



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Impacto de la monitorización proactiva de Infliximab y el empleo de su biosimilar CPT-13 en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

D^a Lidia Serrano Díaz

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Impacto de la monitorización proactiva de Infliximab y el empleo de su biosimilar CPT-13 en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Autor: D.^a Lidia Serrano Díaz

Directores: D. Carles Iniesta Navalón y D. Enrique Bernal Morell



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD
DE LA TESIS PRESENTADA EN MODALIDAD DE COMPENDIO O ARTÍCULOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D./Dña. Lidia Serrano Díaz

doctorando del Programa de Doctorado en

Denominación del programa de doctorado Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Impacto de la monitorización proactiva de Infliximab y el empleo de su biosimilar CPT-13 en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

y dirigida por,

D./Dña. Carles Iniesta Navalón

D./Dña. Enrique Bernal Morell

D./Dña.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Además, al haber sido autorizada como compendio de publicaciones o, tal y como prevé el artículo 29.8 del reglamento, cuenta con:

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 8 de mayo de 2024

Fdo.:



AUTORIZACIÓN DE LA PRESENTACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL POR EL DIRECTOR/A

El Prof. Dr. D. CARLES INIESTA NAVALÓN Facultativo Especialista de Área en Farmacia Hospitalaria en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia y el Prof. Dr. D. ENRIQUE BERNAL MORELL Facultativo Especialista del Área de Medicina Interna en el Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.

AUTORIZAN la presentación de la Tesis Doctoral titulada “**Impacto de la monitorización proactiva de Infliximab y el empleo de su biosimilar CPT-13 en la enfermedad inflamatoria intestinal**” realizada por **Dña. Lidia Serrano Díaz**, bajo nuestra dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 18 de septiembre de 2023

Los directores de la tesis

INIESTA
NAVALON
CARLES -
[Redacted]

Firmado digitalmente
por INIESTA
NAVALON CARLES -
[Redacted]
Fecha: 2023.09.18
06:23:57 +02'00'

ENRIQUE
BERNAL
MORELL

Firmado
digitalmente por
ENRIQUE|BERNAL|
MORELL
Fecha: 2023.09.08
08:09:23 +02'00'

Fdo. Carles Iniesta Navalón

Enrique Bernal Morell

“El éxito es la suma de pequeños esfuerzos repetidos día tras día”.

Robert Collier

AGRADECIMIENTOS

Es importante reconocer el trabajo y la ayuda de todas las personas que te acompañan en el camino, y te permiten alcanzar tus metas. Este logro no es solo mío, sino, de todos vosotros.

Era el año 2018, me encontraba en mi segundo año de residencia de la especialidad de aparato digestivo, en el Hospital Universitario Reina Sofía de Murcia, cuando gracias a mis tutoras, Isa y Rosa, me embarqué en este proyecto. Ellas me motivaron y me hicieron llegar a Enrique, quien comenzó a guiarme en el mundo de las bases de datos y la estadística, y al alma de esta tesis, Carles.

A ti Carles, gracias por toda tu ayuda, tu motivación, perseverancia, paciencia, y, sobre todo, tu tiempo. Sin ti, es evidente que hoy no podría estar leyendo este trabajo.

A mis compañeros de aparato digestivo del Hospital Reina Sofía, una familia con la que compartí unos felices cuatro años de mi vida. Gracias por todas vuestras enseñanzas.

A mis padres y a mi hermana, a los que les debo todo lo que soy. A mis abuelos, a los que admiro, y con su luz me ayudan cada día.

A mis grandes amigas, Vicky y Arantxa, hemos crecido y madurado juntas, gracias por estar siempre a mi lado.

A mi compañero de vida, Ismael, por caminar juntos, ser mi calma y mi fuerza, cuando las mías flaquean.

A mi hijo, Marco. El motor y la luz de mis días.

Esta tesis doctoral ha sido realizada según la modalidad de compendio de trabajos publicados en revistas incluidas en el Journal Citation Reports (JCR).

Las publicaciones que componen esta tesis son:

1. Serrano-Díaz L, Iniesta-Navalón C, Gómez-Espín R, Nicolás-de Prado I, Bernal-Morell E, Rentero-Redondo L. **Impact of proactive therapeutic drug monitoring of infliximab during the induction phase in IBD patients. A Bayesian approach.** Rev Esp Enferm Dig. 2023 Aug;115 (8):435-443.

- Factor de impacto 2022: **2**

2. Serrano-Díaz L, Iniesta-Navalón C, Gómez-Espin Rosa, Nicolás-de Prado I, Rentero-Redondo L. **Impact of proactive of infliximab monitoring using the Bayesian approach in the maintenance phase in patients with inflammatory bowel disease.** Gastroenterol Hepatol. 2023 Aug-Sep;46(7):504-511.

- Factor de impacto 2022: **1,9**

3. Serrano-Díaz L, Iniesta-Navalón C, Gómez-Espin R, Nicolás-de Prado I, Bernal Morell E, Rentero-Redondo L. **Retrospective observational and comparative cohort study with biosimilar infliximab CPT-13 and reference infliximab in inflammatory bowel disease: effectiveness, drug survival and pharmacokinetics outcomes.** Gastroenterol Hepatol.

- Factor de impacto 2022: **1,9**

RESUMEN

Introducción

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal antiTNF α que ha demostrado su eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sin embargo, entre un 10-40% de pacientes presenta pérdida de respuesta primaria, y entre un 20-40% presenta pérdida de respuesta secundaria. Cada vez hay más evidencia sobre la utilidad de la monitorización farmacocinética (TDM) proactiva para mejorar el control de la EII, aunque siguen existiendo controversias. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la TDM proactiva, en fase de inducción y mantenimiento, basada en el enfoque bayesiano, en comparación con el manejo estándar, en pacientes con EII. Además, en la práctica clínica cada vez es más usual el cambio de IFX de referencia al biosimilar CPT-13, respaldado por múltiples estudios que avalan su eficacia y seguridad, aunque existen pocos estudios de cohortes que comparan la efectividad, los perfiles farmacocinéticos, la inmunogenicidad y la seguridad de IFX y CPT-13 de referencia en situaciones clínicas reales, es por ello, que este estudio adquiere importancia.

Objetivo

El objetivo primario del estudio fue evaluar la respuesta clínica en inducción y mantenimiento, comparando las diferencias existentes según el tipo de TDM (proactiva o reactiva) y el tipo de fármaco empleado (IFX de referencia o CPT-13).

El objetivo secundario fue determinar el número de pacientes que alcanzan un nivel del fármaco (ITL) óptimo en fase de inducción y mantenimiento. Por último, evaluar la supervivencia del fármaco (tiempo desde el inicio hasta su retirada) en función del tipo de TDM (proactiva o reactiva) y del tipo de fármaco (IFX de referencia o CPT-13).

Pacientes y Método

Cohorte observacional retrospectiva de pacientes con EEI > 18 años, siendo un total de 153 pacientes. Se clasificaron inicialmente en dos grupos de acuerdo con la estrategia utilizada para optimizar la dosis de IFX: un grupo de terapia estándar (grupo ST) con ajuste de dosis basado en la clínica y, un grupo de monitorización terapéutica del fármaco (grupo iTDM), con estimación de parámetros farmacocinéticos calculados mediante estimación bayesiana. Además, esa cohorte retrospectiva se clasificó posteriormente en dos grupos en función del fármaco empleado (IFX de referencia o CPT-13).

Resultados

Se incluyeron un total de 153 pacientes. La proporción de pacientes que lograron una respuesta primaria en inducción fue del 51,8 %, siendo esta proporción mayor en el grupo iTDM (74,3 % vs. 44,2 %, $p = 0,002$). Con respecto a la variable “malos resultados clínicos” en inducción, la proporción fue menor en el grupo iTDM (3,3 % iTDM vs 21,1 % ST, $p = 0,024$). La proporción de pacientes que alcanzaron la respuesta secundaria fue mayor en el grupo iTDM que en el grupo ST (80,7 vs. 61,4%, respectivamente, $p = 0,023$). La variable compuesta en fase de mantenimiento fue menor en el grupo iTDM que en el grupo ST (12,3 vs. 36,8%, respectivamente, $p = 0,002$). Comparando el tipo de fármaco empleado (IFX de referencia frente a CPT-13), la proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica en fase de inducción y mantenimiento fue del 66,7% y 64%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre CPT-13 e IFX de referencia (74,4% vs 62,3% respectivamente, $p = 0,178$). En el grupo iTDM tenían un ITL óptimo un 40% de pacientes en inducción y un 80% de pacientes en mantenimiento. En inducción se encontraron diferencias en la vida media de eliminación entre los pacientes con enfermedad grave y enfermedad leve-moderada (6,1 días [RIC: 1,7] vs 7,7 días [RIC: 3,0], $p = 0,003$), EC y CU (7,8 días [RIC: 2,9] vs 6,2 [RIC: 1,7], $p = 0,009$). También se encontró una correlación entre la vida media de eliminación de IFX y la concentración de albúmina (Rho Spearman = 0,344, $p = 0,032$). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 39 semanas y no se encontraron diferencias entre el grupo TDM y ST (40,6 semanas vs. 38,7 semanas, $p = 0,589$). La retirada del tratamiento se produjo en 39 (25,5%) pacientes, y no se encontraron diferencias entre ambos grupos (24,0% vs 26,9%, respectivamente, $p = 0,678$). No se observaron diferencias significativas entre CT-P13 e IFX de referencia, y la única variable asociada a un mejor control clínico fue el ajuste de dosis mediante TDM.

Conclusiones

La TDM proactiva mediante el enfoque bayesiano está asociada con tasas de respuesta y menos complicaciones tanto en fase de inducción como de mantenimiento. La eficacia, supervivencia del fármaco, los perfiles farmacocinéticos y la incidencia de inmunogenicidad de CPT-13, en un entorno clínico real, son comparables a los de IFX de referencia.

Palabras clave: Infliximab, enfermedad inflamatoria intestinal, monitorización de fármacos terapéuticos, inducción, proactiva, biosimilar.

ABSTRACT

Introduction

Infliximab (IFX) is a monoclonal anti-TNF α antibody that has demonstrated its effectiveness in inflammatory bowel disease (IBD). However, between 10-40% of patients experience primary loss of response, and 20-40% experience secondary loss of response. There is increasing evidence of the utility of proactive therapeutic drug monitoring (TDM) to improve IBD control, although controversies remain. The objective of this study was to evaluate the effectiveness of proactive TDM during induction and maintenance, based on the Bayesian approach, compared to standard management in IBD patients. Furthermore, the transition from reference IFX to the biosimilar CT-P13 is becoming more common in clinical practice, supported by multiple studies confirming its efficacy and safety. However, there are few cohort studies comparing the effectiveness, pharmacokinetic profiles, immunogenicity, and safety of reference IFX and CT-P13 in real-world clinical situations, which makes this study important.

Objective

The primary objective of the study was to evaluate clinical response during induction and maintenance, comparing differences based on the type of TDM (proactive or reactive) and the type of drug used (reference IFX or CT-P13).

The secondary objective was to determine the number of patients achieving an optimal drug level (ITL) during induction and maintenance. Lastly, the drug survival (time from initiation to withdrawal) based on the type of TDM (proactive or reactive) and the type of drug (reference IFX or CT-P13) was evaluated.

Patients and Methods

Retrospective observational cohort of IBD patients aged >18 years, totaling 153 patients. They were initially classified into two groups based on the strategy used to optimize IFX dosage: a standard therapy group (ST group) with dose adjustment based on clinical factors and a therapeutic drug monitoring group (iTDM group) with pharmacokinetic parameter estimation using Bayesian estimation. Additionally, this retrospective cohort was later classified into two groups based on the drug used (reference IFX or CT-P13).

Results

A total of 153 patients were included. The proportion of patients achieving primary response during induction was 51.8%, with a higher proportion in the iTDM group (74.3% vs. 44.2%, $p = 0.002$). Regarding the variable "poor clinical outcomes" during induction, the proportion was lower in the iTDM group (3.3% iTDM vs. 21.1% ST, $p = 0.024$). The proportion of patients achieving secondary response was higher in the iTDM group than in the ST group (80.7% vs. 61.4%, respectively, $p = 0.023$). The composite variable during maintenance was lower in the iTDM group compared to the ST group (12.3% vs. 36.8%, respectively, $p = 0.002$). Comparing the type of drug used (reference IFX vs. CT-P13), the proportion of patients achieving clinical remission during induction and maintenance was 66.7% and 64%, respectively. No significant differences were observed between CT-P13 and reference IFX (74.4% vs. 62.3%, respectively, $p = 0.178$). In the iTDM group, 40% of patients achieved an optimal ITL during induction, and 80% during maintenance. Differences in elimination half-life were found between patients with severe and mild-moderate disease during induction (6.1 days [IQR: 1.7] vs. 7.7 days [IQR: 3.0], $p = 0.003$), and between Crohn's disease and ulcerative colitis (7.8 days [IQR: 2.9] vs. 6.2 days [IQR: 1.7], $p = 0.009$). A correlation was also found between IFX elimination half-life and albumin concentration (Spearman's Rho = 0.344, $p = 0.032$). The median follow-up time was 39 weeks, and no differences were found between the TDM and ST groups (40.6 weeks vs. 38.7 weeks, $p = 0.589$). Treatment withdrawal occurred in 39 (25.5%) patients, with no differences between the two groups (24.0% vs. 26.9%, respectively, $p = 0.678$). No significant differences were observed between CT-P13 and reference IFX, and the only variable associated with better clinical control was dose adjustment through TDM.

Conclusions

Proactive TDM using the Bayesian approach is associated with higher response rates and fewer complications during both induction and maintenance phases. The efficacy, drug survival, pharmacokinetic profiles, and incidence of immunogenicity of CT-P13 in a real-world clinical setting are comparable to those of reference IFX.

Keywords: Infliximab, inflammatory bowel disease, therapeutic drug monitoring, induction, proactive, biosimilar.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Enfermedad inflamatoria intestinal	3
1.1. Enfermedad de Crohn	3
1.2. Colitis Ulcerosa	4
2. Epidemiología	4
3. Fisiopatología	5
4. Clínica	8
5. Diagnóstico	9
6. Biomarcadores en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	11
7. Índices de actividad	12
7.1. Índices clínicos.....	13
7.2. Índices endoscópicos	14
8. Tratamiento	15
8.1. Estrategia de tratamiento.....	27
8.2. Eficacia de Infliximab	30
8.3. Biosimilares de Infliximab en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal	32
9. Pérdida de respuesta a anti-TNF	32
10. Monitorización farmacocinética de Infliximab	33
10.1. Monitorización reactiva	34
10.2. Monitorización proactiva.....	35
11. Métodos de ajuste posológico	35
11.1. Algoritmos clínicos	36
11.2. Método bayesiano: estimación de parámetros farmacocinéticos individuales.....	36
12. Referencias	37
JUSTIFICACIÓN	46
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	50
CAPÍTULO I	55
CAPÍTULO II	59
CAPÍTULO III	63
CONCLUSIONES	67
ANEXOS	71

Anexo I. Factor de Impacto Revista Española de Enfermedades Digestivas y Revista Gastroenterología y Hepatología	72
Anexo II. Autorización del Comité de Ética	73

INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de patologías de etiología parcialmente conocida, en las que el sistema inmune aumenta de forma desmesurada su actividad, causando lesiones de extensión variable en el tubo digestivo y, en relación a las mismas aparece sintomatología. Son patologías crónicas que cursan con episodios de exacerbaciones que alternan con otros de remisión ^{1,2}.

La hipótesis más aceptada sobre su fisiopatología es una interacción entre sistema inmune, genética, microbiota intestinal y ambiente ³.



Dentro de la EII se encuentra la enfermedad de Crohn (EC), la Colitis Ulcerosa (CU) y la Colitis indeterminada (CI). Ésta última hace referencia a la minoría de casos (10%), siendo aquellos en los que no es posible un diagnóstico definitivo de EC ni CU tras el estudio histopatológico de las lesiones, que presentan características superponibles a ambas entidades ⁴.

1.1. Enfermedad de Crohn

Subtipo de EII que puede afectar a cualquier punto del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano. Ocasiona lesiones con un patrón parcheado (alternan con mucosa sana) y transmurales, es decir, que afectan a todas las capas de la pared lo que conlleva en ocasiones la aparición de complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos.

La clasificación actualmente utilizada en la EC es la de Montreal, modificación de la de Viena. Esta clasificación es la recomendada por la Organización Mundial de Gastroenterología y la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Tiene en cuenta 3 categorías: edad al diagnóstico (A), localización (L) y patrón evolutivo (B).

Según su localización se clasifica en: ileal (L1), colónica (L2), ileocólica (L3) y/o en el tracto digestivo superior (L4). La más frecuente es la ileocólica (40%), seguida de la ileal (30%), colon (15-30%), siendo la afectación del tracto digestivo superior la menos común (5%).

Según la edad se distinguen tres categorías: A1 <17 años, A2 17-40 años y A3 >40 años.

Según el tipo de actividad de la enfermedad se distinguen tres patrones de comportamiento: B1, inflamatorio o no estenosante-no penetrante (80%, el más frecuente en el momento del diagnóstico) B2, estenosante y B3, penetrante o fistulizante¹.

1.2. Colitis Ulcerosa

Subtipo de EII que afecta al recto y colon, a diferencia de EC lo hace de forma continua y no parcheada, con lesiones localizadas a nivel de la mucosa.

En función de su extensión, la clasificación de Montreal considera tres patrones: E1, proctitis, cuando la enfermedad solo afecta al recto, representando el 30-40% de las localizaciones; E2, colitis izquierda o colitis distal, si se extiende hasta el ángulo esplénico (30-35%); E3, colitis extensa o pancolitis, afecta hasta el ángulo hepático o más allá (25%)².

2. EPIDEMIOLOGÍA

Desde que la EII se conoce (en 1985 se describe por primera vez la CU⁵, y en 1932 la EC⁶) su incidencia en la zona oeste del mundo (Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda y el oeste de Europa) ha ido en aumento, coincidiendo con el crecimiento poblacional, el desarrollo industrial y económico, estabilizándose en la última década en la cual se ha producido un aumento en los países en los que no se describían tantos casos (África, Asia y América del Sur).

La diferente incidencia de unos lugares a otros indica la importancia de los factores ambientales en la patogénesis de las EII, junto con la predisposición genética y la disbiosis de la microbiota intestinal.

Actualmente se trata de un problema mundial de salud. Afecta a 2,4 millones de personas en Europa y 1,3 millones en Estados Unidos⁷.

En España la incidencia es similar al resto de países europeos, situándose en 16 casos/100.000 habitantes/año, 7,5 para la enfermedad de Crohn y 8 para la colitis ulcerosa⁸.

3. FISIOPATOLOGÍA

Los factores ambientales importantes en la EII son:

- Lactancia materna: es un factor protector para CU y EC con un OR de 1,8 [1,2-2,6] y 2,2 [1,3-3,9], al favorecer la inmunotolerancia y además al recibir anticuerpos maternos que modifican la microbiota de la flora intestinal del niño. Aunque no está clara cuál sería la duración de la lactancia materna que protege (unos estudios hablan de 3 meses y otros incluso de 12 meses) ⁹.
- Tabaco: tiene un efecto antagónico para ambos tipos de EII. Mientras que en la CU es un factor protector (el hecho de no fumar aumenta el riesgo de CU un 1.7), ¹⁰ en la enfermedad de Crohn es un agente perjudicial aumentando el riesgo 2 veces en los fumadores ¹¹.
- Tratamiento hormonal con anticonceptivos orales aumenta el riesgo de desarrollar CU y EC con un OR de 1,28 [1,06-1,54] y de 1,49 [1,26-1,70] ¹², pero una vez desarrollada la enfermedad el tratamiento con anticonceptivos orales no aumenta los brotes ¹³. En postmenopausicas solo aumenta el riesgo de CU (OR 1,71 [1,07-2,74]) pero no de EC ¹⁴.
- Apendicectomía: con una evidencia moderada se ha demostrado que disminuye el riesgo de CU (OR 3.3 [2,7-4,0]) así como los brotes (57% Vs 78,6%) ¹⁵.
- Hipótesis de la higiene: el aumento de incidencia y prevalencia con el paso del tiempo ha apoyado la teoría de que la mejora en el nivel socio-sanitario se asocia con la aparición de EII. Se ha demostrado un mayor riesgo de la enfermedad en aquellos que viven en zonas urbanas ¹⁶. El hecho de compartir habitación durante la infancia parece disminuir a la mitad el riesgo, y el tener menor número de hermanos podría multiplicar al doble el riesgo ¹⁷. El tener agua caliente y baños separados aumenta de 3 a 5 veces el riesgo de padecer EC, sin afectar a CU ¹⁸.

El papel de la genética es indudable (en estudios europeos la concordancia en gemelos monocigotos es del 20% para CU y del 20-50% para EC) ¹⁹. El antecedente familiar es el factor de riesgo más importante, demostrando que la incidencia de EII aumenta de ocho a diez veces entre familiares, en concreto el riesgo de EC entre hermanos es 26 veces mayor y de CU 9 veces mayor ²⁰. Los denominados estudios genéticos de asociación (GWAS, genome-wide association studies) han permitido identificar varios polimorfismos genéticos asociados a EII ²¹. El NOD2 (específico de EC) fue el primer gen

de susceptibilidad descrito, aunque como ya hemos dicho, deben interactuar factores ambientales (lo que se conoce como epigenética) y microbiota, pues no todos los que tienen predisposición genética desarrollan la enfermedad²².

Actualmente hay más de 230 loci identificados confiriendo más de 150 de ellos riesgo tanto para CU como para EC, demostrando las similitudes que comparten ambas entidades. Además, el conocimiento de la genética está permitiendo construir relaciones con el fenotipo de enfermedad, el pronóstico, la respuesta al tratamiento y el estudio y creación de dianas terapéuticas.

Respecto a la microbiota, sabemos que la flora bacteriana del colon se hereda, siendo los principales grupos de bacterias: Firmiutes, Proteobacteria y Bacteroidetes. Entre sus múltiples funciones destaca su participación en el sistema inmune, y en la etiopatogenia de la EII se postula que la alteración de la microbiota; genera un desequilibrio entre las bacterias protectoras y las nocivas conocido como disbiosis; y en consecuencia afecta al sistema inmune de la mucosa intestinal, favoreciendo un estado de inflamación crónica²³.

Las alteraciones más destacadas observadas en la microbiota son una disminución de la diversidad, menor estabilidad y sobreexpresión de especies proinflamatorias. En la CU se ha identificado una disminución de las especies de bacterias anaerobias Bacteroides, Eubacteras y Lactobillus, y también de comensales phyla Firmicutes y Bacteroidetes. Por el contrario, más Actinobacterias, Proteobacterias, Desulfovibrio y Fusobacterium varium, entre otras²⁴. En la EC hay pérdida de las bacterias anaerobias Bacteroides, Eubacterium y Lactobacillus, con un aumento de Enterococcus, Clostridium difficile, Shigella flexneri y Listeria²⁵.

La toma de antibióticos durante la infancia es un factor de riesgo para EC (OR 5,3 [1,6-17,4] en el primer año de vida) por su posible alteración en la microbiota intestinal, con mayor riesgo cuanto más precozmente se emplean y con relación dosis-dependiente en la población pediátrica²⁶. No parece existir riesgo para CU.

Además, se ha descrito el aumento del riesgo tras un episodio de gastroenteritis aguda, para EC (OR 2,9 [1,5-5,6]) y CU (OR 2,1 [1,4-3,4]), sobre todo en el año posterior a la infección²⁷. Por su parte Helicobacter Pylori parece ser un protector (OR 0,4 [0,4-0,5 con IC 95%])²⁸. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se asocian a un mayor riesgo de brotes, aunque no hay evidencia científica en la actualidad que apoye la no prescripción de los mismos en caso de ser necesarios²⁹.

Es importante destacar que, en la actualidad, no hay evidencia científica que relacione conocidos factores como el café, alcohol, cannabis, tipo de trabajo o viajes, al mayor riesgo de EII. Si bien es cierto, la ansiedad, depresión o estrés si empeoran la evolución clínica de la enfermedad, mientras que el deporte la mejora³⁰.

En resumen, la EII es un proceso inflamatorio crónico, que aparece en individuos genéticamente predispuestos, en los que se activa de forma descontrolada el sistema inmune intestinal frente a microorganismos que son comensales del intestino. En esta activación inmunitaria están involucrados varios factores: la disfunción de la barrera intestinal, la disbiosis ya mencionada anteriormente y alteraciones del sistema inmunitario innato y adaptativo.

El sistema inmunitario innato se compone de barreras anatómicas celulares y moleculares (mucina y péptidos antimicrobianos que tapizan la superficie epitelial. Han sido descritas múltiples alteraciones en la mucina de los pacientes con EII) y por las células epiteliales intestinales (capaces de segregar citocinas quimiotácticas que dirigen hacia la mucosa las células del sistema innato y adaptativo), neutrófilos (que favorecen la inflamación con la generación de moléculas inflamatorias y citotóxicas), células dendríticas, macrófagos y células linfoides innatas (que incluyen a los linfocitos natural killer y a las células T invariantes asociadas a las mucosas). Constituyen la primera barrera de defensa frente a patógenos intestinales. La alteración en las células epiteliales intestinales en los pacientes con EII se describió por primera vez en la década de los 70, además, la mayor permeabilidad epitelial en pacientes incluso en remisión clínica, apoya la idea de que se trate de un evento primario más que de una consecuencia del proceso inflamatorio. Respecto al sistema inmunitario adaptativo, es firme la hipótesis del papel de los linfocitos T en la patogenia, y por ello muchos tratamientos van dirigidos a esta estirpe celular. La EC se ha asociado con la activación linfocitaria Th1 caracterizada por el incremento de INF γ e IL-12, mientras que la CU se ha asociado con la activación de la vía Th2 caracterizada por el incremento de IL-4, IL-5 e IL-13. Se ha demostrado un incremento de IL-23 e IL-17, así como en la activación de Th17 en la mucosa de colon y sangre periférica de pacientes con EII. La población de Th9 se encuentra incrementada en pacientes con CU. Además, se ha descrito una disminución de linfocitos T con actividad reguladora (Treg) en pacientes con EII, cuya finalidad es mantener el equilibrio entre la defensa de infecciones y la tolerancia frente a microorganismo comensales^{31,32}.

Se han descrito múltiples mecanismos que favorecen la inflamación crónica, como alteraciones en la barrera epitelial, autofagia y alteraciones del sistema inmune (tanto

innato como adaptativo). Nombraremos brevemente la autofagia, basada en la alteración del sistema de reconocimiento celular del organismo, mediante el cual se reconoce a las bacterias y las destruye, por lo que si esto falla puede conducir a un estado proinflamatorio, por la alteración en la defensa antibacteriana³³.

4. CLÍNICA

En la EC los síntomas más frecuentes son la diarrea crónica (80%), consecuencia tanto de una alteración de la motilidad, de exudación por lesiones de la mucosa, malabsorción de sales biliares y del sobrecrecimiento bacteriano. Otros síntomas frecuentes abarcan el dolor abdominal (observado en alrededor del 70% de los pacientes, especialmente en la fosa iliaca derecha), pérdida de peso (afecta al 50% de los pacientes), anorexia, náuseas, vómitos, fiebre y complicaciones perianales, como fistulas, fisuras y abscesos (que pueden manifestarse en un 4-10% de los pacientes). A diferencia de la CU, la rectorragia no es un síntoma típico, no obstante, puede aparecer³⁴.

En la CU, los síntomas más comunes incluyen la rectorragia (presente en el 94% de los casos), diarrea (93%) y dolor abdominal (55%). La pérdida de peso es menos frecuente en comparación con estos síntomas principales (Tabla 1).

Destacar una complicación conocida como "megacolon tóxico," aunque poco común, reviste una importancia significativa debido a su alta morbilidad y mortalidad asociada. Se trata de una dilatación de colon no obstructiva superior a 6 cm, asociada a un cuadro de sintomatología tóxica sistémica (fiebre, taquicardia, dolor abdominal, leucocitosis...). Además, tanto en la CU como en EC pueden aparecer manifestaciones extraintestinales (artropatía axial o periférica, pioderma gangrenoso, eritema nodoso, uveítis, epiescleritis...)³⁴.

Tabla 1. Diferencias clínicas entre EC y CU

Sintomas	EC	CU
Dolor abdominal	Frecuente	Leve
Diarrea	Moderada	Intensa
Rectorragia	Raro	Frecuente
Pérdida de peso	Frecuente	Raro
Masa abdominal	Si	No
Fiebre	Si	No
Enfermedad perianal	Si	No
Afectación de intestino delgado	Si	No
Afectación gastrointestinal alta	Si	No

5. DIAGNÓSTICO

No existe un gold estándar para el diagnóstico, el cual se alcanza por la presencia de sintomatología típica, apoyada por hallazgos endoscópicos, histológicos y radiológicos.

- **Diagnóstico endoscópico:**

En la CU activa normalmente hay afectación del recto, con pérdida del patrón vascular, mucosa granular, friable, distribución difusa de las lesiones, presencia de úlceras (pequeñas o extensas), puentes mucosos, pseudopólipos, pérdida de la haustración y ocasionalmente estenosis. No aparece afectación ileal, fistulas ni engrosamiento parietal³⁵. En la CU crónica los hallazgos microscópicos incluyen grados variables de atrofia y distorsión de criptas, lámina propia de aspecto “vacío”, pólipos inflamatorios, células de Paneth y engrosamiento de la capa muscular de la mucosa.

En la EC el recto suele estar respectado, el patrón vascular conservado, la mucosa de aspecto nodular y escasa friabilidad. Las lesiones suelen tener una distribución parcheada, con úlceras, patrón en empedrado, pérdida de haustración, puentes mucosos pseudopólipos, estenosis, afectación ileal, fistulas y engrosamiento parietal³⁵.

En la EC es importante conocer que hasta un 80% de los pacientes necesitará una resección quirúrgica a lo largo de su vida³⁶, si bien la cirugía no es curativa y posterior a la misma precisará un tratamiento para evitar la recurrencia. Sin tratamiento, hasta un 60% presenta recurrencia postquirúrgica endoscópica en el neointestino al año de la cirugía y hasta un 20-30% recidiva clínica en el mismo periodo³⁷. Entre los factores que favorecen la recidiva destaca el consumo de tabaco, antecedente de resección

intestinal previa, patrón fistulizante, y resección extensa de intestino delgado (Tabla 2).

Tabla 2. Diferencias endoscópicas entre EC y CU

Endoscopia	EC	CU
Recto	Respectado	Afectado
Patrón vascular	Normal	Ausente
Patrón mucoso	Nodular	Granular
Friabilidad	Poca	Notable
Distribución de lesiones	Parcheada	Continua
Úlceras de colon	Si	Si
Úlceras de ileon	Si	No
Haustras	Dismunuidas	Disminuidas
Empedrado	Si	No
Pseudopólipos	Si	Si
Puentes mucosos	Si	Si
Estenosis	Si	Poco frecuente
Acortamiento luminal	Si	Si
Fístulas	Si	No
Engrosamiento parietal	Si	No

- **Diagnóstico histológico:**

En la CU, a nivel microscópico existe distorsión de las criptas que son más cortas y con mayor separación entre ellas. La mucosa se encuentra engrosada, con un infiltrado inflamatorio en el que predomina el infiltrado linfoplasmocitario que se localiza en la mucosa y, normalmente no afecta a la submucosa. Un hallazgo característico es la plasmocitosis basal que consiste en la presencia de plasmocitos dispuestos en banda en la lámina propia, que algunos estudios lo refieren como un factor predictor de recaída clínica. Además, también es característica la presencia de neutrófilos que suelen estar en el epitelio, conformando la denominada criptitis o en las luces glandulares conformando microabcesos crípticos que están relacionados con la formación de pólipos inflamatorios³⁸.

En la EC activa, microscópicamente se caracteriza por una inflamación transmural formada por un infiltrado linfoplasmocitario con agregados y folículos linfoides sobre todo en la submucosa y la muscular propia. Estos granulomas linfoides favorecen el diagnóstico y se trata de agrupaciones de al menos 5 histiocitos/macrófagos

epiteloides, que suelen acompañarse de otras células inflamatorias, sin necrosis y que suelen ser de pequeño tamaño. En los hallazgos de EC crónica destacan la metaplasia de células de Paneth yseudopilórica³⁸.

- **Diagnóstico radiológico:**

Tanto la entero-RM como el entero-TC tienen capacidades similares para detectar actividad en la EII, si bien es cierto que la RM por su ausencia de radiación es la recomendada en pacientes jóvenes, relegando la TC a casos de no disponibilidad de la RM, claustrofobia del paciente o existencia de portar dispositivos electrónicos que la contraindican³⁹.

En EC son un complemento a la endoscopia, pues informan sobre el estado de todas las capas de la pared y de estructuras extraentéricas, mientras que en la CU solo son útiles para diagnosticar complicaciones o cuando la colonoscopia no puede realizarse.

Los signos radiológicos en el entero-TC que detectan actividad en la EC son: engrosamiento de la pared superior a 3 mm, identificación de dos o tres capas de la pared tras la administración de contraste intravenoso, el realce de la mucosa por encima de otros segmentos adyacentes, la ingurgitación vascular del mesenterio del tramo intestinal afecto, proliferación de la grasa del mesenterio, la estriación de la grasa, adenopatías reactivas, fistulas, abscesos o líquido libre.

La entero-RM permite en la EC diferenciar entre los tres tipos de patrones: inflamatorio (los signos característicos son el edema de pared y la presencia de úlceras), estenosante y fistulizante.

En el caso de la enfermedad perianal, tanto la RM como la ecografía endoanal (en el caso de ausencia de estenosis) son los métodos de elección⁴⁰.

6. BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII, como ya se ha mencionado, cursa con episodios de actividad clínica que alternan con fases de remisión. En la práctica clínica diaria, el perfil invasivo de los estudios endoscópicos e histológicos limitan su uso. Por ello se recurre a marcadores biológicos, de acceso fácil y sencillo, que nos permiten evaluar regularmente la actividad inflamatoria, convirtiéndose en herramientas útiles para el diagnóstico, evolución y pronóstico⁴¹.

El marcador serológico más empleado es la proteína C reactiva (PCR). El marcador fecal más empleado es la calprotectina fecal.

La PCR se sintetiza en el hígado y su producción aumenta ante un proceso inflamatorio, promovida por IL-6, IL-1 β y TNF- α . Sus niveles pueden relacionarse con la gravedad del proceso inflamatorio, considerándose valores entre 10-40 mg/L en procesos leves, 50-200 mg/L en graves y > 200 mg/L en muy graves⁴². En el caso de la EII su comportamiento difiere entre la CU y EC, siendo en esta última sus elevaciones mayores, sin encontrar una justificación definitiva, aunque probablemente se deba a una mayor expresión de IL-6 y a la afectación transmural, no obstante, hasta un 10% de EC con actividad presenta PCR normal, sobre todo en patrones estenosantes y con enfermedad ileal⁴³. No se han determinado puntos de corte para establecer su relación con el grado de actividad⁴². No se ha evidenciado utilidad en la predicción de recidiva, pero si su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento al demostrarse que se asocia con su descenso⁴¹.

La calprotectina fecal es un marcador fecal de degradación leucocitaria. Su ventaja es la gran especificidad que tiene en el diagnóstico de enfermedades del tubo digestivo, elevándose solo en procesos de origen digestivo, manteniendo sus cifras una buena relación con las lesiones mucosas del colon⁴². Por ello, su capacidad para diferenciar entre patologías funcionales y orgánicas de origen digestivo, es superior a la PCR (S 89% y E 93%, frente a S y E en torno al 80% de la PCR)⁴⁴. Una de sus mayores utilidades radica en el seguimiento de pacientes con EII para predecir la recidiva. Un estudio de D'Haens⁴⁵ concluyó que pacientes con EC y cifras de calprotectina fecal > 250 μ g/g presentaban úlceras grandes con una S 60% y E 80%, mientras que cifras <250 μ g/g presentaban curación mucosa con una S 94% y E 62%, de ahí su utilidad en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Su limitación parece existir en la menor relación con la actividad endoscópica a nivel de intestino delgado.

7. ÍNDICES DE ACTIVIDAD

Son medidas objetivas para valorar la actividad de la enfermedad, existen varios tipos: desde el punto de vista clínico, endoscópico, radiológico o histológico, aunque nos centraremos en los más empleados en la práctica diaria que son los índices clínicos y endoscópicos. Su utilidad radica en conocer el grado de actividad de la enfermedad, para así optimizar el tratamiento.

7.1. Índices clínicos

En la CU existen múltiples, pero destacaremos los más empleados: el índice de Truelove-Witts, descrito en 1995 (Tabla 3) que combina variables clínicas y analíticas, graduando la actividad de la enfermedad en leve (si todas las variables se encuentran en leve), moderada y grave (si todas las variables se encuentran en grave). Aunque se emplea con frecuencia, no ha sido validado. El Mayo score parcial (Tabla 4) es otro de los índices más empleados y engloba criterios clínicos, puntúa del 0-9 considerándose reemisión si ≤ 1 , enfermedad leve 2-4, moderada 5-7 y grave >7 ⁴⁶.

Tabla 3. Índice de Truelove-Witts

	Leve	Moderada	Grave
Número de deposiciones	<4/día	4-6/día	>6/día
Rectorragia	Intermitente	Frecuente	Siempre
Temperatura	<37°C	37-38°C	>38°C
Frecuencia cardíaca	80 lpm	80-100 lpm	>100 lpm
Hemoglobina	>14 g/dl varones >12 g/dl mujeres	10-14 g/dl varones 10-12 g/dl mujeres	<10 g/dl
VSG	<15 mm/h	15-30 mm/h	>30 mm/h

°C: grados centígrados, lpm: latidos por minutos, g: gramos, dl: decilitro, mm: milímetro, h: hora, VSG: velocidad de sedimentación glomerular.

Tabla 4. Índice Mayo Score parcial

Item	Descripción	Puntuación
Número de deposiciones	➤ Normal	0
	➤ 1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	➤ 3-4 deposiciones más de lo habitual	2
	➤ >4 deposiciones de lo habitual	3
Rectorragia	➤ No	0
	➤ En <50% de deposiciones	1
	➤ En casi todas las deposiciones	2
	➤ Siempre	3
Valoración médica global	➤ Normal	0
	➤ Leve	1
	➤ Moderada	2
	➤ Grave	3

En la EC, destaca el índice Harvey-Bradshaw por su sencillez, siendo útil en el ejercicio diario. Incluye variables clínicas, considerando reemisión clínica si ≤ 4 , 5-7 actividad leve, 8-16 moderada y >16 grave (Tabla 5)⁴⁶. El índice CDAI (Cohn's Disease Activity Index) también puede emplearse, aunque su cálculo es complejo en la actividad clínica, lo que limita su uso.

Tabla 5. Índice de Harvey-Bradshaw

Item	Descripción	Puntuación
Estado general	➤ Excelente	0
	➤ Bueno	1
	➤ Regular	2
	➤ Malo	3
	➤ Pésimo	4
Dolor abdominal	➤ No	0
	➤ Leve	1
	➤ Moderado	2
	➤ Grave	3
Número de heces líquidas		1 por cada deposición
Masa abdominal	➤ No	0
	➤ Dudosa	1
	➤ Si	2
	➤ Si y dolorosa	3
Complicaciones	➤ Artralgia	1 por cada complicación
	➤ Uveitis	
	➤ Eritema nodoso	
	➤ Aftas	
	➤ Pioderma gangrenoso	
	➤ Fisura anal	
	➤ Nueva fístula	
➤ Abceso		

7.2. Índices endoscópicos

Respecto a los índices endoscópicos su uso en la práctica clínica es escaso, asociado sobre todo a su complejidad, pero podemos destacar en la CU el índice de Mayo Endoscopic Subscore, que forma parte del índice clínico Mayo Score, considerando la actividad en leve, moderada o severa (Tabla 6)⁴⁶.

Tabla 6. Mayo Endoscopic Subscore

Hallazgos endoscópicos	Puntuación
Normal	0
Leve: eritema, friabilidad leve, leve disminución el patrón vascular	1
Moderada: eritema y friabilidad marcados, erosiones, ausencia del patrón vascular	2
Severa: úlceras, sangrado espontáneo	3

En la EC destacan como índices endoscópicos: CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) cuyo empleo requiere experiencia ya que es complejo, y SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease) siendo más sencillo para emplear en la práctica. Para la valoración endoscópica de la recurrencia postquirúrgica en EC se suele emplear el índice de Rutgeerts (Tabla 7), ya que se conoce que estadios iniciales (0 y 1) presentan bajo riesgo de recurrencia (del 80 al 85% estarán asintomáticos en 3 años) y estadios altos (como 3 o 4) presentan mayor riesgo de recurrencia (<10% serán asintomáticos en 3 años)⁴⁶.

Tabla 7. Índice de Rutgeerts

Estadio	Descripción	Recidiva
i0	Normal	90% asintomáticos a los 8 años
1	<5 aftas en ileon	90% asintomáticos a los 8 años
i2	>5 aftas con mucosa interlesional sala o lesiones mayores situadas en la anastomosis	40% recidiva a los 7 años
i3	Ileitis aftosa difusa	80% recidiva a los 7 años
i4	Afectación difusa con úlceras, nódulos y estenosis inflamatoria	100% recidiva a los 4 años

8. TRATAMIENTO

En la EI hay un amplio arsenal terapéutico que no solo pone de manifiesto la complejidad de la enfermedad, si no también, la eficacia parcial de estos tratamientos.

- **Aminosalicilatos.**

Reciben este nombre porque presentan en su molécula el ácido-5-amino-salicílico (5-ASA). Ejercen su efecto sobre la mucosa intestinal (desde duodeno hasta el recto), sin presentar acción sistémica, con un poder antiinflamatorio al bloquear citoquinas proinflamatorias (IL-1, TNF- α , TGF- β , entre otros).

Hay múltiples formulaciones, pudiendo administrarse tanto vía oral como tópica (Tabla 8).

Tabla 8. Tipos de mesalazina tópica

Forma de presentación	Indicación	Tipos
Supositorio	Proctitis	Claversal 500 mg, Pentasa 1 g, Salofalk 1 g, Mesasal 500 mg*
Espuma	Recto-sigmoiditis	Salofalk 1 g [^] , Claversal 1 g, Mesasal 1 g*
Enema	Colitis izquierda.	Pentasa 1 g ⁺ , Salofalk 4 g, Rowasa 4g/60ml*.

*No comercializados en España.

[^]Suspensión temporal de la comercialización en España.

*No financiado por el SNS en España.

En las preparaciones orales existen distintas formulaciones que permiten que su liberación ocurra a diferentes niveles del intestino (ileon terminal-colon, yeyuno a colon o de duodeno a colon), en función de las necesidades clínicas. Ninguna de las presentaciones empleadas a dosis equivalente ha demostrado diferencias en su eficacia (Tabla 9).

Tabla 9. Tipos de Mesalazina oral

Nombre comercial	Forma de presentación
Claversal	Comprimidos de 500 mg o 1000 mg.
Asacol	Comprimidos de 800 mg.
Pentasa	Sobre de 1,2 y 4 g. Comprimidos 500 mg ⁺ y 1g.
Salofalk	Sobre de 1 g, 1.5 g y 3 g.
Mezavant	Comprimidos de 1.2 g.
Mesasal*	Comprimidos 500 mg y 1g.
Lixacol ⁺	Comprimidos 400 mg.
Rowasa*	Comprimidos de 250 mg y 500 mg.
Lialda*	Comprimidos de 1.2 g.

*No comercializados en España.

⁺No financiado por el SNS en España.

Se indican combinados (orales + tópicos) en inducción y mantenimiento del brote leve-moderado de CU. Si la extensión es solo al recto podría tratarse únicamente con 5-ASA tópico.

La dosis recomendada en inducción es >3 g/día de 5-ASA oral y de 1-2 g/día de 5-ASA tópico. En el mantenimiento se recomienda 3 g/día de 5-ASA oral y 1g tópico cada 2-3 días ⁴⁷.

- **Corticoides.**

Representan una amplia gama de opciones:

- **Sistémicos:** orales como prednisona, deflazacort y metilprednisolona, o parenterales como metilprednisolona e hidrocortisona⁴⁷.

- **Orales de baja disponibilidad:** es decir con acción tópica, minimizando los efectos secundarios. Destaca budesonida y dipropionato de beclometasona.

En España existen dos formulaciones de budesonida: Intestifalk®, que se libera a un Ph>6,4 preferentemente en ileon y colon derecho, mientras que Entocord® se libera a Ph>5.5, es decir en yeyuno, ileon y colon derecho.

Con el dipropionato de beclometasona destaca una formulación de liberación retardada llamada Clipper®, que se libera a Ph>6, actuando en ileon y colon derecho⁴⁷.

- **Tópicos:** son menos eficaces y con más efectos adversos que los salicilatos tópicos y por ello su indicación se limita a una mala tolerancia de éstos. Existe la budesonida (Intestifalk® o Entocord®)⁴⁷.

La principal indicación de los corticoides es la inducción de la reemisión en el brote grave de CU o en el brote leve-moderado de CU que no responde a 5-ASA y en EC independientemente de la gravedad del brote⁴⁷.

- **Inmunosupresores.**

- **Tiopurinas:** azatioprina se metaboliza en el hígado a mercaptopurina, la cual puede metabolizarse por dos vías enzimáticas distintas y competitivas: bien produciendo el metabolito activo 6-tioguanin-nucleótido (6-TGN) mediante la enzima hipoxantina-fosforribosil-transferasa (HPRT), que es la vía principal, o bien produciendo metabolitos inactivos como 6-metilmercaptopurina (6-MMP) o 6-metilpercaptapurina ribonucleótido (6-MMPR) mediante la enzima tiopurin-metil-transferasa (TPMT), la cual tiene muchos polimorfismos genéticos, que explican la gran variabilidad individual en la respuesta al fármaco, pues aquellos que presentan altos niveles de TPMT presentan menor eficacia frente al fármaco y aumento del riesgo de hepatotoxicidad. Por su parte, los pacientes con actividad intermedia o baja presentan mayor riesgo de mielotoxicidad.

Tienen un inicio de acción lento, con una media de 3 meses. En sus efectos adversos diferenciamos los dosis dependientes (mielotoxicidad y hepatotoxicidad), de los idiosincrásicos (pancreatitis, fiebre, artralgias,

mialgias...). También se ha descrito un aumento del riesgo de tumores cutáneos no melanoma, síndromes linfoproliferativos, tumores del tracto urinario y posiblemente neoplasia cervical intraepitelial⁴⁷.

Un efecto interesante es su capacidad para disminuir la inmunogeneicidad de los fármacos biológicos, al descender la formación de anticuerpos frente a estos fármacos. En el caso particular de IFX, además, ha demostrado que es más efectivo si se combina con Azatioprina, que la monoterapia con IFX, pero solo en pacientes naive a tiopurinas^{47,48}.

Con este fármaco se consigue una remisión libre de corticoides hasta en un 50% de pacientes con EII, 1/3 de pacientes consiguen la curación mucosa y >50% lo abandona durante los dos primeros años por ineficacia o efectos secundarios⁴⁸.

Su indicación principal es el tratamiento de mantenimiento de la remisión en EC y CU corticodependiente, mantenimiento tras brote grave de CU corticorrefractario controlado con ciclosporina, reservoritis crónica refractaria a corticoides y antibióticos, prevención de la recurrencia postquirúrgica en EC y la enfermedad perianal⁴⁸.

La dosis a la que se emplea azatioprina es 2,5 mg/kg de peso y mercaptopurina a 1.5 mg/kg/día. Se recomienda que previo al inicio del tratamiento se realice un despistaje de infecciones con serología de VHC (en caso de positividad se recomienda el tratamiento previo del virus), VHB (en caso de infección se recomienda el tratamiento previo del virus, y en caso de no vacunación se debe realizar previo al inicio de azatioprina), VIH, IgG VVZ e IgG VEB (en caso de ausencia de IgG, se recomienda valorar otras opciones terapéuticas, ya que la primoinfección del VEB en pacientes con tratamiento inmunosupresor, especialmente tiopurinas con anti-TNF aumenta el riesgo de síndrome hemofagocítico y linfoproliferativos)^{47,48}.

Una vez iniciado el tratamiento, se requiere un seguimiento analítico para detectar posibles efectos adversos.

Monitorización del tratamiento con Azatioprina:

- Hemograma y bioquímica hepática a los 15 días del inicio del tratamiento, al mes, dos meses y posteriormente cada 3 meses.
- En pacientes con tratamiento >1 año y sin efectos adversos, el control analítico se realizará cada 4-6 meses.

- **Metotrexato:** disminuye la inmunogeneidad de los fármacos anti-TNF, aunque no se ha demostrado que su combinación con IFX sea más eficaz que éste último en monoterapia.

La administración oral presenta una biodisponibilidad muy variable, del 30 al 90% frente al 100% que presenta la vía parenteral por lo que es la de elección.

Su indicación principal es la inducción de la remisión en EC corticorrefractaria/corticodependiente y mantenimiento en EC.

Normalmente se emplean tras el fracaso de las tiopurinas, aunque se prefiere en pacientes jóvenes o con antecedentes de linfoma/neoplasia que no han sufrido primoinfección por VEB, al presentar MTX menor riesgo de estas complicaciones que las tiopurinas⁴⁷.

Generalmente se tolera bien, aunque dentro de sus efectos adversos principales destacan náuseas (se pueden evitar con la administración de ondansetrón 2 horas antes y también mejoran con la toma de ácido fólico 5-10 mg/semana, 1-3 días después de la toma de MTX), hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar y teratogenia.

La dosis a la que se administra es 25 mg subcutáneos semanales en inducción, durante 16 semanas. En fase de mantenimiento se opta por 15 o 25 mg subcutáneos semanales⁴⁷.

- **Calcineurínicos:** los inhibidores de la calcineurina son ciclosporina y tacrólimus.

La biodisponibilidad de ciclosporina es variable, entre 12 y el 35%, alcanzando concentraciones más altas por vía intravenosa (diez veces más) que por vía oral, ya que se encuentra influenciada por la integridad de la mucosa intestinal y la presencia de sales biliares.

Tacrólimus presenta una biodisponibilidad en torno al 25%, siendo capaz de inhibir la actividad de los linfocitos T 10-100 veces más que la ciclosporina. Respecto al uso de ciclosporina, durante su tratamiento se recomienda la monitorización de sus niveles (cada 48 horas por vía intravenosa y cada 15-30 días cuando se administra por vía oral), además se debe monitorizar la tensión arterial, niveles sanguíneos de magnesio, colesterol y función renal⁴⁷.

Ambos fármacos no deberían mantenerse más allá de 3 meses, por el riesgo de nefrotoxicidad irreversible.

La indicación principal de ciclosporina es la inducción de la remisión del brote grave de CU corticorefractario, sobre todo en pacientes naive a tiopurinas. Para tacrólimus existe menor evidencia, aunque hay algunos estudios controlados que demuestra su utilidad en EC perianal⁴⁸.

Respecto a la posología de ciclosporina se recomienda inicialmente dosis de 2 mg /kg/día intravenosos durante 14 días. Posteriormente dosis oral con 4 mg/kg repartido en dos dosis, con el objetivo de conseguir un nivel plasmático entre 150 y 250 ng/ml. Tacrólimus se recomienda a dosis de 0.05-0.1 mg/kg/día⁴⁸.

Monitorización del tratamiento con Ciclosporina:

- Nivel sanguíneo del fármaco cada 48 horas: normal entre 300-400 ng/ml (si >500 ng/ml disminuir la dosis un 25%).
- Control diario de la tensión arterial: si TA >140/90 iniciar tratamiento con antihipertensivos. Si TA >150/100 disminuir la dosis del fármaco un 25%.
- Niveles diarios de magnesio. Si <1.5 mg/dl administrar magnesio intravenoso.
- Función renal diaria: si aumento de la creatinina >30% de las cifras basales, reducir la dosis del fármaco un 25%.
- Control de bioquímica hepática diaria: si transaminasas >2 veces el límite superior de la normalidad, reducir la dosis un 25%.

- **Anticuerpos monoclonales.**

Aparecieron en la década de los 80 revolucionando el arsenal terapéutico disponible para la EII. Se deben administrar vía parenteral, ya que por vía oral son inactivados por las enzimas gastrointestinales al ser sometidos a un proceso de proteólisis. Los disponibles hasta día de hoy son de tipo IgG generados de forma exógena, y aunque algunos tienen mayor grado de humanización, siendo este indiferente para la inducción de inmunogeneidad, ya que todos son capaces de ello, es decir, de formar anticuerpos que ataquen al fármaco administrado. Si bien es cierto que hay mayor riesgo para que esto ocurra si el anticuerpo es quimérico, la vía de administración es la subcutánea, y la dosis del fármaco es baja⁴⁷.

- **Anticuerpo anti-TNF:** su función es bloquear el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que es una citosina proinflamatoria implicada en la fase aguda de procesos inflamatorios, estando por ello presente en la

patogenia de la EII. Múltiples células inflamatorias producen este factor, pero destacan los macrófagos y los linfocitos T⁴⁷.

Inicialmente se sintetiza su precursor que recibe el nombre de m-TNF (un precursor de membrana) sobre el que actúa la enzima convertidora de TNF- α a una forma soluble (s-TNF). Pero ambas formas biológicamente son activas y ejercen su función al unirse a dos tipos de receptores: TNFR1 (al que se une tanto m-TNF como s-TNF. Esta unión activa una cascada inflamatoria con secreción de interleuquinas y favoreciendo la migración de leucocitos) y TNFR2 (al que solo se une m-TNF. Esta unión favorece la activación de la célula a la que se une)⁴⁷.

La vida media de los anti-TNF varía entre 11-19 días, eliminándose completamente el fármaco pasados 4-5 vidas medias. Se ha evidenciado que la respuesta es proporcional a la dosis, ya que aquellos con niveles plasmáticos más elevados presentaban tasas de respuesta más altas.

Pero esto también se puede conseguir con el uso de inmunosupresores, ya que son capaces de prevenir la aparición de inmunogeneidad, e incluso en aquellos que ya ha aparecido la pueden revertir en el 50% de los casos⁴⁷.

No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada (NYHA III-IV), enfermedades desmielinizantes e infecciones activas⁴⁷.

Antes de iniciar un tratamiento con un fármaco biológico anti-TNF se debe llevar a cabo una serie de comprobaciones (Tabla 10).

Tabla 10. Check list antes del inicio de un antiTNF.

Patologías que hay que descartar	Actitud
Infeción activa	Contraindicación hasta resolución.
Abceso abdominal o perianal	Drenaje. Contraindicación hasta resolución.
Revisar calendario vacunal	Vacunas con microorganismos vivos: no se puede iniciar el antiTNF al menos hasta pasadas 3 semanas de la vacunación. En los pacientes en tratamiento con antiTNF, se debe retirar el tratamiento al menos 3 meses antes de la vacunación.
Tuberculosis (TBC)	-TBC latente: Quimioprofilaxis e inicio anti-TNF como mínimo un mes después. -TBC activa: Tratamiento e inicio anti-TNF tras la curación o al menos 2 meses desde el inicio del antituberculoso.
VHB	-HBsAg (+): Tratamiento antiviral (al menos desde 2 semanas antes de iniciar anti-TNF). -HBsAg (-) y HBcAc (+): Monitorizar periódicamente carga viral del VHB. Si se positiviza se debe iniciar el tratamiento antiviral.
VHC	-En pacientes no inmunes: se recomienda la vacunación.
Herpes	No contraindicación.
Pneumocystis jirovecii	No contraindica, salvo infección grave activa. Quimioprofilaxis con cotrimoxazol si triple inmunosupresión.

Neoplasia previa	Contraindicación relativa. La decisión se debe individualizar y discutir en comité multidisciplinar.
Enfermedad desmielinizante	No se recomienda. En caso de dudas consultar con Neurología.
Insuficiencia cardíaca	Contraindicado si es moderada-grave (grado III-IV de NYHA).
Lupus	No recomendable.

Existen varios anti-TNF (Tabla 11):

- **Infliximab:** es el primer anti-TNF que fue comercializado, lo que sucedió en 1998 en EEUU y en 1999 en Europa. Es un anticuerpo monoclonal bivalente IgG1 quimérico con 75% de origen humano (formado por la fracción Fc del anticuerpo) y un 25% que es de origen murino (representada por la fracción Fab del anticuerpo, es decir, la parte variable que es la que se une al TNF- α)⁴⁷. Su vía de administración es intravenosa o subcutánea. La pauta intravenosa es de 5 mg/kg en semanas 0,2,6 y posteriormente cada 8 semanas. La pauta subcutánea se inicia tras administrar la dosis intravenosa en semana 0 y 2, dos semanas después se inicia el tratamiento con 120 mg subcutáneos cada 2 semanas. Hasta en un 20% de pacientes aparecen anticuerpos contra el fármaco, aumentando en estos los riesgos de reacciones infusionales. La presencia de estos anticuerpos, un aumento del aclaramiento del fármaco o la inflamación mediada por otra vía distinta al TNF- α podrían explicar la pérdida de respuesta. En estos casos se opta la intensificación del fármaco (en dosis o acortando intervalo) o por el cambio a otra diana terapéutica⁴⁷. Aprobado para EC y CU.
- **Adalimumab:** fue aprobado en 2006. Se trata de un anticuerpo monoclonal bivalente IgG1 cuyo origen el 100% humano y que se produce en las células de ovario del hámster chino. Se administra vía subcutánea, a dosis de 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y 40 mg cada 2 semanas. Aprobado para EC y CU.
- **Golimumab:** aprobado en 2013 solo para CU. Se trata de un anticuerpo monoclonal bivalente IgG1 de origen 100% humano. La vía de administración es subcutánea a dosis de 200 mg en semana 0, 100 mg en semana y 50 mg cada 4 semanas (en pacientes con peso igual o superior a 80 kg se recomienda el mantenimiento con 100 mg cada 4 semanas).
- **Certolizumab pegol:** aprobado solo en EEUU y Suiza para el tratamiento de EC. No es un anticuerpo completo, sino que solo es la

fracción Fab (carece de la porción Fc) de origen humano y además pegilado (conjugado con polietilenglicol lo que le aporta la capacidad de aumentar su vida media a 2 semanas). Se administra via subcutánea.

Tabla 11. Tratamiento antiTNF

Fármaco	Via de administración	Indicación	Posología
Infliximab	Intravenosa	EC, CU	Dosis de 5 mg/kg en perfusión en semana 0, 2 y 6. Posteriormente cada 8 semanas.
Adalimumab	Subcutánea	EC, CU	Dosis inicial de 160 mg en semana 0, 80 mg en semana 2 y posteriormente 40 mg cada 2 semanas.
Golimumab	Subcutánea	CU	-Si peso <80 kg: dosis inicial 200 mg en semana 0, 100 mg en semana 2 y posteriormente 50mg cada 4 semanas. -Si peso >80 kg: dosis inicial de 200 mg en semana 0, 100 mg en semana 2 y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

- **Moléculas de adhesión:** como las integrinas, que representan a una familia de receptores celulares de membrana implicados en el proceso de migración de leucocitos desde la circulación sistémica al tubo digestivo, al favorecer el anclaje de las células implicadas en el proceso inflamatorio, para conseguir así la perpetuación de la respuesta y su cronificación⁴⁷.

Las integrinas son unos heterodímeros formados por dos subunidades: alfa y beta. En este proceso de migración leucocitaria se han identificado a cuatro integrinas: $\alpha 2\beta 2$ receptor que se encuentra en los neutrófilos y que se une a ICAM-1 presente en leucocitos, células endoteliales, células dendríticas y fibroblastos. $\alpha 4\beta 1$ que se encuentra en los leucocitos no neutrófilos y se une a VCAM-1 que se expresa en el endotelio de las vénulas cerebrales e intestinales inflamadas. $\alpha 4\beta 7$ se encuentra en linfocitos T y B intestinales y se une a MadCAM-1 presente en el endotelio de vénulas de intestino delgado y en las placas de Peyer del colon. $\alpha E\beta 7$ se encuentra en linfocitos intraepiteliales y se adhiere a E-cadherina de las células epiteliales⁴⁷.

Se han creado anticuerpos monoclonales que atacan a estas integrinas, destacando:

- **Natalizumab:** anticuerpo IgG4 humanizado que actúa contra la subunidad $\alpha 4$ de las integrinas. Durante su uso se evidenció como efecto adverso la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva lo que ha limitado su uso, estando solo aprobado en EEUU y en pacientes con EC (sobre todo aquellos que concomitantemente presentan esclerosis múltiple). Se administra via intravenosa⁴⁹.
 - **Vedolizumab:** anticuerpo IgG1 humanizado que actúa bloqueando a la integrina $\alpha 4\beta 7$. Se administra via intravenosa o subcutánea, y está aprobada tanto para CU como para EC. La posología intravenosa es 300 mg en semanas 0, 2, 6 y posteriormente cada 8 semanas. La posología subcutánea se inicia tras dos dosis intravenosas, a dosis de 108 mg subcutáneos cada 2 semanas. Su acción no es mitigar o disminuir la inflamación existente, si no bloquear una mayor retención y migración de células inflamatorias, mecanismo que explica su lenta actuación. El que en la EC la actividad sea transmural puede justificar que en esta entidad su acción sea aún más lenta que en CU. Su vida media es de 15-25 días. La tasa de aparición de inmunogeneicidad es baja (3.5%). La selectividad intestinal que presenta este fármaco, al actuar sobre la subunidad $\alpha 4\beta 7$ que se encuentra en linfocitos intestinales específicos mitiga sus efectos adversos sistémicos, por lo que podría ser de elección en pacientes ancianos (disminuyendo así el riesgo de neoplasias e infecciones), aunque si ha demostrado el aumento de infecciones gastrointestinales, sobre todo por Clostridium⁴⁹.
- **Inhibidores de IL-12 e IL-23:** se trata de citoquinas inflamatorias que forma parte de la respuesta inmune adaptativa. La IL-12 está compuesta por dos subunidades (p40 y p35) y es sintetizada por fagocitos y células dendríticas, uniéndose a un receptor (IL-12R) presente en la superficie de células T y NK (natural killer), provocando su activación y la producción de IL-2, INF- γ y TNF α y β . La IL-23 está compuesta por dos subunidades (p40 y p19) y se encuentra en los linfocitos T, NK, monocitos, macrófagos y células dendríticas. Se

une al receptor IL23-R presente en los linfocitos Th17, favoreciendo así la producción de IL17-A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 e INF- γ . Se han creado fármacos que bloquean IL-12 y 23, interrumpiendo la cascada inflamatoria.

Actualmente está aprobado un fármaco inhibidor de IL-12 y 23⁴⁷:

- **Ustekinumab:** anticuerpo monoclonal de origen humano IgG1 que actúa bloqueando la subunidad p40 (presente tanto en IL-12 como IL-23), aprobada para el tratamiento de EC y CU. Se puede administrar vía intravenosa (preferiblemente en fase de inducción) y subcutánea (preferiblemente en fase de mantenimiento). La posología es una dosis intravenosa inicial de 6 mg/kg. Posteriormente en semana 8 una dosis subcutánea de 90 mg, y se recomienda reevaluar 8 semanas después (es decir en semana 16 desde la primera dosis intravenosa) para determinar la pauta de mantenimiento, cada 8 o cada 12 semanas a dosis de 90 mg subcutáneos. Tiene una vida media de 3 semanas. La biodisponibilidad con la vía intravenosa es del 57%, presentando una baja tasa de inmunogenicidad (2,3%).

Los resultados con este fármaco son prometedores, ya que los estudios defienden una tasa de reemisión del 70-75% a los dos años del inicio del tratamiento⁴⁹.

- **Risankizumab:** anticuerpo monoclonal humanizado, inhibidor de IL-23. Aprobado para EC activa moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o biológico. La posología es 600 mg intravenosos en semana 0,4 y 8. Posteriormente 360 mg subcutáneos en semana 12 y se continúa la pauta cada 8 semanas.

Tabla 12. Tratamiento con moléculas de adhesión e inhibidores de IL12-IL23

Fármaco	Vía de administración	Diana de acción	Indicación	Posología
Vedolizumab	Intravenosa	Anti-integrina $\alpha 4\beta 7$	CU, EC	Dosis inicial de 300 mg en perfusión en semana 0, 2 y 6. Posteriormente cada 8 semanas.
Ustekinumab	Subcutánea	Inhibidor de IL-12 e IL-23.	CU, EC	Dosis inicial iv de 6 mg/kg. En semana 8 dosis sc de 90 mg. Mantenimiento cada 8-12 semanas con 90 mg.
Risankuzumab	Subcutánea	Inhibidor IL-23.	EC	Dosis iv de 600 mg en semanas 0, 4 y 8. Dosis de mantenimiento 360 mg sc en semana 12 y posteriormente cada 8 semanas.

- **Nuevas moléculas orales:** el aumento del conocimiento sobre la EII está permitiendo la aparición de nuevos fármacos, destacando las llamadas nuevas moléculas orales como los inhibidores de las Janus quinasas (JAK). Se trata de unas enzimas del tipo protein-quinasas que forman parte del proceso de transducción de señales desde los receptores celulares situados en la membrana hasta el citoplasma o el núcleo, para ello emplean ATP para realizar el proceso de fosforilización de proteínas.

Específicamente traducen señales mediadas por IFN- γ , IL-2R, IL-6R, IL-12 e IL-23. Dentro de las proteínas JAK se identifican 4 tipos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Se han creado fármacos que inhiben a JAK como Tofacitinib, aprobado en 2018 para CU, donde ha demostrado ser efectivo al inhibir JAK1 y JAK3 que se encuentran en linfocitos T, B, NK y mastocitos. Su tasa de absorción intestinal es superior al 90%, y presenta una vida media de 3 horas⁴⁷. La posología es 10 mg/12 horas durante 8 semanas, para posteriormente continuar con una dosis de mantenimiento de 5 mg/12 horas.

También Filgotinib, inhibidor de JAK1, aprobado para CU de actividad moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido la respuesta o fueron intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. La dosis es 200 mg al día durante 12 semanas, y posteriormente el mantenimiento se continuará con 100 o 200 mg al día, en función de si el paciente presenta factores de riesgo para complicaciones (riesgo de eventos trombóticos, cardiovasculares o neoplasias. En estos casos continuará el mantenimiento con la dosis más baja).

Upadacitinib es un inhibidor de JAK1 y JAK1/3, aprobado su empleo para EC y CU de actividad moderada a grave que han tenido una respuesta inadecuada, han perdido la respuesta o fueron intolerantes al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. La posología es 45 mg al día durante 8 semanas en CU y durante 12 semanas en EC. Se continua el periodo de mantenimiento con 15-30 mg al día (Tabla 13).

Tabla 13. Nuevas moléculas orales

Fármaco	Indicación	Posología
Tofacitinib	CU	Dosis 10 mg cada 12 horas durante 8 semanas. Posteriormente 5 mg cada 12 horas.
Filgotinib	CU	Dosis 200 mg al día durante 12 semanas. Mantenimiento con 100 o 200 mg al día.
Upadacitinib	EC, CU	Dosis de 45 mg al día durante 8 semanas en CU y durante 12 semanas en EC. Mantenimiento con 15-30 mg al día.

8.1. Estrategia de tratamiento

El tratamiento del brote de EC^{48,49}:

- **Leve:**
 - Ileal o ileocecal: budesonida via oral 9 mg/día durante 8 semanas.
 - Colon: mesalazina o sulfasalzina via oral 4 g/día.
- **Moderado:**
 - Ileal o ileocecal: budesonida via oral 9 mg/día durante 8 semanas. Si no responde: prednisona via oral 1 mg/kg/día (máximo de 60 mg/día).
 - Colon: prednisona via oral 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día).
- **Grave:** Metilprednisolona intravenosa a dosis 1 mg/kg/día (máximo 60 mg/día). Si falta de respuesta tras 5-7 días: corticorrefractario.

En corticorrefractarios se recomienda inmunomoduladores (azatioprina a 2,5 mg/kg/día o metotrexato 25 mg subcutáneos cada 7 días), pero en pacientes que ya han recibido ese tratamiento o en casos de brotes graves corticorrefractarios la opción es la terapia biológica; en el caso de la enfermedad de Crohn tenemos disponibles: IFX, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab, risankuzumab, upadacitinib y certolizumab como uso compasivo.

Para el tratamiento de mantenimiento de EC se recomienda:

- **Tras un brote leve-moderado:**
 - Ileal o ileocecal: pueden quedar sin tratamiento aquellos pacientes que no presentan ningún factor de mal pronóstico.
 - Colon: mesalazina o sulfasalazina oral 2 g/día.
- **Tras un brote grave:**
 - Si ha precisado únicamente corticoides: azatioprina. En caso de intolerancia o fracaso, metotrexato.
 - Si ha precisado biológicos: mantener el fármaco biológico empleado (en caso de tratarse de un anti-TNF, se debe mantener al menos 6 meses con azatioprina).

El tratamiento del brote de CU:

- **Brote leve-moderado:** se iniciará tratamiento con mesalazina via oral (>3 g/día en dosis única diaria). En proctitis o colitis izquierda añadir mesalazina tópica 1 g/día eligiendo la forma de aplicación más adecuada en función de su extensión. Si tras un periodo máximo de 4 semanas obtenemos respuesta, se continúa con el tratamiento de mantenimiento.
Si no hay respuesta a lo anterior, añadimos dipropionato de beclometasona (Clipper® 5-10 mg/día durante 4 semanas). En proctitis o colitis izquierda se puede añadir budesonida tópica 2 mg/día (Entocord® enema 2 mg o Intestifalk® espuma/enema 2 mg). Si tras un periodo máximo de 4 semanas obtenemos respuesta, continuamos con el tratamiento de mantenimiento.
En caso de falta de respuesta a los tratamientos propuesto anteriormente, deberemos retirarlos e iniciar prednisona via oral (1 mg/kg/día con dosis máxima de 60 mg/día). Si tras 1-2 semanas no hay definitivamente respuesta, estamos ante un paciente corticorrefractario.
- **Brote grave:** inicialmente se administra metilprednisolona 1 mg/kg/día (dosis máxima de 60 mg/día). Valorar respuesta a los 5-7 días. Si hay respuesta se descenden progresivamente los corticoides y se inicia tratamiento de mantenimiento. Mientras se encuentre en tratamiento con corticoides, se añade omeprazol 20 mg/día, vitamina D3 (400-800 UI) y calcio (1200-1500 mg). Si no hay respuesta, nos encontramos ante un caso de corticorrefractoriedad.

La corticorrefractariedad consiste en la persistencia de síntomas de CU a pesar del tratamiento con dosis plenas de corticoides durante 5-7 días, habiendo descartado una sobreinfección por CMV o por *C. Difficile*. Las opciones terapéuticas con las que contamos en dicha situación son limitadas, contando con IFX, ciclosporina y tratamiento quirúrgico en caso de fracaso del tratamiento médico (colectomía).

El tratamiento de mantenimiento de CU dependerá de la gravedad del brote y del fármaco utilizado para alcanzar la remisión de la enfermedad, así como la extensión de la misma.

- **Tras un brote leve-moderado:**

- Si ha respondido a salicilatos y la localización es proctitis o colitis izquierda: mesalazina tópica a dosis de 1 g cada 3- 4 días.

- Si ha respondido a salicilatos y la localización es colitis izquierda o extensa: mesalazina via oral a dosis de 3 g/día en dosis única. Se podrá añadir mesalazina tópica 1 g cada 3-4 días.

- Si ha respondido con corticoides orales: mesalazina si el brote se ha controlado rápido y ha sido leve, o azatioprina 2,5 mg/kg/día en brote moderado de difícil control.

- Si ha respondido con biológicos: mantener junto con azatioprina durante 6 meses y tras este tiempo valorar la retirada de uno de ellos.

- **Tras un brote grave:** el mantenimiento depende fundamentalmente del tipo de fármaco con el que haya alcanzado la reemisión:

- **Corticoides:** pauta descendente de corticoides junto con azatioprina 2,5mg/kg/día en dosis única o fraccionada si presentara intolerancia digestiva.

- **IFX:** nueva dosis en semana 2 y semana 6 desde el inicio del tratamiento. Si hay buena respuesta lo mantenemos cada 8 semanas, y en caso contrario se deberá intensificar el tratamiento (bien acortando el intervalo de administración de dosis o aumentando la dosis del fármaco). Además, mantenemos azatioprina a dosis de 2,5 mg/kg/día junto con pauta descendente de corticoides. Al estar triplemente inmunodeprimido debemos asociar trimetoprin-sulfametoxazol 160/800 mg/48h (por ejemplo: lunes-miércolesviernes).

- **Ciclosporina:** pauta descendente de corticoides junto con azatioprina 2,5 mg/kg/día y ciclosporina via oral 8 mg/kg/día durante 3-6 meses. Al estar triplemente

inmunodeprimido debemos asociar trimetoprin-sulfametoxazol 160/800 mg/48h (por ejemplo: lunes-miércoles-viernes).

8.2. Eficacia de Infliximab

Varios estudios realizados en la última década han estudiado la eficacia de IFX en la EII.

El estudio ACEENT I⁵⁰ evidenció la eficacia en EC luminal. Se incluyeron 573 pacientes con EC moderada y grave administrando, sin anti-TNF previo, administrando IFX a dosis de 5 mg/kg. Se evaluó la respuesta en semana 2, y en aquellos respondedores se realizaron dos grupos aleatorios en uno de ellos se administró placebo en semanas 0,2,6 y posteriormente cada 8 semanas, y en el otro se administró siguiendo la misma pauta temporal IFX a dosis 5-10 mg/kg⁴⁹.

En semana 30 la reemisión clínica fue superior en el grupo con IFX (39% a 5 mg/kg, 45% a 10 mg/kg y 21% placebo). El tiempo hasta la pérdida de respuesta también fue mayor en los tratados con IFX (38 semanas con 5 mg/kg, >54 semanas con 10 mg/kg y 19 semanas con placebo).

Demostrando así que el tratamiento pautado con IFX cada 8 semanas es más eficaz que el tratamiento episódico, también se demostró que con esta pauta de tratamiento la cicatrización mucosa es mayor y menor el número de hospitalizaciones, evidenciando que la intensificación de 5 a 10 mg/kg de no respondedores consigue la reemisión en el 90% de casos⁴⁹.

El estudio ACCENT II⁵¹, evidenció que IFX es eficaz en EC fistulizante. Se trata de un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, en el que se incluyeron 306 pacientes adultos con EC con al menos una fístula abdominal o perianal activas.

Se aleatorizaron en dos grupos. Recibieron inducción con IFX en semanas 0,2,6 a dosis de 5 mg/kg. Se evaluaron en semana 14, donde el 69% de los pacientes había respondido (disminuyeron las fistulas activas al menos un 50%). En este momento se aleatorizaron en dos grupos, uno recibió mantenimiento con IFX y otro con placebo.

La pérdida de respuesta fue mayor en el grupo placebo que IFX (62% Vs 42%). También fue menor el número de cirugías e ingresos en los tratados con IFX (8.6% Vs 18,9%).

El estudio GETAID⁵², un ensayo controlado con 133 pacientes con EC moderada-grave con menos de 4 años desde el diagnóstico y naive para corticoides e inmunomoduladores, demostró en estos pacientes que el inicio precoz de IFX junto con

azatioprina era superior a la terapia estándar de iniciar corticoides, y posteriormente azatioprina en caso de corticorresistencia o corticodependencia, ya que era mayor el tiempo de remisión libre de esteroides y cirugía a 6 y 12 meses, así como la curación mucosa.

El estudio SONIC⁵³ compara la eficacia de IFX en EC moderada-grave. Es un estudio que compara tres grupos: monoterapia con IFX, monoterapia con azatioprina y tratamiento combinado de ambos, demostrando que éste último era más eficaz en inducción de remisión (56.8% frente a 44.4% de IFX y 30% de azatioprina, con $p < 0,005$). En semana 26 fue también superior el porcentaje de cicatrización mucosa (43,9% frente a 30,1% y 16,5% con $p < 0,005$). La incidencia de reacciones infusionales con IFX fue menor en el tratamiento combinado, que en monoterapia.

Si se precisa mantener el tratamiento combinado con IFX y azatioprina a largo plazo, es un tema aún a debate. Algunos estudios, como Van Assche et al y Linctenstein et al demuestran que no es más eficaz pasados los 6 meses que la monoterapia con IFX. Por otra parte, Sokol et al si que demuestran una mayor duración de la remisión, menor necesidad de intensificación y de cambio de biológico en el grupo de tratamiento combinado⁴⁹.

Los estudios ACT1 y ACT2 son ensayos clínicos que demuestran la eficacia de IFX en CU. Se incluyeron 364 paciente naïve a antiTNF, realizando tres grupos: uno con IFX 5 mg/kg, otro con IFX 10 mg/kg y otro con placebo, en semanas 0,2,6 y luego cada 8 semanas. La respuesta en semana 8 en el ACT1 fue superior en el grupo de IFX a 5 mg/kg (69,4%) frente a 10 mg/kg (61,5%) y placebo (37,2%). En el ACT2 fue mayor en el grupo de 10 mg/kg (69,2%), frente a 5 mg/kg (64,5%) y placebo (29,3%). Se evaluó en semana 54 la tasa de colectomía, siendo menor en pacientes con IFX (10%) frente a placebo (17%)⁴⁹.

El estudio CYSIF compara la eficacia de IFX frente a ciclosporina en la CU corticorretractaria grave, demostrando similar tasa de éxito tanto a 7 días como a 3 meses⁴⁹.

Respecto a la dosis óptima de IFX, basándonos en los estudios anteriormente mencionados, se recomienda una dosis inicial de 5 mg/kg en inducción (semanas 0,2,6) y posteriormente cada 8 semanas.

8.3. Biosimilares de Infliximab en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Un medicamento biosimilar se define como un fármaco que posee la misma estructura proteica que el original, pero puede presentar pequeños cambios derivados del proceso de fabricación. Se caracterizan por tener una alta similitud con el producto de referencia en términos de estructura, eficacia, seguridad y calidad. Aunque pueden presentar pequeñas variaciones debido a su naturaleza compleja y al proceso de fabricación, estas diferencias no afectan significativamente su perfil de seguridad o eficacia⁵⁴.

Actualmente están aprobados: tres biosimilares para Infliximab (Remsima®, Inflectra®, Flixabi®) y otros tres para Adalimumab (Amgevita®, Cyltezo®, Imraldi®, Hyrimoz)⁴⁷.

9. PÉRDIDA DE RESPUESTA A ANTI-TNF

Como se ha demostrado hasta ahora, los anti-TNF son eficaces, pero hasta un 10-40% de pacientes no responden durante la inducción del fármaco (fallo primario) y hasta un 30-40% perderá la respuesta durante la fase de mantenimiento (fallo secundario), especialmente durante el primer año⁵⁵.

Las principales causas de esta falta de respuesta pueden ser varias:

- **Causa farmacodinámica:** hace referencia a una vía de actividad de la EII que difiere de la diana que se está bloqueando, como por ejemplo el TNF α , y de ahí la no respuesta con un fármaco que bloquea este factor.
- **Causa farmacocinética:** ocurre una baja exposición al fármaco, y de ahí su pérdida de efecto. Estos niveles pueden estar bajos bien por causas inmunomediadas (aparición de inmunogeneidad, es decir, la formación de anticuerpos contra el fármaco) o por causas no inmunomediadas (aumento del aclaramiento del fármaco, como ocurre con IFX por vía fecal en pacientes con CU grave).

Ante la pérdida de respuesta, ¿qué alternativas tenemos?⁴⁹:

- Intensificar el fármaco (aumentando su dosis o reduciendo el tiempo de administración entre éstas).
- Asociarlo a inmunosupresores (disminuyendo su inmunogeneidad).

- Cambiarlo por otro anti-TNF (los no respondedores a un anti-TNF muestran una peor respuesta al retratamiento que los pacientes naive)⁵⁶.
- Cambiar de diana terapéutica (Vedolizumab o Ustekinumab).

10. MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE INFLIXIMAB

La monitorización de concentraciones de fármacos se trata de un sistema de control y seguimiento de tratamiento, que emplea la concentración sérica del fármaco, junto con criterios farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD). El objetivo principal es optimizar la dosis del fármaco a la necesidad individual de cada paciente, y minimizar la posible toxicidad del fármaco, es decir, intentar conseguir la mejor relación riesgo/beneficio^{55,56}.

La monitorización de concentraciones séricas de fármacos consta de dos fases: determinación de las concentraciones séricas y su interpretación.

La interpretación es la fase más importante y requiere el conocimiento de datos clínicos de los pacientes, tiempos precisos en los que se han recogido as muestras, tratamientos si existen tratamientos concomitantes, así como disponer de una concentración diana previamente definida, adaptados a la población a la cual pertenece el paciente. Sobre estos datos se aplican conceptos de farmacocinética para conseguir la predicción de una dosis eficiente y la programación de unas pautas de dosificación adecuadas, generalmente mediante un algoritmo de estimación bayesiana.

Para la implementación de la TDM y la correcta interpretación de las concentraciones de fármacos, es necesario utilizar modelos farmacocinéticos poblacionales (PopPK), que simplifican los procesos que el fármaco realiza en el organismo (absorción, distribución y eliminación), a través de ecuaciones con las que se consigue predecir la concentración en función del tiempo.

Para la toma de decisiones sobre la actitud ante una pérdida de respuesta está aumentando el interés por el uso de la monitorización (TDM) del fármaco:

- Concentraciones séricas supraterapéuticas del fármaco indicaría que el problema es farmacodinámico, es decir, la vía del TNF α no ejerce un papel protagonista en la actividad de la EII, por lo que se recomendaría cambiar de diana terapéutica.
- Concentraciones séricas infraterapéuticas indicaría un problema farmacocinético. Si los anticuerpos son negativos se recomienda

aumentar la dosis del fármaco, pero si son positivos se recomienda cambio a otro antiTNF o de diana terapéutica.

El objetivo de la TDM es garantizar que el paciente se mantiene en fase de reemisión, para ello se monitoriza de forma individual: clínica, bioquímica y endoscópica.

La remisión clínica se valora en la consulta según los síntomas que manifiesta el propio paciente, y nos podemos ayudar de los índices clínicos descritos anteriormente. La reemisión bioquímica se realiza con el seguimiento de PCR y calprotectina fecal. La reemisión endoscópica se refiere a la curación mucosa (desaparición de las lesiones).

Durante la fase activa de un brote grave se recomienda la valoración por imagen y bioquímica cada 2 días. En brote leve-moderado se podría realizar cada 2-4 semanas.

Durante la fase estable de la enfermedad, en CU con factores de riesgo para recaída (cambio de tratamiento en el último año, exfumador reciente, <50 años, inadecuada adherencia al tratamiento o actividad endoscópica mantenida) o EC con factores de riesgo para recaída (joven al diagnóstico, fumador activo o patrón estenosante o fistulizante) se recomienda control bioquímico cada 3 meses. En pacientes sin factores de riesgo de recaída, el control se recomienda cada 6 meses.

En pacientes con EC intervenidos, se recomienda ileocolonoscopia a los 6 meses, y posteriormente controles bioquímicos cada 6 meses.

Aquellos pacientes en los que en el seguimiento presenten síntomas o una elevación progresiva de calprotectina fecal (tras 2-3 determinaciones) se realizará una valoración endoscópica. En aquellos pacientes que durante el seguimiento no presenten síntomas ni progresión bioquímica, se recomienda vigilancia endoscópica cada 1-3 años.

Relativo a la monitorización farmacológica es importante valorar el grado de adherencia, factor clave en la respuesta al tratamiento. En las enfermedades crónicas la ausencia de adecuada adherencia puede alcanzar el 50%. En la actualidad se recurre a un registro diario por parte de paciente o a la entrevista clínica para poder conocer este dato.

10.1. Monitorización reactiva

En este enfoque la monitorización se realiza ante la sospecha de una falta de respuesta al mismo, mediante datos clínicos, bioquímicos o endoscópicos realizados durante el seguimiento del paciente. Es una herramienta ampliamente aceptada⁵⁷.

Un estudio de Franco et al⁵⁸, que compara la TDM proactiva frente reactiva de IFX en pacientes con EC durante un seguimiento durante 5 años, concluye que la TDM

proactiva conduce a menos brotes de enfermedad (36% vs. 12% sin brotes a los 5 años, respectivamente) y menor inmunogeneicidad de IFX. Sin embargo, en el seguimiento proactivo se requieren dosis más altas de IFX y las tasas de cambios de tratamiento son similares (59% frente a 63%).

10.2. Monitorización proactiva

Por contrapartida, la monitorización proactiva implica el seguimiento sistemático y preestablecido de las concentraciones plasmáticas de un medicamento en el paciente, incluso en ausencia de manifestaciones clínicas evidentes. Su finalidad principal es optimizar el tratamiento desde su inicio y anticiparse a posibles inconvenientes. En este enfoque, se ajustan las dosis en función de los niveles previstos o de referencia, y se busca mantener al paciente dentro de un rango terapéutico específico con el fin de asegurar la eficacia terapéutica y minimizar los eventos adversos.

Consiste en la medición sistemática del nivel del fármaco, en inducción y/o mantenimiento, aunque el paciente se encuentre asintomático. Está adquiriendo relevancia, respaldada por la finalidad de mejorar el control sintomático del paciente, optimizar el tratamiento anti-TNF o decidir el momento adecuado de suspender el tratamiento concomitante con un inmunomodulador⁵⁹, aunque aún hay controversia en las publicaciones al respecto.

Mientras que en las guías clínicas de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO)⁶⁰ y el Colegio Americano de Gastroenterología (AGA)⁶¹ no se recomienda de forma rutinaria, varios ensayos clínicos prospectivos^{62,63} sí lo recomiendan. Varios paneles de expertos proponen que se puede considerar la TDM proactiva en determinados escenarios, por ejemplo, en el periodo de inducción o durante el primer año de terapia de mantenimiento^{55,57}.

11. MÉTODOS DE AJUSTE POSOLÓGICO

El ajuste de la dosis individual se basa en conocer los parámetros farmacocinéticos específicos de cada paciente. Esto se logra ajustando los datos de concentración-tiempo del paciente a las ecuaciones del modelo poblacional mediante técnicas como regresión lineal y no lineal, así como estimación bayesiana. Estos métodos permiten una personalización precisa del tratamiento farmacológico.

11.1. Algoritmos clínicos

En la mayoría de estudios publicados, el método empleado para individualizar la pauta posológica una vez determinado el nivel de IFX, se basa en algoritmos clínicos⁶².

Esta práctica presenta limitaciones. No considera la variabilidad inter e intraindividual, tampoco los factores que afectan a la farmacocinética del fármaco. Necesita que las concentraciones del fármaco se mantengan en estado estacionario. Por ello, la incorporación de un modelo farmacocinético poblacional puede ayudar a que la pauta se optimice con mayor eficacia.

En pacientes con clínica de EII en los que se realiza TDM, pueden suceder varios escenarios:

- Concentración sérica en rango terapéutico o supraterapéutica: se recomienda cambio de diana terapéutica.
- Concentración sérica infraterapéutica, depende de la presencia de anticuerpos frente IFX (ATI):
 - a) ATI negativo: se debe comprobar buena adherencia al tratamiento. De ser así se debe aumentar de dosis o añadir un inmunomodulador.
 - b) ATI positivo: si los títulos son bajos se puede añadir un inmunomodulador, pero si los títulos son altos se debe cambiar de fármaco (puede seguir dentro de la misma diana terapéutica).

11.2. Método bayesiano: estimación de parámetros farmacocinéticos individuales

La farmacocinética poblacional describe el comportamiento cinético típico del fármaco en un gran número de pacientes, analizando la influencia o efecto que realizan diferentes factores sobre la cinética del fármaco.

La metodología bayesiana es empleada para estimar estos parámetros en un determinado individuo, basándose en los valores de concentración del fármaco medidos en el paciente. Así se pueden predecir las concentraciones séricas de un paciente y estimar las pautas posológicas óptimas para cada individuo⁶⁴. Es un método cada vez más empleado, siendo su principal diferencia frente a la regresión lineal y no lineal, que emplea en el ajuste de datos tanto la información disponible de cada individuo y la ya conocida previamente sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población

con características similares a la del individuo. Las características del método bayesiano que han contribuido a su auge son:

- Información experimental mínima, necesitan una única muestra para estimar los parámetros PK individuales.
- Flexibilidad en los tiempos de muestreo, debido a la mayor contribución de los parámetros de población en la estimación, sobre todo en pacientes en los que el número de concentraciones recogidas es mínimo.
- Versatilidad de modelos PK.

Sus limitaciones principales limitaciones del enfoque bayesiano en su práctica clínica incluyen la necesidad de un software específico y experiencia en su manejo, lo que puede representar una barrera para su implementación en la práctica asistencial. Además, la complejidad en los cálculos y la interpretación de los resultados requieren de un entrenamiento previo y conocimientos avanzados en farmacocinética y estadística bayesiana.

El modelo farmacocinético poblacional desarrollado por Fasanmade et al⁶⁵ demostró buena precisión. También Frymoyer et al⁶⁶ evaluaron la utilidad del modelo, en una cohorte de 34 niños con EC en tratamiento con IFX, obteniendo buenos resultados (mejorando los niveles de IFX en un 30% de pacientes tras modificar la pauta posológica en este grupo).

Estos resultados demuestran que las estrategias de individualización posológica basadas en modelos farmacocinéticos poblacionales optimizan el tratamiento.

12. REFERENCIAS

1. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J. Crohn's Colitis*. 2016; 1:23.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 2:649-67.

3. De Souza HSP, Fiocchi C, Iliopoulos D. The IBD interactome: an integrated view of aetiology, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14: 739-49.
4. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-“colitis indeterminate”. *J Clin Pathol*. 1978; 31: 567-77.
5. Wilks S, Moxon W. *Lectures on pathological anatomy*. 2nd ed. London: J & A Churchill; 1875.
6. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1932; 99: 1323-9.
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time based on a systematic review. *Gastroenterology*. 2012; 142: 46-54.
8. Chaparro M, Garre A, Nuñez Ortiz, et al. Incidence, Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain: Large-Scale Epidemiological Study. *Clin. Med*. 2021, 10(13), 2885.
9. Xu L, Lochehead P, Ko Y, et al. Systematic review and meta-analysis: breastfeeding and the risk of Crohn’s and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 780-9.
10. Harries AD, Jones, L Heatley RV, Rhodes J. Smoking habits and inflammatory bowel disease: effect in nutrition. *Br Med J*. 1982; 284:1161.
11. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic Proc*. 2006; 81:1462-71.
12. Cornish JA, Tan E, Simillis C, et al. The risk of oral contraceptives in the aetiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 2394-400.

13. Zapata LB, Paulen ME, Cansino C, et al. Contraceptive use among women with inflammatory bowel disease: A systemic review. *Contraception*. 2010; 82: 72-85.
14. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012; 143: 1199-206.
15. 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: 171-6.
16. 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.
17. Klement E, Lysy J, Hosehn M, et al. Childhood hygiene is associated with the risk for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1775-82.
18. Gent AE, Hellier MD, Grace RH, et al. Inflammatory bowel disease and domestic hygiene in infancy. *Lancet*. 1994; 343: 766-7.
19. Packey CD, Sartor RB. Interplay of comensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Intern Med*. 2008; 263: 597-606.
20. Liu JZ, Van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015; 47: 979-86.
21. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491: 119-24.

22. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001; 411: 599-603.
23. Knights D, Lasen KG, Xavier RJ. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut*. 2013; 62: 1505-10.
24. Ott SK, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. 2004; 53: 685-93.
25. Kang S, Denman SE, Morrison M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 2034-42.
26. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2687-92.
27. Garcia Rodriguez LA, Ruigómez A, Panes J, et al. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1588-94.
28. Vare PO, Heikius B, Silvennoinen JA, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in inflammatory bowel disease: is *Helicobacter pylori* infection a protective factor? *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36: 1295-300.
29. 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: 905-20.
30. Aamodt G, Bengtson MB, Vatn MH. Can temperature explain the latitudinal gradient of ulcerative colitis? Cohort of Norway. *BMC Public Health*. 2013; 13: 530.

31. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, et al. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 100-13.
32. Katz KD, Hollander D, Vadheim CM, et al. Intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their healthy relatives. *Gastroenterology*. 1989; 97: 927-31.
33. Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol*. 2018; 20: 521-7.
34. Arroyo Villarino M. Síntomas. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MA, eds. *Endermedad Inflamatoria Intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019:99–110.
35. Hamilton MJ. The evaluable role of endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Diagn Ther Endosc*. 2012; 2012: 467979.
36. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1785-94.
37. Rutgeerts P. Protagonist: Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut*. 2002; 51: 152-3.
38. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. *Virchows Arch*. 2014; 464: 511-27.
39. Gomollón F, Dignnas A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 3-25.
40. Gionchetti P, Dignnas A, Danese S, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 2: Surgical management and special situations. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 135-49.

41. Gisbert JP, González-Lama T, Maté J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30: 117-29.
42. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut*. 2006; 55: 426-31.
43. Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, et al. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41: 306-11.
44. Kennedy NA, Clark A, Walkden A, et al. Clinical utility and diagnostic accuracy of faecal calprotectin for IBD at first presentation to gastroenterology services in adults aged 16-50 years. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 41-9.
45. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 2218-24.
46. Robles Alonso V, Herrera de Guise C, Casellas Jordá F. Índices de actividad y PROs. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019: 165-77.
47. Capió López D. Farmacología de la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019: 192-210.
48. Bastida Paz G, Nos Mateu P. Inmunosupresores en la enfermedad inflamatoria intestinal. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019: 269-80.
49. Chaparro Sanchez M, Gisbert JP. Biológicos en el tratamiento de la EII: presente y futuro. In: Gomollón F, Hinojosa J, Gassull MÀ, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. IV edition. Madrid: ERGON; 2019: 281-300.
50. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002; 359: 1541-9.

51. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, et al. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 862-9.
52. Lemann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1054-61.
53. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 59: 1363-8.
54. Kurti Z, Gonczi L, Lakatos PL. Progress with infliximab biosimilars for inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18:633---40.4.
55. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2019;17:1655-68. 27.
56. Gisbert J, Marin A, McNicholl A et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.*, 41 (2015), pp. 613-623.
57. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A Comprehensive Literature Review and Expert Consensus Statement on Therapeutic Drug Monitoring of Biologics in Inflammatory Bowel Disease. 2021;116(October):2014-2025.
58. Franco D, Click B. Proactive Versus Reactive Therapeutic Drug Monitoring of Infliximab in Crohn's Disease: Is the Juice Worth the Squeeze?. *Inflamm Bowel Dis*. Volume 26, Number 1, January 2020.
59. .Papamichael K, Vajravelu RK, Byron P, et al. Proactive Infliximab Monitoring Following Reactive Testing is Associated With Better Clinical Outcomes Than Reactive Testing Alone in Patients With Inflammatory Bowel Disease. 2018:804-810. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy039.

60. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis*. 2019;13:144–164.
61. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2017;153:827–834.
62. Vande Casteele N, Gils A, Ballet V, et al. Randomized controlled trial of drug level versus clinical dosing of infliximab maintenance therapy in IBD: final results of the TAXIT study [abstract UEGW UEG13-ABS-2468]. Paper presented at: 2013 United European Gastroenterology Week; October 20-24, 2012; Amsterdam, Holland.
63. D’Haens GR, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Drug-Level Based Dosing Versus Symptom-Based Dose Adaptation in Patients With Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Multicenter Study (TAILORIX). *Gastroenterology*. 2016; 150 Suppl 1:S143.
64. Sherwin CMT, Kiang TKL, Spigarelli MG, et al. Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: Validation methods. *Clin. Pharmacokinet*. 2012;51:573–90.
65. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Blank M, et al. Pharmacokinetic Properties of Infliximab in Children and Adults with Crohn's Disease: A Retrospective Analysis of Data from 2 Phase III Clinical Trials. *Clin. Ther*. 2011;33:946–64.
66. Frymoyer A, Hoekman DR, Piester TL, et al. Application of Population Pharmacokinetic Modeling for Individualized Infliximab Dosing Strategies in Crohn Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2017;65:639–45.

JUSTIFICACIÓN

El empleo de fármacos biológicos, en particular el IFX, ha sido ampliamente respaldado en el tratamiento de la EII. Sin embargo, la pérdida de eficacia con el transcurso del tiempo plantea interrogantes sobre las causas subyacentes. La monitorización farmacocinética reactiva se ha reconocido como una herramienta fundamental para optimizar la terapia biológica y guiar las decisiones clínicas. A pesar de la evidencia limitada que respalda el uso de la monitorización proactiva, este enfoque se considera una estrategia potencial para mejorar los resultados del tratamiento.

Por tanto, con base en estas consideraciones, emprenderemos un estudio destinado a la implementación de la monitorización proactiva del IFX. Este enfoque tiene como finalidad primordial el mejoramiento de los resultados terapéuticos de este fármaco, con el propósito de optimizar la gestión de la EII.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad de la monitorización farmacocinética proactiva de IFX, basada en el enfoque bayesiano, para optimizar la dosis de IFX en comparación con la dosificación estándar en pacientes con EII. Comparar la efectividad, seguridad y perfil farmacocinético de infliximab biosimilar y original.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la utilidad de la monitorización farmacocinética proactiva de IFX en fase de inducción.
 - 1.1. Analizar su influencia en la respuesta clínica. Evaluando además las complicaciones (brotes, ingresos y cirugía) y su posible relación con la monitorización. Determinar la relación entre la TDM proactiva de IFX en fase de inducción con la respuesta clínica (remisión clínica) en semana 14 y 26.
 - 1.2. Determinar la relación entre la TDM proactiva de IFX en fase de inducción con la variable compuesta “mal control clínico” en semana 26.
 - 1.3. Determinar la prevalencia de pacientes con concentraciones séricas de IFX óptimas en fase de inducción y los factores relacionados con la eliminación del fármaco, que justifiquen los cambios en las concentraciones.
2. Valorar la utilidad de la monitorización proactiva de IFX en fase de mantenimiento.
 - 2.1. Analizar su influencia en la respuesta clínica. Evaluando además las complicaciones (brotes, ingresos y cirugía) y su posible relación con la monitorización.
 - 2.2. Comparar la supervivencia del fármaco en fase de mantenimiento entre ambos grupos, es decir, el intervalo de tiempo entre el inicio y la interrupción de la terapia, para evaluar una posible relación causal con la monitorización.
 - 2.3. Determinar la prevalencia de pacientes con concentraciones séricas de IFX óptimas en fase de mantenimiento.

3. Comparar el biosimilar CPT-13 con el Infliximab de referencia.
 - 3.1. Analizar su influencia en la respuesta clínica, empleando el score Harvey-Bradshaw para enfermedad de Crohn y el score Mayo parcial para colitis ulcerosa. Evaluando además las complicaciones (brotos, ingresos y cirugía) entre ambos grupos.
 - 3.2. Comparar la supervivencia del fármaco de referencia y CPT-13, es decir, el intervalo de tiempo entre el inicio y la interrupción de la terapia.
 - 3.3. Determinar la prevalencia de pacientes con concentraciones séricas de Infliximab óptimas entre ambos grupos.

CAPÍTULO I

Impact of proactive therapeutic drug monitoring of infliximab during the induction phase in IBD patients. A Bayesian approach

Abstract

Background and objectives There is increasing evidence that proactive therapeutic drug monitoring in induction is useful to improve the control of inflammatory bowel disease (IBD), although it remains controversial. The primary objective of the study was to assess the short-term outcomes of proactive Bayesian therapeutic drug monitoring (TDM) during induction, to optimize infliximab (IFX) maintenance dose. *Methods* Retrospective observational cohort of IBD patients > 18 years. They were divided into two cohorts, standard therapy group (ST-group), with clinically based dose adjustment, and monitoring group (iTDM-group), with pharmacokinetic parameters calculated by Bayesian prediction at week 6 and individualized dosage regimens thereafter. In patients with an infliximab trough level (ITL) at week 6 below the optimal therapeutic range, the dose adjustment was performed at the first maintenance dose. *Results* A total of 153 patients were included, 40 in the iTDM-group. Median ITL at week 6 during the induction period was 12.8 µg/ml (IRQ: 12.7) in this group. Only 16 patients (40.0 %) had ITL ≥ 15 µg/ml. Half of the patients (50.3 %) received intensified maintenance therapy during the study period (57.5 % iTDM vs 47.8 % ST, $p = 0.291$). The proportion of patients achieving primary response at week 14 was 51.8 %. When comparing the two groups, this proportion was higher in the iTDM group (74.3 % vs 44.2 %, $p = 0.002$). With regards to the variable “poor clinical outcomes” at week 26, this proportion was lower in the iTDM group (3.3 % iTDM vs 21.1 % ST, $p = 0.024$). *Conclusions* Proactive therapeutic drug monitoring using Bayesian approach is associated with higher primary response rates and fewer short-term complications.

Keywords Infliximab; Inflammatory bowel disease; Therapeutic drug monitoring; Induction; Proactive.

CAPÍTULO II

Impact of proactive of infliximab monitoring using the Bayesian approach in the maintenance phase in patients with inflammatory bowel disease

Abstract

Background and objectives There is increasing evidence that proactive monitoring is useful in improving the control of inflammatory bowel disease, although it remains controversial. The aim of this study was to evaluate the efficacy of proactive TDM based on the Bayesian approach to optimise the IFX dose compared with the standard of care dosing in patients with IBD. *Methods* Retrospective observational cohort of inflammatory bowel disease patients > 18 years. Patients were classified into two groups according to the strategy used to optimise the dose of IFX: a standard therapy group (ST-group) with clinically based dose adjustment and therapeutic drug monitoring group (TDM-group), with estimation of pharmacokinetic parameters calculated by Bayesian prediction. *Results* A total of 153 patients were included. Of these, 75 were in the TDM-group. Clinical response at week 52 was evaluated in 114 patients. The proportion of patients who achieved clinical remission was higher in the TDM than in the ST-group (80.7% vs 61.4%, respectively, $p = 0.023$). A total of 28 patients (24.6%) met the parameters for the composite variable 'poor clinical outcome' at week 52. The proportion of patients who reached this outcome was lower in the TDM-group than in the ST-group (12.3% vs 36.8%, respectively, $p = 0.002$). *Conclusions* Proactive therapeutic drug monitoring using Bayesian approach is associated with higher secondary response and fewer long-term complications.

Keywords Infliximab; Inflammatory bowel disease; Therapeutic drug monitoring; Maintenance; Proactive.

CAPÍTULO III

Comparative effectiveness and drug survival of biosimilar infliximab CPT-13 vs. reference infliximab in inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study

Abstract

Background: Studies have investigated the efficacy and safety of switching to the biosimilar infliximab (CT-P13) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). However, there is limited research directly comparing the effectiveness, drug survival, and pharmacokinetic profiles of the reference infliximab (IFX) and CT-P13 in real clinical settings. *Objective:* To compare the effectiveness and drug survival of CPT-13 and reference IFX at weeks 26 and 52, and to determine the pharmacokinetic profiles and safety profile in real-world settings. *Methods:* A retrospective observational cohort analysis was conducted at a single center. The study compared the proportion of patients achieving clinical remission and experiencing poor clinical outcomes at weeks 26 and 52. The drug survival rate of CT-P13 and reference infliximab was also assessed during the follow-up period. *Results:* A total of 153 patients were included in the study, 39.2% receiving CPT-13 and 60.8% reference IFX. At week 26, clinical remission rates were 66.7% (CPT-13: 74.4% vs. Reference IFX: 62.3%, $p = 0.178$), and at week 52, they were 64% (CPT-13: 85.4% vs. reference IFX: 63.0%, $p = 0.012$). Subgroup analysis with therapeutic drug monitoring (TDM) found no significant differences at week 26 (CPT-13: 74.4% vs. reference IFX: 58.8%, $p = 0.235$) or at week 52 (CPT-13: 85.4% vs. reference IFX: 68.8%, $p = 0.153$). *Conclusion:* Our study demonstrates comparable efficacy, drug survival, pharmacokinetic profiles, and incidence of immunogenicity between both drugs in a real clinical setting. Further studies with greater statistical power are needed to validate these findings.

Keywords Infliximab; Inflammatory bowel disease; Biosimilar; Anti-drug antibody; Pharmacokinetic; Drug survival.

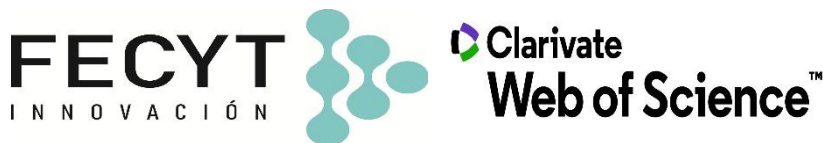
CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La monitorización proactiva de IFX consigue una mejor respuesta clínica en fase de inducción, y una reducción del número de complicaciones (brotes, ingresos y cirugías) en pacientes con EII. Es por tanto eficaz para el tratamiento de pacientes con EII.
2. La monitorización proactiva de IFX en fase de inducción permite mayor proporción de pacientes con concentraciones séricas óptimas, tanto en inducción como en el primer control en la fase de mantenimiento.
3. La estrategia de ajuste de dosis mediante metodología bayesiana, logra una optimización más precisa de la pauta posológica de IFX, en comparación con el empleo de algoritmos en pacientes con EII.
4. La monitorización proactiva de IFX consigue una mejor respuesta clínica en fase de mantenimiento, y una reducción del número de complicaciones (brotes, ingresos y cirugías) en pacientes con EII.
5. La monitorización proactiva de IFX en fase de mantenimiento ha demostrado una disminución de la presencia de anticuerpos contra el fármaco.
6. La efectividad, la supervivencia del fármaco, el perfil farmacocinético y la inmunogenicidad entre el IFX de referencia y el CPT-13 son comparables, sin objetivar diferencias entre ambos.

ANEXOS

Anexo I. Factor de Impacto Revista Española de Enfermedades Digestivas y Revista Gastroenterología y Hepatología



	Title20	ISO_ABBREV
1	GASTROENT HEPAT-BARC	Gastroenterol. Hepatol.
2	REV ESP ENFERM DIG	Rev. Esp. Enferm. Dig.

	Title20	Publisher	ISSN	eISSN	IssuesYear
1	GASTROENT HEPAT-	ELSEVIER DOYMA SL	0210-	0210-	10
2	REV ESP ENFERM	ARAN EDICIONES, S A	1130-	2340-	12

	Title20	Countr	Languag	1stYrPu	Categorie	TOT_CITE	IMPACT_FACTO	IMMEDIACY_INDE
1	GASTROEN	SPAIN	SPANISH	1978	KI	1002	1,9	1
2	REV ESP	SPAIN	SPANISH	1990	KI	2092	2	1,8

	Title20	CITED_HALF_LIF	5YR_IMPACT_FACT	EIGENFACTO	ARTL_INFLUEN	Frequenc	Pubcod
1	GASTROEN	4,8	2	0,00099	0,424	M	ABQ43
2	REV ESP	5,8	1,9	0,00176	0,404	M	DX860

	Title20	CATEGORY_CODE	CATEGORY_DESCRIPTION	QUARTILE_RANK
1	GASTROENT	KI	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	84/93
2	REV ESP ENFERM	KI	GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY	81/93

	Title20	CATEGORY_RANKING	Edition	Year	Number of Journals in	Rank by
1	GASTROENT HEPAT-	Q4	SCI	2022	N/D	N/D
2	REV ESP ENFERM DIG	Q4	SCI	2022	N/D	N/D

Anexo II. Autorización del Comité de Ética



**DICTAMEN
DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA
ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA**

D^a Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 20/12/2018, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: "**Optimización farmacocinética de fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal**", que realizará, como investigador principal, Dr. Carles Iniesta Navalón, Servicio de Farmacia.

Que en esta reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente R.D. 1090/2015, y que el CEI, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas BCP (CPMP/ICH/135/95), que regulan su funcionamiento.

Con la asistencia, a dicha reunión, de los miembros del CEI, que figuran en el Anexo I.

Se considera que:

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y las normas que lo desarrollan y su realización es pertinente.
- El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité emite Dictamen Favorable. Para la realización de dicho estudio es indispensable obtener la aprobación de la Dirección Médica de este Hospital.

Murcia, a 20 de diciembre de 2018



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
REINA SOFÍA - MURCIA
COMITÉ ÉTICO DE
INVESTIGACIÓN CLÍNICA

La Presidenta del CEIC

Inmaculada Sellés Navarro