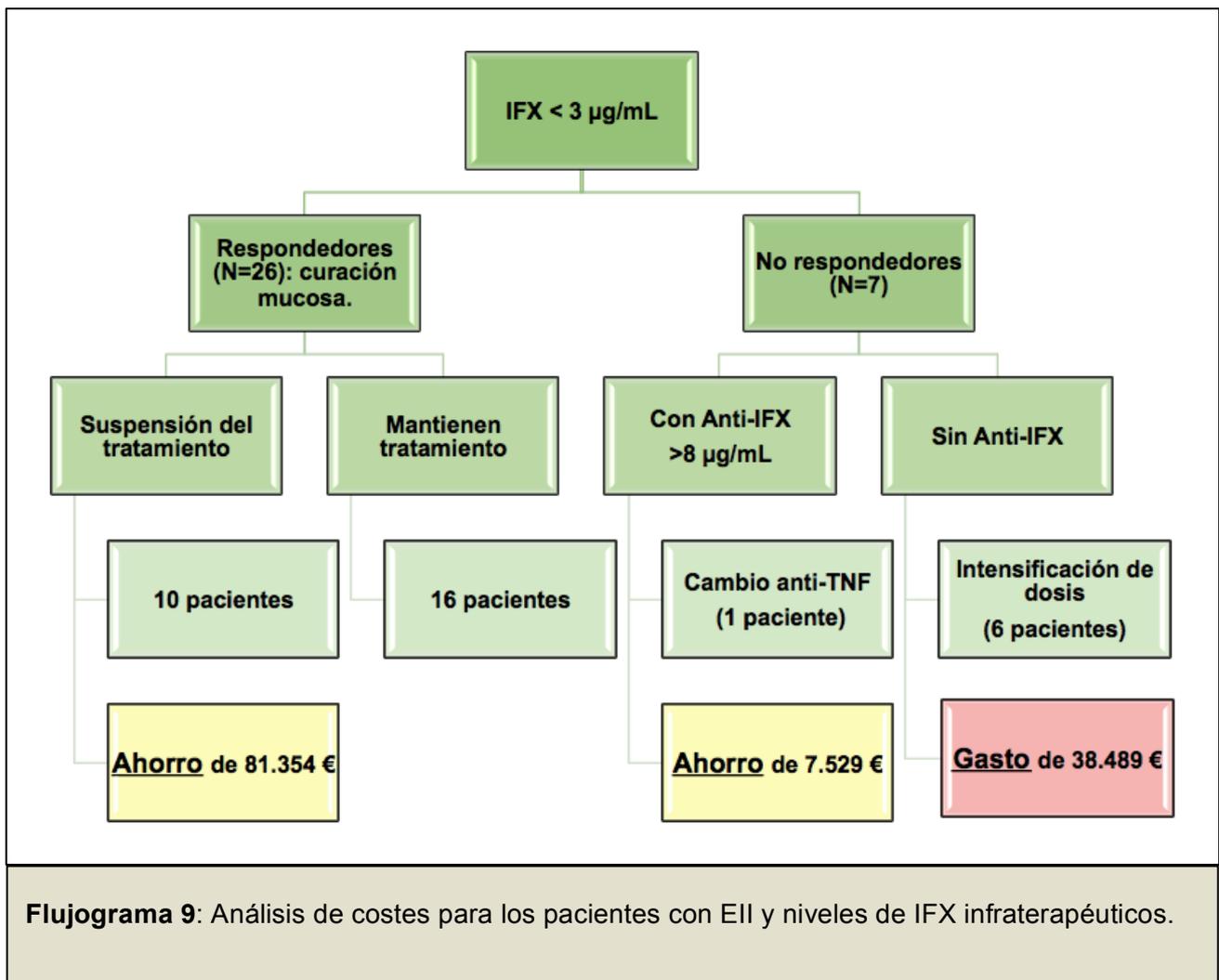


Como observamos en el **flujograma 8**, en 15 pacientes respondedores pudimos desintensificar IFX porque tenían niveles de IFX supratrapéuticos y presentaban respuesta clínica obteniendo un ahorro de 18.310 €.

En 10 pacientes no respondedores cambiamos a otro biológico en lugar de intensificar IFX (actitud que hubiéramos tomado sin tener niveles de IFX) lo que conllevó a un ahorro de 12.745 €.



Como queda recogido en el **flujograma 9**, en 10 pacientes respondedores pudimos suspender IFX tras comprobación de curación mucosa con colonoscopia ya que presentaban niveles IFX infraterapéuticos suponiendo un ahorro de 81.345 €, también en 1 paciente no respondedor que desarrolló ADA cambió a otro anti-TNF obteniendo un ahorro de 7.529 €. Por otro lado 6 pacientes no respondedores sin ADAs se intensificó IFX suponiendo un gasto de 38.489 €.



Teniendo en cuenta que el valor de cada determinación son 30 € aproximadamente y que todos los pacientes al menos tenían 2 mediciones supuso un gasto total aproximado en mediciones de 5.040 €.

Por lo tanto el ahorro global que obtuvimos para nuestros 84 pacientes monitorizados según niveles de IFX fue de 57.381 €. Lo plasmamos dividido por niveles de IFX en la tabla 43.

Tabla 43. Costes según actitud basada en niveles	
Total de pacientes analizados n= 84	COSTE/AHORRO
Niveles <3 µg/ml	50.394 €
Niveles 3-7 µg/ml	- 11.800 €
Niveles >7 µg/ml	23.827 €
Mediciones (n=84 x 2)	- 5.040 €
Coste/ahorro total	57.381 €

6. DISCUSIÓN

6. Discusión

Los fármacos biológicos han supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con EII, mejorando la calidad de vida y disminuyendo el daño estructural, así como la necesidad de hospitalización y el número de cirugías de estos pacientes.

Los anti-TNF son los fármacos con los que tenemos más experiencia y los más utilizados para el tratamiento de la EII. A pesar de ser fármacos eficaces hay una proporción considerable de pacientes, de hasta un tercio, que no responden de forma primaria a las dosis de inducción (no respondedores primarios). Además, aquellos pacientes que responden inicialmente pueden perder respuesta a lo largo del seguimiento en hasta el 30-40% de los casos, según las series (pérdida de respuesta secundaria)^{100,132}. Por otro lado, tenemos que tener en cuenta que la naturaleza proteica de estos fármacos y su estructura hacen que puedan ser inmunogénicos, entendiéndose por esto la capacidad de una proteína para inducir la producción de anticuerpos. Este proceso de formación de anticuerpos anti-fármaco (ADA) se traduce en una pérdida de eficacia al tratamiento y en la potencial aparición de reacciones adversas^{102,104}.

IFX fue el primer anti-TNF aprobado para pacientes con EII, y es uno de los fármacos biológicos más usado en esta patología. A pesar de su eficacia, la pérdida de respuesta con el tiempo supone una necesidad de intensificación, cambio de tratamiento o cirugías posteriores, por lo que es imprescindible disponer de las herramientas necesarias para optimizar su uso. Seguimos disponiendo de pocas alternativas terapéuticas cuando fracasan los anti-TNF, de ahí la importancia de optimizar estos tratamientos. Hasta ahora se hacía una optimización empírica intensificando o cambiando de anti-TNF, pero el mayor conocimiento de la farmacocinética de estos fármacos (en concreto de IFX que son casi 2 décadas) y la posibilidad de determinar niveles, nos han proporcionado herramientas para enfrentarnos a esta situación y llevar a cabo una monitorización objetiva individualizada, que permite adaptar la cantidad de fármaco a la respuesta del paciente, lo que supone una estrategia más coste-efectiva. Una implementación

adecuada es esencial para asegurar un beneficio clínico máximo. Los datos indican que una estrategia basada en niveles es más eficaz y coste-efectiva que el ajuste de dosis empírico^{100,133}.

6.1 Principales hallazgos de los resultados

La principal justificación para determinar niveles de fármaco se basa en que estos niveles se correlacionan con una respuesta clínica en el paciente. Numerosos estudios en EII revelan una relación entre la exposición al fármaco y la respuesta, de forma que existe una correlación positiva entre altos niveles plasmáticos de fármaco y resultados terapéuticos favorables. Pero es cierto que metodología de evaluación y predicción cuenta con limitaciones. Así, una de las principales dudas es conocer con exactitud los rangos terapéuticos que debemos alcanzar en cada paciente. Tenemos algunas certezas: si nuestro objetivo es más ambicioso, mayor deberá ser la concentración del fármaco, pero no podemos definir de forma concreta qué rangos son los mejores para conseguir una remisión clínica¹¹³. Por ello el principal objetivo de nuestro estudio fue determinar los puntos de corte de niveles de IFX que se asocian a remisión clínica en nuestros pacientes, haciendo una distinción entre los niveles necesarios para la EC y la CU. Para ello, realizamos un estudio en práctica clínica, con los pacientes que tratamos en nuestra Unidad con IFX y basándonos en lo conocido hasta entonces sobre monitorización con niveles de fármacos anti-TNF en pacientes con EII.

Hemos encontrado evidencias que demuestran que niveles mayores de IFX se asocian con remisión clínica en pacientes con EC, si bien en la CU los resultados son más heterogéneos y los discutiremos posteriormente. Así, debido a la diferencia de los resultados obtenidos en EC y CU, se discutirán los hallazgos de manera independiente.

6.1.1 Hallazgos en Enfermedad de Crohn

A la luz de nuestros resultados, se establece que mayores concentraciones séricas de IFX se asocian con remisión clínica en pacientes con EC.

En el grupo de pacientes que alcanzaron remisión clínica obtuvimos niveles de 4,4 µg/ml [IC95%: (4;6,4)], 4,8 µg/ml [IC95%: (4;6)] y 5,2 µg/ml [IC95%: (4,8;6,8)] para las tres mediciones respectivamente. Sin embargo, los niveles de los pacientes que no alcanzaron remisión clínica eran inferiores, de 0,8 µg/ml [IC95%: (0,35;2)], 0,37 µg/ml [IC95%: (0,04;2,6)] y 0,6 µg/ml [IC95%: (0,01;2,8)] respectivamente para las tres determinaciones.

Con el análisis mediante la curva de ROC pretendimos obtener el punto de corte más preciso asociado a remisión clínica con una alta sensibilidad y especificidad. Igualmente, obtuvimos correlación entre altas concentraciones de IFX y remisión clínica en las tres determinaciones. Con un AUC de 0,8 el punto de corte óptimo fue de 4 µg/ml alcanzando una sensibilidad del 70% y una especificidad del 80% aproximadamente para las tres determinaciones. De igual modo, para intentar establecer un rango asociado a remisión realizamos el análisis por cluster. Agrupamos a los pacientes en grupos en función de niveles IFX y remisión clínica, obteniendo valores de 4-8 µg/ml para el grupo de pacientes que lograban remisión clínica.

Nuestros datos para EC son concordantes con los de la literatura actual^{134,135}. Vande Castele et al¹¹⁵ concluyeron que una concentración de IFX > 2,79 µg/ml (AUC = 0,681; IC del 95%: 0,632 a 0,731) y una concentración de ADAs de < 3,15 U/ml (AUC = 0,632; IC del 95%: 0,589 a 0,676), estaban asociadas con remisión clínica. En el análisis multivariable mostraron que la concentración del fármaco y ADAs eran predictores independientes de la remisión. Algunos años más tarde, los mismos autores mediante el estudio TAXIT, informaron que los pacientes que alcanzaban concentraciones de IFX entre 3-7 µg/ml tenían más probabilidades de mantener la remisión sostenida en el tiempo, así como minimizar los costes medicamentosos¹⁰⁴.

Igualmente, la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)¹³⁶ en su nueva guía sobre la monitorización de los fármacos biológicos en la EII ha fijado el punto de corte a partir del cual es esperable una remisión clínica sostenida en una concentración valle de IFX ≥ 5 $\mu\text{g/ml}$, pues es a partir de este nivel cuando se registran las mayores tasas de remisión clínica, a la vez que concentraciones mayores de IFX ($\geq 7,5$ $\mu\text{g/ml}$ y ≥ 10 $\mu\text{g/ml}$) sólo consiguen aumentar discretamente la tasa de remisión (sólo en un 4% adicional de pacientes). Queda patente, por tanto, que los valores de IFX obtenidos en nuestro estudio asociados a remisión clínica en la fase de mantenimiento para pacientes con EC son similares a los propuestos por estos estudios de referencia, es decir, son coincidentes con los propuestos por la evidencia actual.

Como hemos mencionado anteriormente los puntos de corte van a variar en función del objetivo que queramos alcanzar. Para conseguir curación mucosa varían en función de los estudios, pero probablemente para IFX se necesiten niveles superiores a 7-8 $\mu\text{g/ml}$, y para Adalimumab niveles superiores a 9-10 $\mu\text{g/ml}$. Además, hay determinados escenarios en los que los niveles a alcanzar pudieran ser más altos, como es el caso de la enfermedad perianal, donde probablemente se necesiten niveles superiores a 10-12 $\mu\text{g/ml}$ ¹³⁶.

Cabe mencionar que en nuestro estudio no se han observado diferencias significativas entre los niveles de IFX asociados a remisión clínica entre pacientes con enfermedad perianal y pacientes sin la misma, lo cual contrasta con lo que propone la AGA¹³⁶, que menciona, a la luz de la evidencia actual, la posibilidad de que se necesiten niveles mayores de IFX en la enfermedad perianal para obtener remisión. Por ejemplo, en un estudio reciente de Yarur et al¹²⁰, observaron que se necesitaban niveles de IFX de $\geq 10,1$ $\mu\text{g/ml}$ para conseguir una respuesta clínica favorable en pacientes con EC y fístulas perianales. En cambio, en nuestros pacientes con EC con afectación perianal, la remisión clínica se obtuvo con niveles de IFX de entre 6,97-7,39 $\mu\text{g/ml}$, bastante similares a los niveles de los pacientes sin enfermedad perianal. Incluso no encontramos asociación entre enfermedad perianal y mayor severidad de la enfermedad (no remisión clínica), principalmente porque la n de nuestros pacientes con

afectación perianal es pequeña (n=51). Otro motivo podría ser porque no analizamos la severidad de dicha afectación (fístulas complejas o simples), y lo más importante si en el momento del estudio la fistula estaba con débito activo y abundante.

Haciendo referencia a uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio encontramos correlación entre remisión clínica y las variables: comportamiento de la enfermedad, posología de IFX, tiempo de seguimiento, edad al estudio, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de tratamiento con IFX y niveles de IFX.

En cuanto al comportamiento de la enfermedad los resultados son equivalentes a los de la literatura, siendo más severa la afectación fistulo/estenotante que la inflamatoria¹⁶, por lo tanto en el grupo de remisión clínica la mayoría de los pacientes presentaban comportamiento inflamatorio, asociándose el patrón estenotante/fistulizante con dificultad para lograr remisión.

La remisión clínica es menor en pacientes intensificados, independientemente de los niveles, lo que es esperable puesto que los pacientes que precisan intensificación son precisamente los que han perdido respuesta al tratamiento. La mayoría de nuestros pacientes que alcanzaron remisión estaban con dosis estándar de IFX (5mg/Kg). Cabe mencionar que no encontramos diferencias en cuanto al uso concomitante de IMM en relación a remisión clínica ni niveles IFX y no tuvimos en cuenta qué pacientes estaban con corticoterapia.

Los pacientes que llevaban más tiempo en seguimiento en nuestro estudio y por ello más tiempo optimizando su tratamiento en base a niveles, también se asociaban a mayores tasas de remisión clínica. Igualmente es concordante con la literatura actual¹³⁷, mostrando una vez más la utilidad y eficacia de la monitorización de niveles como desarrollaremos posteriormente.

Destacar que en nuestro estudio a más edad disminuye la probabilidad de alcanzar remisión clínica disminuye. Este resultado es discordante con la evidencia actual ya que partimos de la premisa que la EC es más severa en paciente más jóvenes¹⁶. Si bien podría explicarse porque en nuestro trabajo hablamos de edad al estudio, no edad al diagnóstico, por

lo que no sabemos si estos pacientes son A2 o A3 y que la mediana de edad de nuestros pacientes es alta tanto al diagnóstico (26 años) como al estudio (37 años).

Los pacientes que llevaban más tiempo de tratamiento con IFX y más años de evolución de la enfermedad asociaban peores tasas de remisión, lo que concuerda con ese 40% de pacientes que experimenta una pérdida de respuesta secundaria al tratamiento a nivel global¹³².

Y por último, volver a incidir en la variable niveles IFX, en el análisis multivariante realizado vemos que los pacientes con un nivel de IFX > 3 µg/ml tienen un 3.04 [IC95%: (1,73-5,34); p=0,00005] veces más de posibilidad de remitir en comparación con los que presenta unos niveles de IFX < 3 µg/ml. También a la hora de hablar de tiempo hasta lograr la remisión, vemos en la curva de supervivencia de Kaplan Meier que los pacientes con niveles de IFX > 3 µg/ml alcanzaban antes la remisión que los pacientes con niveles <3 µg/ml con un nivel de significación de p= 0,00005 y diferencia de 42 días.

6.1.2 Hallazgos en Colitis Ulcerosa

Como hemos mencionado anteriormente y detallaremos a continuación, los resultados para la CU son discordantes y más heterogéneos.

En el grupo de pacientes que alcanzaron la remisión clínica obtuvimos niveles de 4 µg/ml [IC95%: (3,2;8,4)], 3,8 µg/ml [IC95%: (2,8;5,5)] y 3,2 µg/ml [IC95%: (2,8;4,4)] para las tres mediciones respectivamente. Los niveles de los pacientes que no alcanzaron remisión eran de 3,6 µg/ml [IC95%: (3;12)], 2 µg/ml [IC95%: (4,8;14,4)] y 6,6 µg/ml [IC95%: (0,01;14,4)] respectivamente para las tres determinaciones.

Como vemos para la CU no obtuvimos relación entre niveles IFX y remisión clínica, pues incluso en la tercera determinación los niveles de IFX son de 6,6 en pacientes sin remisión clínica. Estos hallazgos podrían ser explicados por varios motivos:

- Por un lado, la n de la que partimos para CU es pequeña. Son 57 pacientes, de los cuales sólo tenemos la tercera determinación en 34 pacientes.
- Por otro lado, como vemos en los flujogramas de la actitud terapéutica, hasta el 57% de los pacientes con niveles IFX supraterapéuticos no estaban en remisión clínica, una cifra bastante alta sin explicación clara. Es evidente, que en base a la evidencia actual, este grupo necesita de otro biológico con diana terapéutica distinta para controlar su enfermedad.

Igualmente en CU, para intentar establecer un rango asociado a remisión clínica realizamos el análisis por cluster. Agrupamos a los pacientes en grupos en función de niveles IFX y remisión clínica, en este caso únicamente lo hicimos con la primera determinación, excluyendo la segunda y tercera por una n menor. Obtuvimos valores mayores, de 8-14 µg/ml para el grupo de pacientes con CU que lograban remisión clínica.

Estos valores son significativamente mayores a los propuestos por algunos autores. Por ejemplo, en un estudio donde se analizó la relación entre los niveles de IFX y la respuesta clínica a partir de los datos de los ensayos ACT1 y ACT2, se observó que la remisión clínica en la semana 30 se asociaba a concentraciones de IFX $\geq 3,7$ µg/ml^{93,138}. Igualmente, en el estudio TAXIT, se proponían niveles de IFX entre 3-7 µg/ml para la CU, ya que no hacía distinción entre los niveles necesarios para la EC de los de la CU¹⁰⁴. Sin embargo, también existen otras fuentes bibliográficas en las que se ha mencionado la falta de evidencia disponible acerca de los niveles de IFX que se necesitan para conseguir remisión clínica en la CU. De hecho, la propia AGA mencionó en su guía desconocer si se precisan niveles más altos de IFX en la CU que en la EC para obtener un mismo resultado clínico¹³⁶. Asimismo, como resaltamos anteriormente, en un estudio publicado recientemente en el que se trataba de determinar los niveles de IFX asociados a remisión endoscópica e histológica en la CU, se observó que se necesitaban de concentraciones de IFX de al menos 12-15 µg/ml para alcanzar curación endoscópica en el 70% de los pacientes que estaban en tratamiento de mantenimiento con IFX¹²². A pesar de que en nuestro estudio la remisión se ha valorado atendiendo

exclusivamente a parámetros clínicos y no a criterios endoscópicos como es el caso del último estudio citado, habría que valorar la posibilidad de que, en la CU, para obtener remisión clínica, al igual que ocurre con la remisión endoscópica, pudieran ser necesarias concentraciones más altas de IFX que en el caso de la EC. Se desconocen las causas o variables que podrían justificar este fenómeno. Algunos autores sugieren que es probable que se necesiten niveles más altos para neutralizar la inflamación sistémica y lograr una remisión profunda con curación de la mucosa que los niveles requeridos para la remisión clínica^{119,123,139}.

Además, Roblin et al¹⁴⁰, en un estudio prospectivo, demostraron que los niveles óptimos de IFX difieren también según las diferentes variables consideradas a parte de la remisión clínica. Los pacientes que estaban en remisión clínica con PCR y caproectina fecal normales tenían niveles de IFX más altos (5,9 frente a 2,1µg/ml p<0,001) en comparación con los que estaban en remisión clínica sin biomarcadores estrictamente normales. En nuestro estudio, solo tuvimos en cuenta la remisión clínica que podría considerarse como una limitación del mismo.

De acuerdo con Brandse et al¹⁴¹, un motivo por el que a veces no se alcanza remisión clínica en pacientes con CU es la pérdida fecal de IFX debido al alto grado de inflamación del colon. Así, en aquellos pacientes con formas severas o extensas de CU, podrían ser necesarias concentraciones más altas de IFX para conseguir una respuesta clínica favorable. No obstante, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio no presentaban formas graves ni extensas de CU, sino formas leves o moderadas, limitadas a recto y colon izquierdo, por lo que la pérdida fecal de IFX no parece ser una causa suficiente para justificar nuestros hallazgos, lo que nos lleva a pensar que deben existir otras posibles variables que hayan interferido en nuestros resultados y que deberían ser evaluadas en futuras líneas de trabajo.

En cuanto a objetivos secundarios, encontramos menos variables significativas para la CU. Únicamente fueron significativas las variables tiempo con IFX y tiempo de evolución de la enfermedad, que igualmente que en EC, a mayor tiempo en tratamiento con IFX y mayor evolución de la enfermedad los pacientes van perdiendo remisión clínica.

En este grupo no fue significativo pero sí clínicamente relevante con una $p=0,054$ que los pacientes en tratamiento con IMM tenían mayor probabilidad de estar en remisión clínica que los pacientes sin tratamiento IMM. Como apoyan numerosos estudios que analizan el claro papel de la inmunogenicidad^{96,142,143}.

6.1.3 Hallazgos en la monitorización de niveles

Varios grupos han demostrado la utilidad de algoritmos que incluyen la determinación de niveles de fármaco y anticuerpos en la toma de decisiones, resultando una estrategia que permite una evolución clínica más favorable que aquellos en los que se realiza intensificación de forma empírica¹³⁷. La utilidad de esta monitorización se refleja en varios escenarios clínicos:

- En la inducción o postinducción.
- En el mantenimiento con pérdida de respuesta secundaria.
- En el mantenimiento con remisión clínica.

En nuestro estudio estamos en el escenario de mantenimiento y hemos medido niveles tanto en pérdida de respuesta como en remisión clínica, con intención de mantener una actitud proactiva.

Probablemente el escenario más frecuente en el que se realiza monitorización con niveles sea en el mantenimiento con pérdida de respuesta. Las tasas de pérdida de respuesta secundaria giran en torno al 13% paciente/año para IFX y 20% paciente/año para Adalimumab¹³². La evaluación conjunta de niveles de fármaco y ausencia/presencia de Anticuerpos permite seleccionar la opción de tratamiento más adecuada en cada momento.

Toda esta información está originando la aparición de nuevos algoritmos (Figura 17) que proponen estrategias en función de niveles que en muchas situaciones no se alejan de lo que se viene realizando en la práctica clínica, pero en las que nos falta por definir claramente

cuáles son los puntos de corte, qué niveles son altos de anticuerpos o qué niveles son los que nos llevarían a intensificar. Podemos identificar varias situaciones en pérdida de respuesta secundaria:

- ✓ **Bajos niveles de fármacos y ADAs detectables:** en este caso la vía del TNF no está adecuadamente suprimida. Es importante tener en cuenta los títulos de ADAs para elegir el mecanismo más idóneo que revierta la inmunogenicidad¹⁴². Si los anticuerpos son positivos a títulos altos (>8 U/ml) estamos ante un fallo farmacocinético inmunomediado debido a un aumento del aclaramiento por inmunogenicidad, y lo ideal es cambiar de anti-TNF. Si los anticuerpos están presentes a títulos bajos (<8 U/ml) se puede revertir la inmunogenicidad intensificando la dosis del anti-TNF o añadiendo un inmunosupresor en el caso de que el paciente estuviera en monoterapia con el biológico. En el caso de que se intensifique el anti-TNF en este contexto la estrategia que parece tener mejores resultados es aumentar la dosis más que reducir el intervalo interdosis.

Existen algunos predictores de la pérdida de respuesta a la terapia anti-TNF como: factores del paciente (sexo, tabaquismo, peso), características de la enfermedad (tipo, ubicación, gravedad) y factores de la droga (farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad)^{144,145}. La inmunogenicidad (la propensión de los pacientes a desarrollar anticuerpos antidrogas contra los agentes monoclonales) puede dar lugar a un aumento de la eliminación de IFX, lo que conduce directamente a una reducción de los niveles. Esto puede dar lugar a reacciones en la infusión, pérdida de respuesta y a la necesidad de intensificar la dosis o de cambiar de terapia¹⁴⁶. Los anticuerpos contra IFX pueden encontrarse en el 8-60% de los pacientes^{147,148} y de hecho pueden formarse poco después de la primera infusión.

En nuestro estudio, el 7% de pacientes desarrollaron ADAs (la media de concentración de ADAs fue de 97,4 U/ml con un valor de mediana de 11 U/ml), de los cuales el 82% no estaban en remisión clínica y el 100% de ellos tenían los niveles infraterapéuticos con

una media de niveles de IFX de 0,37 µg/ml. Nuestros datos son similares a los de la literatura actual. Steenholdt et al¹⁰⁶, concluyeron que IFX <0,5 µg/ml asociado a ADAs ≥10 U/ml proporciona la mayor precisión general para determinar la pérdida de respuesta.

- ✓ **Bajos niveles de fármacos y ADAs indetectables:** en esta circunstancia deberíamos confirmar la adherencia del paciente al tratamiento. En la mayoría de las ocasiones estaríamos ante un fallo farmacocinético no inmunomediado, por alta carga inflamatoria, y la estrategia más aceptada sería intensificar el mismo anti-TNF. También podemos optimizar niveles añadiendo un inmunosupresor.

- ✓ **Niveles terapéuticos de fármaco:** en este caso, probablemente, la vía del anti-TNF no es la predominante en el proceso inflamatorio, o bien, como se ha demostrado recientemente, existe una respuesta molecular que genera una respuesta de escape con Linfocitos T que expresan receptores de IL12-IL23 en vez de receptores para TNFα¹⁴⁹. Por ello, lo más adecuado es cambiar a un fármaco con un mecanismo de acción diferente.

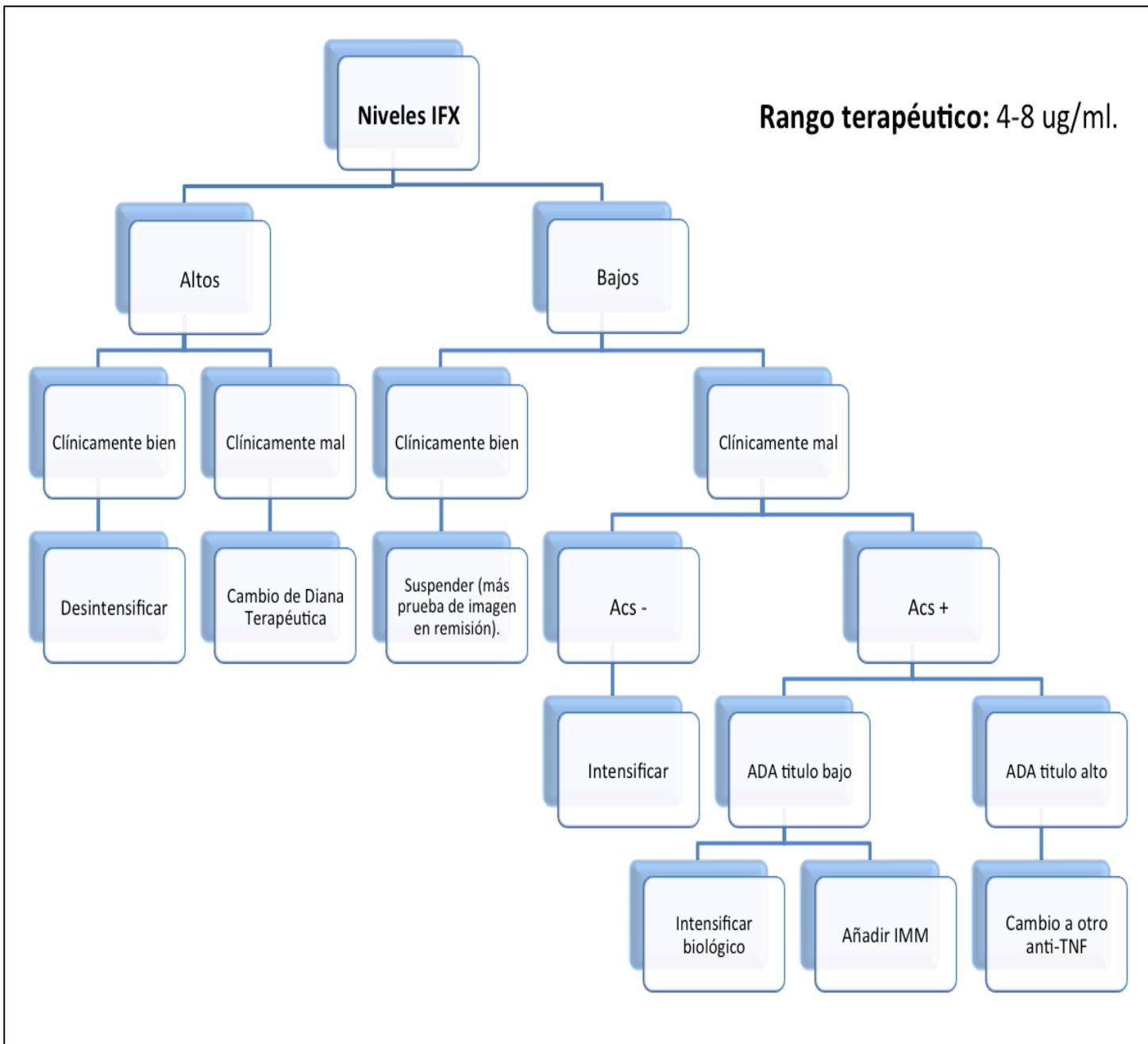


Figura 17 . Algoritmo terapéutico para el manejo proactivo en pacientes con EII en función a los niveles de IFX medidos en sangre.

Modificado de Cohen. BMJ 2017. Acs: Anticuerpos; IMM: Inmunomoduladores; ADA: Anticuerpos Anti-droga.

Haciendo uso de estas estrategias basadas en la medición de los niveles de IFX, podríamos hacer un uso óptimo de estos fármacos. La experiencia acumulada de casi 2 décadas con la terapia anti-TNF, nos obliga a hacer un uso adecuado de ella, para ello es necesario optimizar su manejo, incorporando a nuestra práctica clínica diaria la monitorización/medición rutinaria de niveles de fármaco en sangre para poder mantener una actitud proactiva.

6.1.4 Hallazgos en el análisis económico

Obviamente, y más hoy en día, cualquier actitud diagnóstica-terapéutica lleva asociado un análisis de costes. Es evidente que desde el punto de vista clínico, la medición de niveles y de ADAs supone un atractivo y un complemento más para monitorizar a nuestros pacientes y ofrecerles posibilidades de respuesta al tratamiento superiores (dentro de lo complicado que es el manejo de los pacientes con EII). De esta forma, uno de los objetivos de nuestro estudio fue analizar el coste que representaba la medición de niveles y más aún, una actitud proactiva en el manejo de nuestros pacientes.

De esta manera, analizamos el coste que tenía la actitud proactiva frente al manejo empírico o clínico tradicional. Hemos analizado el coste del cambio de tratamiento a otro antiTNF, a otra diana y la retirada del fármaco y lo hemos comparado con la actitud que hubiéramos tomado en condiciones de práctica clínica habitual. Los resultados son tremendamente concluyentes: la medición de niveles y actuar de forma proactiva ahorra costes y, por tanto, abogamos, en base a nuestros resultados y los de otros estudios^{104,111,112}, a utilizarla. En nuestro análisis económico preliminar donde comparábamos la optimización de niveles basada en la clínica (empírica) vs la optimización atendiendo a los niveles (objetiva), obtuvimos un ahorro de 57.381 € para una n de 84 pacientes cuando nuestra actitud estaba basada en los niveles.

Sin duda, una de las acciones que más ahorro supone es la desintensificación del tratamiento en aquellos pacientes en remisión que presentan concentraciones de IFX

supraterapéuticas, es decir, por encima del rango propuesto en nuestro estudio. En el estudio TAXIT, se vio que la desintensificación del tratamiento mediante una reducción de la dosis o un aumento del tiempo interdosis en pacientes con concentraciones de IFX >7 µg/ml asociaba una importante reducción de los costes medicamentosos (de hasta un 28%) sin alterar la tasa de remisión clínica obtenida¹⁰⁴. En EEUU, se ha estimado el coste anual de la terapia biológica por paciente en más de 25000\$²¹, por lo que son terapias caras, que reportan un importante gasto sanitario. Dado que el uso de estos fármacos en nuestro medio no para de crecer, es fundamental reducir los costes, con el objetivo de garantizar que son una opción terapéutica costo-efectiva a largo plazo. Así, la desintensificación basada en niveles de IFX ha demostrado ser más eficaz que aquella realizada de forma empírica^{111,150}, por lo que ésta sería otra potencial aplicación de conocer niveles en la práctica clínica.

6.2 Fortalezas y limitaciones

Sabemos que existe una correlación positiva entre altos niveles plasmáticos de fármaco y resultados terapéuticos favorables.

Considerando que la principal limitación de la monitorización de niveles es el desconocimiento de los umbrales exactos que debemos alcanzar, la principal fortaleza de nuestro trabajo es que establecimos unos puntos de corte (mediante la curva de ROC) y rangos de niveles (mediante el análisis por cluster) para los pacientes que lograban alcanzar remisión clínica.

De igual modo destacar que hemos tenido en cuenta hasta 3 determinaciones de niveles para realizar el análisis. En la mayoría de los estudios los resultados en cuanto a remisión/niveles y la actitud terapéutica es en base a una sola determinación.

También destacar que aparte de analizar la relación entre niveles de IFX y remisión clínica, hemos tratado de demostrar la utilidad de la monitorización de niveles y ADAs, analizando la actitud terapéutica tomada en base a niveles en cada paciente e incluso la

remisión posterior al cambiar de diana terapéutica. También destacar que hemos detallado todas las características que presentaban los pacientes que desarrollaron ADAs.

La determinación de niveles no sólo la hemos realizado en el escenario más típico, en fase de mantenimiento cuando hay pérdida de respuesta, sino que también medimos niveles en fase de mantenimiento cuando el paciente estaba en remisión clínica para poder emplear una actitud proactiva, minimizar efectos adversos del fármaco y ahorrar costes.

Otro punto fuerte de nuestro estudio es que realizamos un análisis económico preliminar para demostrar que la monitorización de niveles de forma proactiva no es sólo más eficaz sino también más coste/efectiva que la realizada de forma empírica (basándonos únicamente en la clínica del paciente).

Y como última fortaleza destacar que, para identificar las hipotéticas variables que podrían actuar como factores de riesgo o protector para alcanzar la remisión clínica, realizamos un análisis uni y multivariante, con el objeto de determinar, posteriormente posibles modelos de regresión de Cox multivariantes que las incluyan y puedan valorar la relación entre el tiempo hasta la remisión clínica.

Nuestro estudio presenta **limitaciones** que merecen la pena ser comentadas y valoradas.

En primer lugar, analizamos los datos de forma retrospectiva, lo que supone, claramente, un déficit metodológico, ya que tanto la exactitud, así como la fiabilidad de los datos, es menor que si lo hubiéramos realizado de forma prospectiva. Los datos fueron registrados usando los registros electrónicos clínicos de los pacientes y esto podría provocar la pérdida de información.

En segundo lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo y realizado al comienzo de cuando nos estábamos familiarizando con los niveles, muchas de las segundas y terceras determinaciones no estaban registradas, por lo que la n para el segundo y tercer momento se hace más pequeña. Por ejemplo únicamente obtuvimos 34 determinaciones en la tercera medición para pacientes con CU, de ahí que los resultados sean inciertos para los pacientes

con CU. Probablemente la falta de significación en los análisis en la CU sea porque necesitamos una muestra mayor.

Además, otra limitación importante ha sido la imposibilidad de comparar la variable remisión clínica con otras variables distintas a los niveles de IFX, a pesar de que se conoce la existencia de diversos factores que pueden modificar la respuesta clínica a la terapia con fármacos anti-TNF α . Por ejemplo, niveles altos de PCR y calprotectina fecal, niveles bajos de albúmina o un alto índice de masa corporal pueden aumentar el aclaramiento de IFX¹⁰³, haciendo que sus niveles en sangre desciendan y que, por tanto, no se alcance respuesta clínica. Haber analizado la relación entre estas variables y la remisión clínica nos habría permitido establecer otros posibles predictores de respuesta clínica al tratamiento con IFX diferentes a la concentración de IFX y quizás podría haber justificado algunos de los hallazgos de nuestros estudios, como la necesidad de concentraciones tan altas de IFX en nuestros pacientes con CU para obtener remisión clínica.

A parte de estos factores estudiados que sabemos que modifican la farmacocinética de IFX aumentando su aclaramiento, recientemente se están estudiando nuevos predictores de respuesta para los anti-TNF, como por ejemplo, el reciente estudio de Sazonovs et al¹⁵¹, donde encontraban asociación entre la presencia del genoma HLA-DQA1*05 y el desarrollo de anticuerpos contra los anti-TNF. Otro estudio reciente es el de Verstockt et al¹⁵², en el que concluyeron que una baja expresión del biomarcador TREM-1 en sangre y mucosa predice buena respuesta a los anti-TNF.

Por otro lado, otra limitación de este estudio ha sido que la remisión se ha definido atendiendo exclusivamente a escalas clínicas (índice de Harvey-Brashaw para la EC e índice Parcial de Mayo para la CU), sin tener en consideración otras formas de remisión, como son la bioquímica (descenso de niveles de PCR y calprotectina), la endoscópica (curación macroscópica de la mucosa) o la histológica (curación microscópica). Por tanto, aunque se hayan conseguido determinar los niveles de IFX asociados a remisión clínica, ha resultado imposible determinar si estos niveles de IFX se asocian también a remisión bioquímica,

endoscópica o histológica, o si, por el contrario, en la población de estudio seguía existiendo actividad inflamatoria a pesar de la remisión de la sintomatología.

En quinto lugar, recalcar que nuestro estudio ha sido realizado en fase de mantenimiento por lo que no tenemos niveles IFX en fase de inducción/postinducción que sería otro escenario interesante a analizar. De forma general, la presencia de altos niveles séricos de fármaco durante la fase de inducción y tras la misma predicen mayor supervivencia del fármaco y mejores resultados. La monitorización durante esta fase es útil para identificar a los no respondedores primarios. Hasta el 30% de los pacientes tratados con anti-TNF pueden presentar fallo primario. Por tanto, una optimización precoz del tratamiento puede prevenir algunos casos de no respuesta primaria relacionada con fallo farmacocinético (concentraciones bajas de fármaco) y conducir a mejores resultados a corto y largo plazo¹¹⁰.

Como última limitación comentar que, únicamente analizamos los resultados para la medición de niveles de IFX, para Adalimumab no analizamos los datos porque las muestras eran más heterogéneas. Actualmente, en nuestro hospital, estamos midiendo de forma rutinaria niveles de IFX y ADA, y estamos comenzando con las mediciones de niveles de Vedolizumab y Ustekinumab, aunque los datos para estos dos últimos son escasos.

6.3 Aplicabilidad

La monitorización con niveles de fármaco constituye una herramienta más en el manejo del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal que nos puede orientar a entender o identificar el mecanismo de fallo del tratamiento y adaptar la estrategia terapéutica más idónea en consecuencia. Al mismo tiempo, permite personalizar el tratamiento, optimizando la dosis de manera individualizada y más eficiente. Es importante hacer una interpretación de los resultados contextualizándolo en la situación clínica que nos encontremos.

Nuestros resultados para EC fueron acordes con los de la literatura, apoyando la premisa de que los niveles de IFX son un parámetro objetivo que se relacionan con la

respuesta clínica. Sin embargo, para los pacientes con CU los resultados fueron inciertos y más heterogéneos probablemente por lo discutido anteriormente.

Aunque los puntos de corte no están bien establecidos, éstos van a variar en función del objetivo terapéutico y de la fase del tratamiento. De forma que durante la fase de inducción necesitaremos niveles más altos para conseguir mejores resultados a corto plazo. Por otro lado, a objetivos más ambiciosos, por ejemplo, curación mucosa, tendremos que buscar umbrales más altos.

El objetivo principal de nuestro estudio fue determinar nuestros puntos de corte asociados a remisión clínica en pacientes en fase de mantenimiento diferenciando EC y CU. Se han conseguido establecer los puntos de corte de IFX entre los que es esperable remisión clínica para los pacientes con EC (4-8 µg/ml), que se asemejan a los reseñados por los estudios de referencia en este campo de trabajo y que, por tanto, podrían usarse en nuestro medio para optimizar el tratamiento con IFX. También se han establecido puntos de corte para la CU (8-14 µg/ml), si bien los niveles obtenidos en nuestro estudio para la CU y los propuestos en los estudios actuales publicados difieren ampliamente entre sí, por lo que en un futuro deberían de realizarse más trabajos en esta línea para determinar qué concentraciones son predictoras realmente de remisión clínica en los pacientes con CU.

Aunque los escenarios más útiles para la monitorización podrían ser durante la inducción y la pérdida de respuesta secundaria, es importante valorar llevar a cabo una estrategia proactiva durante la fase de remisión ya que parece estar asociada a mejores resultados, menos efectos adversos y menores costes. La implementación de algoritmos terapéuticos basados en niveles en nuestra práctica clínica nos permitirá optimizar el tratamiento biológico de forma que la duración del mismo y los resultados se mantengan en el tiempo.

Consideramos que este estudio es muy útil en nuestra práctica clínica, ya que, en base a nuestros resultados hemos implementado una monitorización de niveles de IFX con actitud proactiva y un rango terapéutico de mantenimiento de 4-8 µg/ml para los pacientes con EC.

7. CONCLUSIONES

7. Conclusiones

- 1) Los niveles de IFX son un parámetro objetivo que se relacionan con la respuesta clínica en los pacientes con EI:
 - 1.1 En la EC el mejor punto de corte que clasifica a nuestros pacientes en remisión clínica sí o no es de 4 µg/ml con un intervalo asociado a remisión de 4-8 µg/ml.
 - 1.2 En la CU no hemos conseguido determinar un punto de corte, pero sí un intervalo aproximado de 8-13 µg/ml asociado a remisión clínica.
- 2) Los factores relacionados con la no remisión clínica son la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad y el tiempo de tratamiento con IFX.
- 3) La monitorización de niveles de IFX es útil y permite tener una actitud terapéutica proactiva.
- 4) El porcentaje de pacientes que desarrollan ADAs es del 7% y en todos ellos se suspende el tratamiento.
- 5) La medición de niveles de IFX de forma proactiva es más coste-eficaz que la realizada de forma empírica.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía

1. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, et al. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: state of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):21-46. doi:10.3748/wjg.v21.i1.21
2. Panés Díaz J. Enfermedad inflamatoria del intestino. In: Rozman C, Cardellach F, eds. *Enfermedades Del Aparato Digestivo: Gastroenterología y Hepatología.* 17^a edición. Barcelona: Elsevier España; 2014:101-112.
3. Yamamoto Furusho JK, ed. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Aspectos Básicos y Clínicos.* México D.F: Editorial Alfil; 2010.
4. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19 Suppl A:5A-36A. doi:10.1155/2005/269076
5. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
6. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(4):431-440. doi:10.1080/00365520802600961
7. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493
8. TRUELOVE SC, WITTS LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J.* 1955;2(4947):1041-1048. doi:10.1136/bmj.2.4947.1041
9. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(2):763-786. doi:10.1053/j.gastro.2006.12.038
10. Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5:579-588. doi:10.4291/wjgp.v5.i4.579
11. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6(1):8-15. doi:10.1097/00054725-200002000-00002
12. Louis E, Collard A, Oger AF, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut.* 2001;49(6):777 LP - 782. doi:10.1136/gut.49.6.777

13. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(6):1415-1422. doi:10.1002/ibd.21506
14. Peyrin-Biroulet L, Billioud V, D'Haens G, et al. Development of the Paris definition of early Crohn's disease for disease-modification trials: results of an international expert opinion process. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(12):1770-1776. doi:10.1038/ajg.2012.117
15. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119(4):895-902. doi:10.1053/gast.2000.18144
16. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2006;130(3):650-656.
17. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, et al. Systematic review with meta-analysis: mucosal healing is associated with improved long-term outcomes in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(3):317-333. doi:10.1111/apt.13475
18. Malik TA. Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors. *Surg Clin North Am.* 2015;95(6):1105-1122. doi:10.1016/j.suc.2015.07.006
19. Gómez-Gómez GJ, Masedo Á, Yela C, et al. Current stage in inflammatory bowel disease: What is next? *World J Gastroenterol.* 2015;21(40):11282-11303. doi:10.3748/wjg.v21.i40.11282
20. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Publ Gr.* 2015;12(12):720-727. doi:10.1038/nrgastro.2015.150
21. Fernández A, Hernández V, Martínez-Ares D, et al. Incidence and phenotype at diagnosis of inflammatory bowel disease. Results in Spain of the EpiCom study. *Gastroenterol Hepatol.* 2015;38(9):534-540. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.07.009
22. Cueto-torreblanca I, Camargo-camero R, Andrade-bellido R, et al. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en Málaga: incidencia y seguimiento a la cohorte diagnosticada en 2007-2008. 2017;109(8):572-577. doi:10.17235/reed.2017.4708/2016
23. Chaaro-Benallal D, Guerra-Veloz MF, Argüelles-Arias F, et al. Evolution of the incidence of inflammatory bowel disease in southern Spain. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2017;109(11):757-760. doi:10.17235/reed.2017.4739/2016
24. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
25. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw.* 2017;17(1):25. doi:10.4110/in.2017.17.1.25
26. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-342.

27. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(1):1-5. doi:10.1002/ibd.21385
28. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet*. 2002;70(4):845-857. doi:10.1086/339432
29. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet*. 2004;36(5):471-475. doi:10.1038/ng1339
30. Cleynen I, Vermeire S. The genetic architecture of inflammatory bowel disease: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(6):456-463. doi:10.1097/MOG.0000000000000215
31. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, et al. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*. 2013;145(2):293-308. doi:10.1053/j.gastro.2013.05.050
32. Turpin W, Espin-Garcia O, Xu W, et al. Association of host genome with intestinal microbial composition in a large healthy cohort. *Nat Genet*. 2016;48(11):1413-1417. doi:10.1038/ng.3693
33. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science*. 2009;326(5960):1694-1697. doi:10.1126/science.1177486
34. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59-65. doi:10.1038/nature08821
35. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780-13785. doi:10.1073/pnas.0706625104
36. Varela E, Manichanh C, Gallart M, et al. Colonisation by *Faecalibacterium prausnitzii* and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(2):151-161. doi:10.1111/apt.12365
37. Wright EK, Kamm MA, Teo SM, et al. Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1219-1228. doi:10.1097/MIB.0000000000000382
38. Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*. 2014;15(3):382-392. doi:10.1016/j.chom.2014.02.005
39. Becker C, Neurath MF, Wirtz S. The Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease. *ILAR J*. 2015;56(2):192-204. doi:10.1093/ilar/ilv030
40. Barclay A, Russell R, Wilson M, et al. Systematic Review: The Role of Breastfeeding in

- the Development of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr*. 2009;155:421-426. doi:10.1016/j.jpeds.2009.03.017
41. Xu L, Lochhead P, Ko Y, et al. Systematic review with meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):780-789. doi:10.1111/apt.14291
 42. Harries AD, Jones L, Heatley R V, et al. Smoking habits and inflammatory bowel disease: effect on nutrition. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6323):1161. doi:10.1136/bmj.284.6323.1161
 43. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(11):1462-1471. doi:10.4065/81.11.1462
 44. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(9):2394-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02064.x
 45. Zapata L, Paulen M, Cansino C, et al. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systematic review. *Contraception*. 2010;82:72-85. doi:10.1016/j.contraception.2010.02.012
 46. 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):171-176. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01680.x
 47. Kaplan GG, Jackson T, Sands BE, et al. The risk of developing Crohn's disease after an appendectomy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2925-2931. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.02118.x
 48. Soon IS, Molodecky NA, Rabi DM, et al. The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:51. doi:10.1186/1471-230X-12-51
 49. Klement E, Lysy J, Hoshen M, et al. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(7):1775-1782. doi:10.1111/j.1572-0241.2008.01905.x
 50. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, et al. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8900):766-767. doi:10.1016/s0140-6736(94)91841-4
 51. Shaw S, Blanchard J, Bernstein C. Association Between the Use of Antibiotics in the First Year of Life and Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2687-2692. doi:10.1038/ajg.2010.398
 52. Kronman MP, Zaoutis TE, Haynes K, et al. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2012;130(4):e794-e803. doi:10.1542/peds.2011-3886

53. Rodríguez LAG, Ruigómez A, Panés J. Acute Gastroenteritis Is Followed by an Increased Risk of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1588-1594. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.004
54. Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al. Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2008;135(3):781-786. doi:10.1053/j.gastro.2008.05.081
55. Maaser C, Langholz E, Gordon H, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):905-920. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw223
56. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, et al. The inflammatory bowel diseases and ambient air pollution: a novel association. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2412-2419. doi:10.1038/ajg.2010.252
57. Aamodt G, Bengtson M-B, Vatn MH. Can temperature explain the latitudinal gradient of ulcerative colitis? Cohort of Norway. *BMC Public Health*. 2013;13(1):530. doi:10.1186/1471-2458-13-530
58. van der Sloot KWJ, Amini M, Peters V, et al. Inflammatory Bowel Diseases: Review of Known Environmental Protective and Risk Factors Involved. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(9):1499-1509. doi:10.1097/MIB.0000000000001217
59. Laroux FS, Pavlick KP, Wolf RE, et al. Dysregulation of Intestinal Mucosal Immunity: Implications in Inflammatory Bowel Disease. *Physiology*. 2001;16(6):272-277. doi:10.1152/physiologyonline.2001.16.6.272
60. Melmed GY, Abreu MT. New insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6(6):474-481. doi:10.1007/s11894-004-0069-3
61. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet*. 2002;359(9300):62-69. doi:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07284-7
62. Lim W-C, Hanauer SB. Emerging biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2004;4:66-85.
63. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nat Immunol*. 2004;5(6):569-573. doi:10.1038/ni1079
64. Göke M, Podolsky DK. 1 Regulation of the mucosal epithelial barrier. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1996;10(3):393-405. doi:https://doi.org/10.1016/S0950-3528(96)90049-4
65. Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(7):521-533. doi:10.1038/nri1132
66. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991;324(2):84-88.
67. Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that

- produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest*. 2004;113(10):1490-1497.
68. Butcher EC, Picker LJ. Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* (80-). 1996;272(5258):60-67.
 69. de Baey A, Mende I, Baretton G, et al. A subset of human dendritic cells in the T cell area of mucosa-associated lymphoid tissue with a high potential to produce TNF- α . *J Immunol*. 2003;170(10):5089-5094.
 70. Hinojosa J. Anticuerpos anti-TNF en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23(5):215-261.
 71. Billmeier U, Dieterich W, Neurath MF, et al. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(42):9300-9313. doi:10.3748/wjg.v22.i42.9300
 72. Sánchez Cano D, Callejas Rubio JL, Ortego Centeno N. Uso de los fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral en las enfermedades autoinmunes: situación actual. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(12):471-477. doi:https://doi.org/10.1157/13126958
 73. Bradley J. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol*. 2008;214:149-160. doi:10.1002/path
 74. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, et al. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev*. 2017;16(4):416-426. doi:10.1016/j.autrev.2017.02.013
 75. Sands BE. NOVEL THERAPIES FOR INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):323-351. doi:https://doi.org/10.1016/S0889-8553(05)70059-5
 76. Lichtenstein GR. Is infliximab effective for induction of remission in patients with ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis*. 2001;7(2):89-93.
 77. Reinecker H, Steffen M, Witthoef T, et al. Enhand secretion of tumour necrosis factor- α , IL-6, and IL-1 β by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol*. 1993;94(1):174-181.
 78. Nielsen OH, Gionchetti P, Ainsworth M, et al. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(10):2923-2928.
 79. Evans RC, Clarke L, Heath P, et al. Treatment of ulcerative colitis with an engineered human anti-TNF α antibody CDP571. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11(6):1031-1035.
 80. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2017;44(4):673-692. doi:10.1016/j.pop.2017.07.010
 81. Danese S, Fiorino G, Mary J-Y, et al. Development of Red Flags Index for Early Referral

- of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn's Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis*. 2015;9(8):601-606. doi:10.1093/ecco-jcc/jjv067
82. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis*. 2013;45(2):89-94. doi:10.1016/j.dld.2012.09.005
 83. Bryant R V., Brain O, Travis SPL. Conventional drug therapy for inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2014;50(1):90-112. doi:10.3109/00365521.2014.968864
 84. Sultan KS, Berkowitz JC, Khan S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(2):103-113. doi:10.4292/wjgpt.v8.i2.103
 85. Weisshof R, El Jurdi K, Zmeter N, et al. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2018;35(11):1746-1762. doi:10.1007/s12325-018-0795-9
 86. Boland BS, Vermeire S. Janus Kinase Antagonists and Other Novel Small Molecules for the Treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(3):627-644. doi:10.1016/j.gtc.2017.05.015
 87. Felice C, Marzo M, Pugliese D, et al. Therapeutic drug monitoring of anti-TNF- α agents in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(8):1107-1117. doi:10.1517/14712598.2015.1044434
 88. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004;350(9):876-885. doi:10.1056/nejmoa030815
 89. Kaida-Yip F, Deshpande K, Saran T, et al. Biosimilars: Review of current applications, obstacles, and their future in medicine. *World J Clin cases*. 2018;6(8):161-166. doi:10.12998/wjcc.v6.i8.161
 90. Papamichael K, Van Stappen T, Jairath V, et al. Review article: pharmacological aspects of anti-TNF biosimilars in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(10):1158-1169. doi:10.1111/apt.13402
 91. Billiet T, Rutgeerts P, Ferrante M, et al. Targeting TNF-alpha for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(1):75-101. doi:10.1517/14712598.2014.858695
 92. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9317):1541-1549. doi:10.1016/S0140-6736(02)08512-4
 93. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-2476. doi:10.1056/NEJMoa050516
 94. Vulliemoz M, Brand S, Juillerat P, et al. TNF-Alpha Blockers in Inflammatory Bowel

- Diseases: Practical Recommendations and a User's Guide: An Update. *Digestion*. 2020;101(Suppl1):16-26. doi:10.1159/000506898
95. Núñez P, Figueroa C, Flores L, et al. Terapia combinada en enfermedad inflamatoria intestinal: ¿Una asociación necesaria? *Gastroenterol latinoam*. 2018;29(2):69-74.
 96. Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):276-282. doi:10.1111/apt.13862
 97. Roblin X, Boschetti G, Williet N, et al. Azathioprine dose reduction in inflammatory bowel disease patients on combination therapy: an open-label, prospective and randomised clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):142-149. doi:10.1111/apt.14106
 98. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1259-1266. doi:10.1093/ecco-jcc/ijw152
 99. Valdés-Delgado T, Argüelles-Arias F, Guerra-Veloz MF, et al. Estudio piloto sobre la utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos Anti-Infliximab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en práctica clínica. Estudio "Inflixilevel." *Rapd Online*. 2018;41:68-72.
 100. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):30-51. doi:10.1111/apt.13445
 101. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):e135-5. doi:10.1038/ctg.2015.63
 102. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13(1):24-30. doi:10.1016/j.autrev.2013.06.002
 103. Lopetuso LR, Gerardi V, Papa V, et al. Can we predict the efficacy of anti-TNF- α agents? *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1-17. doi:10.3390/ijms18091973
 104. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148(7):1320-1329.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.02.031
 105. Spencer EA, Dubinsky MC. Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease: History and Future Directions. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(6):1309-1326. doi:10.1016/j.pcl.2017.08.008
 106. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(3):310-318. doi:10.3109/00365521.2010.536254
 107. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, et al. Association between pharmacokinetics of

- adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014;12(1):80-84.e2. doi:10.1016/j.cgh.2013.07.010
108. Papamichael K, Cheifetz AS. Therapeutic Drug Monitoring in IBD: The New Standard-of-Care for Anti-TNF Therapy. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(5):673-676. doi:10.1038/ajg.2017.21
 109. Papamichael K, Castele N Vande, et al. Therapeutic Drug Monitoring During Induction of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Defining a Therapeutic Drug Window. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(9):1510-1515. doi:10.1097/MIB.0000000000001231
 110. Bar-Yoseph H, Levhar N, Selinger L, et al. Early drug and anti-infliximab antibody levels for prediction of primary nonresponse to infliximab therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):212-218. doi:10.1111/apt.14410
 111. Vande Castele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on the Role of Therapeutic Drug Monitoring in the Management of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;153(3):835-857.e6. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.031
 112. Papamichael K, Chachu KA, Vajravelu RK, 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 Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2017;15(10):1580-1588.e3. doi:10.1016/j.cgh.2017.03.031
 113. Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, 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):1037-1053. doi:10.1111/apt.14368
 114. Papamichael K, Lin S, Moore M, et al. Infliximab in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2019;10:2040622319838443. doi:10.1177/2040622319838443
 115. Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut.* 2015;64(10):1539-1545. doi:10.1136/gutjnl-2014-307883
 116. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, et al. Association Between Serum Infliximab Trough Concentrations During Maintenance Therapy and Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(10):2266-2271. doi:10.1093/ibd/izy132
 117. Imaeda H, Bamba S, Takahashi K, et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. *J Gastroenterol.* 2014;49(4):674-682. doi:10.1007/s00535-013-

118. Morita Y, Bamba S, Takahashi K, et al. Prediction of clinical and endoscopic responses to anti-tumor necrosis factor- α antibodies in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(8):934-941. doi:10.3109/00365521.2016.1144781
119. Ward MG, Warner B, Unsworth N, et al. Infliximab and adalimumab drug levels in Crohn's disease: contrasting associations with disease activity and influencing factors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(2):150-161. doi:10.1111/apt.14124
120. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):933-940. doi:10.1111/apt.13970
121. Magro F, Afonso J, Lopes S, et al. Clinical performance of an infliximab rapid quantification assay. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(9):651-660. doi:10.1177/1756283X17722916
122. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, et al. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(4):478-484. doi:10.1111/apt.14458
123. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2016;14(4):550-557.e2. doi:10.1016/j.cgh.2015.10.025
124. Huang VW, Prosser C, Kroeker KI, et al. Knowledge of Fecal Calprotectin and Infliximab Trough Levels Alters Clinical Decision-making for IBD Outpatients on Maintenance Infliximab Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(6):1359-1367. doi:10.1097/MIB.0000000000000376
125. Yarur AJ, Kubiłun MJ, Czul F, et al. Concentrations of 6-thioguanine nucleotide correlate with trough levels of infliximab in patients with inflammatory bowel disease on combination therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015;13(6):1118-24.e3. doi:10.1016/j.cgh.2014.12.026
126. van Hoeve K, Dreesen E, Hoffman I, et al. Higher Infliximab Trough Levels Are Associated With Better Outcome in Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2018;12(11):1316-1325. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy111
127. Nencini F, Pratesi S, Petroni G, et al. Assays and strategies for immunogenicity assessment of biological agents. *Drug Dev Res*. 2014;75 Suppl 1:S4-6. doi:10.1002/ddr.21184
128. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(8):1264-1275. doi:10.1002/ibd.20899

129. Wang S-L, Ohrmund L, Hauenstein S, et al. Development and validation of a homogeneous mobility shift assay for the measurement of infliximab and antibodies-to-infliximab levels in patient serum. *J Immunol Methods*. 2012;382(1):177-188. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jim.2012.06.002>
130. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Clinical Implications of Measuring Drug and Anti-Drug Antibodies by Different Assays When Optimizing Infliximab Treatment Failure in Crohn's Disease: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Off J Am Coll Gastroenterol* | *ACG*. 2014;109(7). https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2014/07000/Clinical_Implications_of_Measuring_Drug_and.21.aspx.
131. Warman A, Straathof JWA, Derijks LJJ. Therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease patients in a teaching hospital setting: results of a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(3):242-248. doi:10.1097/MEG.0000000000000279
132. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):760-767. doi:10.1038/ajg.2008.88
133. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: A randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63(6):919-927. doi:10.1136/gutjnl-2013-305279
134. Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006;4(10):1248-1254. doi:10.1016/j.cgh.2006.06.025
135. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):736-743. doi:10.1016/j.crohns.2012.10.019
136. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic Drug Monitoring in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2017;153(3):827-834. doi:10.1053/j.gastro.2017.07.032
137. Roblin X, Rinaudo M, Del Tedesco E, et al. Development of an algorithm incorporating pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(8):1250-1256. doi:10.1038/ajg.2014.146
138. Adedokun OJ, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Association between serum concentration of infliximab and efficacy in adult patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;147(6):1296-1307.e5. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.035

139. Davidov Y, Ungar B, Bar-Yoseph H, et al. Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(5):549-555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw182
140. Roblin X, Boschetti G, Duru G, et al. Distinct Thresholds of Infliximab Trough Level Are Associated with Different Therapeutic Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Observational Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):2048-2053. doi:10.1097/MIB.0000000000001223
141. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):350-5.e2. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.016
142. Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2003;348(7):601-608. doi:10.1056/NEJMoa020888
143. Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-1212. doi:10.1136/gutjnl-2019-319758
144. Sprakes MB, Ford AC, Warren L, et al. Efficacy, tolerability, and predictors of response to infliximab therapy for Crohn's disease: A large single centre experience. *J Crohn's Colitis*. 2012;6(2):143-153. doi:10.1016/j.crohns.2011.07.011
145. Moran GW, Dubeau M, Kaplan GG, et al. Phenotypic Features of Crohn's Disease Associated With Failure of Medical Treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(3):434-442.e1. doi:10.1016/j.cgh.2013.08.026
146. Tighe D, McNamara D. Clinical impact of immunomonitoring in the treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):414-425. doi:10.3748/wjg.v23.i3.414
147. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2004;2(7):542-553. doi:10.1016/s1542-3565(04)00238-1
148. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: Adding value to current practice. *J Clin Pharmacol*. 2015;55 Suppl 3:S39-50. doi:10.1002/jcph.374
149. Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, et al. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019;68(5):814-828. doi:10.1136/gutjnl-2017-315671

150. Lucidarme C, Petitcollin A, Brochard C, et al. Predictors of relapse following infliximab de-escalation in patients with inflammatory bowel disease: the value of a strategy based on therapeutic drug monitoring. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(2):147-154. doi:10.1111/apt.15046
151. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, 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):189-199. doi:10.1053/j.gastro.2019.09.041
152. Verstockt B, Verstockt S, Dehairs J, et al. Low TREM1 expression in whole blood predicts anti-TNF response in inflammatory bowel disease. *EBioMedicine.* 2019;40:733-742. doi:https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.01.027

9. ANEXOS

9. Anexos

9.1 Índice de actividad de Harvey-Bradshaw en EC (Anexo 1)

Tabla 1. Índice de actividad de Harvey-Bradshaw para la EC		
Variables	Puntos	
1. Estado general	Muy bueno = 0 Regular = 1 Malo = 2 Muy malo = 3 Malísimo = 4	
2. Dolor abdominal	No = 0 Leve = 1 Moderado = 2 Intenso = 3	
3. Número de deposiciones líquidas diarias	n = puntos	
4. Masa abdominal	No = 0 Dudosa = 1 Definida = 2 Definida y dolorosa = 3	
5. Complicaciones (+1 punto cada una)	Artralgias Uveítis Eritema nodoso Aftas	Pioderma gangrenoso Fístula anal Otras fistulas Abscesos
Puntuación: <6 leve / 6-12 moderada / >12 grave		

9.2 Índice parcial de Mayo para CU (Anexo 2)

Tabla 2. Índice parcial de Mayo para CU	
VARIABLES	PUNTOS
1. Número de las deposiciones (Basado en los últimos 3 días)	Normal = 0 1-2 más de lo habitual = 1 3-4 más de lo habitual = 2 ≥5 o más de lo habitual = 3
2. Sangrado rectal (Basado en los últimos 3 días)	Sin sangre = 0 Estrías de sangre con las heces, menos de la mitad de las veces = 1 Sangre evidente con las deposiciones la mayoría de las veces = 2 Sangre incluso sin heces = 3
3. Valoración general del médico	Normal = 0 Enfermedad leve = 1 Enfermedad moderada = 2 Enfermedad severa = 3
Puntuación: 0-1 remisión / 2-4 leve / 5-6 moderada / 7-9 severa	

9.3 Hoja de Información para los pacientes y consentimiento Informado de participación en el estudio (Anexo 3)

MONITORIZACIÓN DE NIVELES DE INFLIXIMAB Y ANTICUERPO ANTI-INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN PRÁCTICA CLÍNICA

Información para el Paciente

1. Objetivo

Este documento tiene por objeto pedirle su consentimiento para ser incluido en un estudio encaminado a recoger datos de su historia clínica, para valorar si la medición de niveles de Infliximab (IFX) es un parámetro objetivo como predictor de remisión clínica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Usted tiene una EII (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis indeterminada), que se caracteriza por producir una inflamación en el intestino, de causa desconocida. Usted, por el curso de su enfermedad, necesita diferentes tipos de tratamientos farmacológicos, dentro de ellos Infliximab. Lamentablemente hasta un 40% de los pacientes no presentan mejoría clínica con el uso de los mismos o empeoran tras un tiempo de uso. Queremos optimizar el tratamiento con IFX y para ello medir los niveles de IFX y anticuerpos anti-Infliximab para adaptar la cantidad de fármaco a cada paciente de forma individualizada.

2. Descripción de los procedimientos

En caso de que usted nos otorgue autorización, se recogerán datos clínicos y analíticos de su historia clínica y otros que usted nos facilite específicamente, los que serán transferidos a una base de datos construida a tal fin. Los datos serán transmitidos de forma anónima, mediante un código, de forma que sólo el médico que le atiende podrá saber que le pertenecen a usted en particular.

3. Beneficios

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de la participación en este estudio. Tampoco recibirá por su participación en el mismo ninguna compensación económica.

En el futuro, la información obtenida en este estudio puede permitir un mejor conocimiento del uso de los tratamientos biológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, lo que supondría un beneficio para los pacientes.

4. Riesgos

La participación en este estudio no comporta para usted ningún riesgo.

5. Participación voluntaria

Se entiende que su participación en el estudio es totalmente libre y voluntaria, y que puede retirarse del mismo en cualquier momento, sin que ello le suponga ningún perjuicio, y sin necesidad de dar ninguna explicación o justificación. En caso de retirada, el paciente seguirá recibiendo el mismo tipo de cuidados y de apoyo por parte del equipo médico durante su enfermedad.

Usted puede negarse a participar en el mismo y tiene derecho a revocar su consentimiento. Ninguna de estas circunstancias va a influir sobre los cuidados médicos que usted reciba en el futuro.

Del mismo modo, si usted retira el consentimiento, las hojas del estudio que contengan información sobre usted serán destruidas en el propio centro.

6. Confidencialidad

Sus datos clínicos estarán a disposición de los investigadores y se incluirán (junto con los de los otros pacientes que participen) en las publicaciones que se deriven del estudio, pero siempre de forma anónima, garantizando la confidencialidad de sus datos personales, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Usted tiene la posibilidad de ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición sobre sus datos, para ello puede ponerse en contacto con el investigador responsable del estudio, el Dr. Federico Argüelles Arias en la Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, teléfono de contacto: 955008801.

Sólo los médicos que le tratan y los miembros del equipo de investigación tendrán acceso a los datos obtenidos, y su historial clínico podrá ser revisado de forma anónima por miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital o del Ministerio de Sanidad, como parte de las auditorias que en su momento pudieran plantearse.

Los resultados del estudio serán publicados en revistas especializadas, sin identificar nunca a los pacientes que se han incluido en el estudio.

Consentimiento Informado

Nombre del paciente:.....

Fecha de nacimiento:.....

Número de historia de paciente:.....

Por la presente declaro que me han sido explicados los objetivos, las características y el motivo del estudio, por el Dr.....

He podido preguntar, acerca del estudio, todas las dudas que he tenido. Además, se me ha proporcionado información por escrito y he tenido tiempo suficiente para tomar mi decisión.

Estoy de acuerdo en participar en el estudio y sé que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones, y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos futuros.

Consiento que los investigadores del estudio tengan acceso a mis datos médicos, que serán absolutamente confidenciales. Estos datos podrán ser incluidos, de forma anónima, en las publicaciones que se deriven del estudio.

El Investigador

El Paciente

.....

(Firma)

.....

(Firma)

.....

(Lugar y Fecha)

.....

(Lugar y Fecha)

9.4 Informe favorable del Comité de Ética de la Investigación (Anexo 4)

dffa



Informe Dictamen Favorable Proyecto Investigación Biomédica

C.P. PI-0151-2016 - C.I.

15 de enero de 2017

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

CERTIFICA

1º. Que el CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío en su reunión del día 22/12/2016, acta 14/2016 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Eficacia y coste-efectividad de medir niveles de Anti-TNF y sus anticuerpos en pacientes con fallo al tratamiento biológico en Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedades Reumatológicas y Psoriasis

Código Promotor: PI-0151-2016 **Código Interno:**
Promotor: Investigador

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEI emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEI acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes CEI/Centros por los Investigadores:

CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío Dr. Federico Argüelles Arias
(Digestivo) Hospital Universitario Virgen Macarena

Lo que firmo en Sevilla, a 15 de enero de 2017

Fdo:

Dr. Víctor Sánchez Margalet
Presidente del CEI de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena y Virgen del Rocío

10. ACTIVIDADES CIENTÍFICAS RELACIONADAS CON LA TESIS

10. Actividades científicas relacionadas con la Tesis Doctoral

PUBLICACIONES

1. Valdés-Delgado T, Argüelles-Arias F, Guerra-Veloz MF, et al. Estudio piloto sobre la utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos Anti-Infliximab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en práctica clínica. Estudio "Inflixilevel." *Rapd Online*. 2018;41:68-72.
2. Valdes Delgado T, Guerra Veloz M, Belvis Jimenez M, et al. P391 Are cut-off ranges of Infliximab serum levels in Crohn's disease always the same in clinical practice? *J Crohn's Colitis*. 2019;13(Supplement_1):S303-S304. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy222.515
3. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Castro Laria L, et al. Cut-off ranges of infliximab serum levels in Crohn's disease in the clinical practice. *Rev Esp enfermedades Dig organo Of la Soc Esp Patol Dig*. 2020;112(10):756-761. doi:10.17235/reed.2020.6539/2019

COMUNICACIONES A CONGRESOS

1. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Argüelles Arias F, et al. Utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos anti-infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en práctica clínica. XLVIII Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Punta Umbría. Octubre 19-21, 2017.
2. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Vilches Arenas V, et al. Utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos anti-infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en práctica clínica. XLIX Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Almería. 29 Noviembre-01 Diciembre, 2018.
3. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Argüelles Arias F, et al. Utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos anti-infliximab en pacientes con enfermedad

inflamatoria intestinal en práctica clínica. Semana de las Enfermedades Digestivas. Valencia. 21-23 Junio, 2018.

4. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Merino Bohórquez V, et al. Utilidad de la monitorización de niveles y anticuerpos anti-infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en práctica clínica. Semana de las Enfermedades Digestivas. Santander. 13-15 Julio, 2019.
5. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Argüelles Arias F, et al. Are cut-off ranges of Infliximab serum levels in Crohn's disease always the same in clinical practice?. 14th Congress of ECCO in Copenhagen on March 6-9, 2019.
6. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Maldonado Pérez B, et al. Puntos de corte de niveles de Infliximab en pacientes con Enfermedad de Crohn. Experiencia local. 50 Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Sevilla. Octubre 28-30, 2019.
7. Valdés Delgado T, Guerra Veloz MF, Argüelles Arias F, et al. Are cut-off ranges of Infliximab serum levels in Crohn's disease always the same in clinical practice?. UEG Week Barcelona on Tuesday, October 22, 2019.

PREMIOS OBTENIDOS

Premio al mejor original de la Revista Andaluza de Patología Digestiva. Por el trabajo titulado: *“Estudio piloto sobre la utilidad de la monitorización de niveles de Infliximab y anticuerpos Anti-Infliximab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en práctica clínica. Estudio Inflixilevel”* del que son autores: Teresa Valdés Delgado, Federico Argüelles Arias, María Fernanda Guerra Veloz, Vicente Merino, Belen Maldonado Pérez, Luisa Castro Laria, Ángel Caunedo Álvarez.