



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Estrategias de diagnóstico y tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal

Orlando García Bosch

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Orlando García Bosch



FILIACIÓN DEL DOCTORANDO:

Licenciado en Medicina por la Universidad de Barcelona. Especialista en el Aparato Digestivo con formación en el Hospital Clínic de Barcelona.

Proyecto de la tesis realizado en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología de l'Hospital Clínic de Barcelona. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques.

Actualmente integrado en el Servicio de Digestivo del Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi.

DIRECTOR DE LA TESIS:

Dr. Julián Panés Díaz, jefe de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínic de Barcelona, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. IDIBAPS. CIBERehd.

LINIA DE INVESTIGACIÓN:

Hígado, sistema digestivo y metabolismo.

GRUPO DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

AGRADECIMIENTOS:

Al escribir estas líneas no puedo evitar recordar el punto de partida de esta tesis como una ilusión y un objetivo lejano. Éste ha sido un viaje en la búsqueda del conocimiento que además ha supuesto una etapa de crecimiento personal. Durante el mismo muchas personas han colaborado en mayor o menor medida y querría darles las gracias. No me gustaría olvidarme de nadie. Desde mis antiguos compañeros y colaboradores del Hospital Clínic Montse, Elena, Ingrid, Miki, Jose, Marta, Susana, Judith y Tiago por lo que han aportado con su trabajo a esta tesis y por las experiencias vividas, hasta mis actuales compañeros del Broggi Álex, Mercè, Marta, Anna, David, Alejandro, Fernando y Xavi, porque trabajar con ellos me ha hecho más fácil completar la tesis y me han motivado. Me gustaría agradecer especialmente a mi director de tesis Julià el haber podido formar parte de su equipo y aprender de su sabiduría. Su dedicación y su visión científica me han hecho proponerme mejorar día a día y apreciar aun más esta profesión.

La parte más importante de este viaje la he compartido con mi familia. Gracias a mis padres Isidoro y Maribel, y gracias a mi hermana Patri, porque por ellos soy lo que soy como persona y me he podido dedicar a la medicina. Su cariño y apoyo me han permitido seguir adelante en los buenos y malos momentos y son un modelo a seguir. Ahora y siempre, aquí y dondequiera os llevaré conmigo. Finalmente y de forma muy especial les doy las gracias y dedico esta tesis a mis hijas Ariadna y Judith, y a mi mujer y compañera, Manoli, mis mayores tesoros, por el tiempo que les he robado y por su comprensión. Sin ellas esta tesis no tendría sentido.

A todos, de verdad, muchísimas gracias.

ÍNDICE

Resumen justificativo de la tesis.....	pág. 9
<u>1. INTRODUCCIÓN.....</u>	pág. 11
1.1. Epidemiología de la EII.....	pág. 11
1.2. Formas clínicas y diagnóstico de la EII.....	pág. 12
<u>2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....</u>	pág. 16
2.1. Endoscopia.....	pág. 17
2.2. Pruebas de imagen.....	pág. 22
2.2.1. Descripción general de las pruebas de imagen.....	pág. 23
2.2.2. RM en la enfermedad de Crohn.....	pág. 26
a) Precisión de la RM en el diagnóstico de la enfermedad de Crohn.....	pág. 27
b) Precisión de la RM para definir la localización y extensión de la enfermedad de Crohn.....	pág. 27
c) Precisión diagnóstica de la RM y correlación con la endoscopia para el diagnóstico de actividad luminal y establecer actividad grave en pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Crohn.....	pág. 28

d) Precisión diagnóstica de la RM y de las principales pruebas de imagen en la detección de complicaciones asociadas a la enfermedad de Crohn.....	pág. 33
e) Precisión diagnóstica de la RM y correlación con la endoscopia en la colitis ulcerosa.....	pág. 34
f) Evaluación de la respuesta terapéutica mediante RM.....	pág. 35
g) Evaluación de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.....	pág. 36
2.2.3. Protocolo para la obtención de imágenes mediante RM.....	pág. 37
2.2.4. Impacto terapéutico de la RM en el manejo de la enfermedad de Crohn..	pág. 40

3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD

<u>INFLAMATORIA INTESTINAL</u>	pág. 42
3.1. Tratamiento farmacológico clásico (no anti-TNF α) de la colitis ulcerosa.....	pág. 43
3.2. Tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa.....	pág. 46
3.2.1. Introducción.....	pág. 46
3.2.2. Inmunopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal.....	pág. 47
3.2.3. Mecanismos de acción del TNF α	pág. 49
3.2.4. Formas de bloqueo farmacológico del TNF α y mecanismo de acción de los fármacos anti-TNF α	pág. 50
3.3. Eficacia clínica del tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa.....	pág. 51

3.3.1. Eficacia de Infliximab en el tratamiento de la colitis ulcerosa.....	pág. 51
3.3.2. Eficacia de Adalimumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa.....	pág. 54
3.3.3. Eficacia de Golimumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa.....	pag. 58
3.3.4. Comparación de la eficacia del tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa.....	pag. 59
3.3.5. Eficacia de los biosimilares del tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa.....	pag. 60
3.4. Factores pronósticos asociados a la eficacia del tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa.....	pág. 60
3.4.1. Definición de eficacia del tratamiento anti-TNF α : falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria.....	pag. 61
3.4.2. Eficacia terapéutica y niveles plasmáticos del fármaco anti-TNF.....	pag. 63
3.4.3. Factores asociados a la eficacia del tratamiento anti-TNF α	pag. 67
3.5. Intensificación del tratamiento anti-TNF α	pág. 77
3.6. Algoritmo de ajuste del tratamiento anti-TNF α	pág. 79
3.7. Retirada del tratamiento anti-TNF α	pag. 80
3.8. Reintroducción del tratamiento anti-TNF α	pag. 82
3.9. Eficacia del tratamiento de rescate con un segundo anti-TNF α	pág. 83

4. ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL

4.1. Hipótesis que justifican el desarrollo de la tesis doctoral.....pág. 85

4.2. Objetivos de la tesis doctoral

-Primer estudio: *Comparison of Diagnostic Accuracy and Impact of Magnetic*

Resonance Imaging and Colonoscopy for the Management of Crohn's

Disease.....pág 85

-Segundo estudio: *Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Infliximab*

for Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response-An Observational

Study.....pág. 86

- Tercer estudio: *Observational study on the efficacy of adalimumab for the*

treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome.....pág. 87

5. DISCUSIÓN

- Pruebas diagnósticas en la enfermedad inflamatoria intestinal.....pág. 88

- Tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa.....pág. 92

6. CONCLUSIONES DE LA TESIS.....pág. 98

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....pág. 100

ANEXOS: PUBLICACIONES DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

1. Primer estudio:

J Crohns Colitis. 2016 Jun;10(6):663-9. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw015. Epub 2016 Jan 18

2. Segundo estudio:

Dig Dis Sci. 2016 Jul;61(7):2051-9. doi: 10.1007/s10620-016-4089-2. Epub 2016 Feb 26

3. Tercer estudio:

J Crohns Colitis. 2013 Oct;7(9):717-22. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.004.

Epub 2012 Nov 8.

Resumen justificativo de la tesis

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un conjunto de entidades de etiopatogenia no claramente conocida. La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son sus máximos exponentes y se asocian a una elevada morbilidad y necesidad de recursos personales, laborales y sanitarios. El arsenal terapéutico disponible para su manejo es relativamente escaso y de eficacia limitada e incluye básicamente salicilatos, corticoides, inmunomodulares y tratamientos biológicos.

Determinar de forma precisa tanto la presencia de actividad como la extensión y gravedad de la enfermedad es esencial para definir el tratamiento más adecuado. En espera del desarrollo de nuevos fármacos la estrategia actual de manejo de la EII busca optimizar los tratamientos disponibles con la combinación de fármacos y el inicio precoz de biológicos e inmunomoduladores. Dentro de la terapia biológica los fármacos anti-TNF α han demostrado su superior eficacia como tratamiento de ambas enfermedades. Determinar factores predictores de buena respuesta a estos fármacos evitaría la exposición a un tratamiento ineficaz, minimizaría el riesgo de aparición de efectos secundarios y permitiría reducir gastos.

El objetivo de esta tesis es proporcionar estrategias de diagnóstico y tratamiento de la EII que permitan mejorar el manejo de estos pacientes. Para ello en una primera parte se revisarán las diversas técnicas de evaluación de la actividad en la EII, y en especial el papel de la RM en la EC, y se presentará un primer estudio que aborda como la información proporcionada por la endoscopia y la RM puede modificar de forma

relevante nuestra estrategia terapéutica en pacientes con EC. El segundo tema que se revisará versa sobre la eficacia y factores pronósticos de respuesta al tratamiento biológico en la EII, y se presentarán 2 estudios de práctica clínica del tratamiento con Infliximab (IFX) y Adalimumab (ADA) en la CU.

1.INTRODUCCIÓN

Las EII abarcan un conjunto de entidades patológicas dentro de las cuales la EC y la CU son sus máximos exponentes y se asocian a una elevada morbilidad y necesidad de recursos personales, laborales y sanitarios. Se caracterizan por fases de actividad inflamatoria, con una sintomatología variada, y fases de remisión clínica o ausencia de sintomatología. Si bien su etiopatogenia no está claramente definida, es bien conocido que se desarrollan en pacientes genéticamente predispuestos que en un contexto de una inapropiada respuesta inmune y con la contribución de factores ambientales (p.ej: antígenos bacterianos, AINEs, tabaquismo), inician una respuesta inflamatoria inadecuada fundamentalmente a nivel intestinal pero también a nivel sistémico.

1.1 Epidemiología de la EII

Según una revisión sistemática publicada en 2012 sobre la epidemiología de la EII las mayores tasas de prevalencia de la enfermedad a nivel mundial se describen en Canadá y Europa, mientras que son inferiores en Asia (1). Clásicamente se ha reportado un gradiente de mayor a menor prevalencia con un eje de norte a sur, sin bien en estudios recientes esta tendencia de distribución geográfica de la enfermedad se está atenuando. En Europa la incidencia anual (incluyendo estudios desde 1930 a 2008) oscila entre 0.3 a 12.7 casos/10⁵ habitantes para la EC y 0.6 a 24.3/10⁵ habitantes para la CU, y la prevalencia se sitúa entre 0.6 a 322 casos/10⁵ habitantes para la EC y 4.9 a 505/10⁵ habitantes para la CU. El debut de la enfermedad tiene 2

picos de incidencia, el primero y principal entre los 15 y 30 años, y más adelante entre los 50 y 70 años. No existen diferencias de prevalencia según el sexo (2).

1.2 Formas clínicas y diagnóstico de la EII

El diagnóstico de la EII se basa en la combinación de criterios clínicos, endoscópicos, anatomopatológicos y radiológicos.

-Colitis ulcerosa:

Típicamente se manifiesta en forma de diarrea asociada a rectorragia, urgencia defecatoria, incontinencia, tenesmo rectal y dolor abdominal. Cuando existe actividad grave puede aparecer anemia, pérdida de peso con parámetros de desnutrición, fiebre y mal estado general. La endoscopia como prueba de referencia puede mostrar a nivel de la mucosa colónica, en función de la mayor o menor gravedad de la actividad inflamatoria, una pérdida del patrón vascular, eritema, edema, granularidad, friabilidad, erosiones, úlceras y sangrado espontáneo. La afectación inflamatoria en pacientes no tratados es continua, iniciándose desde recto y extendiéndose en sentido proximal. Se limita a recto en un 20-30% y a recto-sigma en un 40-45%, pero en un 10-15% la CU es extensa (3). Estos porcentajes sin embargo son variables según los diversos estudios y si bien no es un hallazgo habitual se ha descrito que en hasta un 20% de los pacientes con pancolitis se detecta una ileitis por reflujo (4). La EII es sin embargo una enfermedad dinámica, de modo que tras 10 años de seguimiento hasta una cuarta parte de los pacientes con afectación distal (E1 de Montreal) o izquierda (E2 de Montreal) progresan a una CU extensa (E3 de Montreal) (5) y esta progresión

puede alcanzar a la mitad de los pacientes tras 25 años de evolución de la enfermedad (6). La progresión se ha descrito asociada a la necesidad de tratamiento con esteroides, inmunosupresores y fármacos anti-TNF α (7), a un debut temprano de la enfermedad y a presentar asociada una colangitis esclerosante primaria (8). De forma inversa se ha descrito una regresión de la enfermedad en una sexta parte de los enfermos (7). Los cambios tanto en la extensión de la afectación inflamatoria como en el desarrollo de complicaciones penetrantes o extraluminales conlleva que tras 5 años de seguimiento se produzca un cambio de diagnóstico entre CU y EC en un 9% de los casos (9). La anatomía patológica en la CU muestra signos de cronicidad con una distorsión de la arquitectura de las criptas glandulares, abscesos de cripta, infiltrado inflamatorio en la lámina propia (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos), depleción de mucina, agregados linfoides y erosión o ulceración. Esta afectación generalmente se localiza a nivel de la mucosa pero puede abarcar capas más profundas de la pared intestinal (submucosa) si existe actividad grave. Al diagnóstico la mayoría de pacientes con CU tiene actividad leve o moderada y un 10% tiene actividad grave (6). Tras el brote inicial, en base a un análisis poblacional con 10 años de seguimiento y en relación al patrón de actividad clínica, un 55% de los pacientes se mantiene en remisión o con actividad leve, un 37% presenta un curso crónico intermitente y un 6% cursa con actividad crónica. Un 1% de los pacientes con actividad leve evoluciona a una enfermedad grave. El riesgo acumulado de proctocolectomía se sitúa en el 3.5%, 7.6% y 9.8% tras 1, 5 y 10 años de evolución (5), si bien en otros estudios el riesgo a los 10 años puede alcanzar hasta el 24% (10). Este riesgo es además variable en función de la extensión de la CU y se describe que es del 19% para la colitis extensa, del 8% para la colitis izquierda y del 5% para la proctitis (5).

Las enfermedades inflamatorias intestinales son enfermedades sistémicas y en hasta un 40%-50% pueden estar asociadas a manifestaciones extra-intestinales, ya sean hematológicas, articulares, oculares, dermatológicas y tromboembólicas, entre otras (11,12). alguna de estas manifestaciones puede ser grave e incluso tratarse de una emergencia médica y deben ser siempre descartadas para una adecuada evaluación y tratamiento de la enfermedad.

- Enfermedad de Crohn:

La enfermedad usualmente se manifiesta en forma de dolor abdominal y diarrea, pero la clínica puede ser muy variable y dependiendo de la extensión y localización puede ser superponible a la de la CU. La presencia de síntomas oclusivos o subocclusivos, la fiebre alta y las masas abdominales hacen sugerir el desarrollo de estenosis o complicaciones penetrantes (fístulas, abscesos). Puede afectar cualquier segmento intestinal del tracto digestivo y clásicamente se ha descrito que se afecta el intestino delgado en un 80% y el colon en un 50% (13). En especial afecta el íleon terminal (65%) pero en un 10% su localización puede ser el intestino delgado más proximal. Al diagnóstico y según la clasificación de Montreal la enfermedad tiene un patrón mayormente inflamatorio (B1), pero alrededor de un 15.5% de los pacientes ya presentan de inicio complicaciones estenosantes (B2) o penetrantes (B3) (14) y el desarrollo anual de estas complicaciones (B2 o B3) se sitúa entre el 3.8 y el 7.5% (15, 16). Según el estudio de Cosnes y cols. a los 20 años del diagnóstico aproximadamente un 12%, 18% y 70% de los pacientes tienen respectivamente un patrón inflamatorio, estenosante o penetrante (14). El desarrollo de enfermedad perianal es un factor de mal pronóstico que según las series de casos aparece entre un 20-80% y puede

preceder a la enfermedad luminal entre un 5-9% (17). En el registro de población norteamericana de Olmsted (Minnesota) un 20% de los pacientes desarrollaron fístulas perianales durante el seguimiento, siendo el riesgo acumulado a los 10 y 20 años del 21% y 26%, respectivamente (18). Los hallazgos endoscópicos típicos de la EC pueden mostrar una afectación parcheada y segmentaria de la mucosa con presencia de aftas, úlceras que pueden ser serpiginosas y profundas, una mucosa en empedrado y estenosis. Excepcionalmente se puede visualizar el orificio de trayectos fistulosos. En ocasiones, sin embargo, cuando la EC es de localización exclusivamente colónica la afectación puede ser indistinguible de la presente en la CU. La anatomía patológica muestra un infiltrado inflamatorio crónico focal o parcheado que puede ser transmural, con distorsión de criptas, fisuras, ulceración profunda y granulomas no caesificantes. Ninguno de estos hallazgos en todo caso es patognomónico de la enfermedad y los granulomas no caesificantes pueden aparecer en algunas colitis infecciosas (19).

2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En la EII, y especialmente en la EC, no existe una buena correlación entre la sintomatología referida por el paciente, los biomarcadores y la presencia de enfermedad activa o complicaciones penetrantes. En un reciente estudio se demostró que el índice de actividad clínica de Harvey-Bradshaw para la EC no es un buen marcador de actividad tomando como estándar de referencia el índice endoscópico SES-CD mientras que el índice de actividad clínica SCCAI para la CU mostró una sensibilidad del 43% y una especificidad del 96% considerando como referencia el índice endoscópico de Baron modificado (20). En otro estudio que incluyó pacientes con EC en remisión clínica (CDAI<150) de larga duración (>42 meses) y en tratamiento con azatioprina el 54.2% (45/83) de los pacientes presentaban úlceras en la endoscopia (21) y en el estudio SONIC el 18% (93/508) de los pacientes con CDAI > 220 (sintomatología de brote moderado o grave) no tenían úlceras en la endoscopia (22). Se ha descrito una buena correlación entre la calprotectina fecal y diferentes índices de actividad endoscópica, siendo algo mejor en CU ($r=0.834$ con el índice de Rachmilewitz; $r=0.821$ con el índice de Baron modificado) que en la EC ($r=0.729$ con índice CDEIS) (23). Sin embargo aproximadamente el 15-20% de los pacientes con EC y curación mucosa tienen una calprotectina elevada mientras que el mismo porcentaje de pacientes con lesiones endoscópicas tienen una calprotectina normal (24). En un estudio que incluyó 56 pacientes con EC la mitad presentaban complicaciones penetrantes que no habían sido sospechadas por la clínica y tras su detección por TC el 79% de estos pacientes recibió una terapia diferente, precisó cirugía y/o el drenaje percutáneo de abscesos (25).

La endoscopia y las pruebas de imagen aportan la información más precisa y objetiva para el diagnóstico y seguimiento de la EII (26, 27) y todo paciente en el que se valore un cambio terapéutico relevante, en vistas de los resultados presentados, debería ser reevaluado mediante estas exploraciones.

2.1. Endoscopia

La ileocolonoscopia es considerada como exploración de primera línea para el diagnóstico y seguimiento de la EII dada su capacidad para determinar la extensión y gravedad de las lesiones de la mucosa intestinal, así como para obtener biopsias para estudio histológico (28). Se debe realizar tan pronto como sea posible e idealmente antes de iniciar ningún tratamiento ya que los fármacos pueden tener una acción no homogénea sobre la mucosa dando lugar a una colitis segmentaria, una distribución parcheada de las lesiones y a una mucosa rectal respetada (29, 30), lo que puede dificultar el diagnóstico diferencial entre CU y EC. Para un diagnóstico de seguridad en ambas entidades se han de obtener múltiples biopsias (al menos 2) de cada uno de los 6 segmentos (íleon terminal, colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoidees y recto), incluyendo los segmentos macroscópicamente normales (28). Ninguno de los hallazgos endoscópicos es específico de EC o CU si bien la endoscopia permite una correcta distinción entre ambas enfermedades en un 93% de los casos (31). Se ha descrito una afectación de estómago y duodeno en el 3% de los pacientes adultos con EC ileocólica y si bien no existen recomendaciones específicas en caso de síntomas dispépticos, dolor abdominal y vómitos, podría ser aconsejable realizar una endoscopia digestiva alta (32). En pacientes con sospecha de EC e ileocolonoscopia

normal debe realizarse como primera prueba diagnóstica una entero-RM o una entero-TC, siendo éstas de elección ya que permiten detectar lesiones con una sensibilidad del 80% y descartar la presencia de estenosis que contraindicarían la posterior realización de una exploración mediante cápsula endoscópica. Si el nivel de sospecha de una EC es alto, aun siendo la entero-RM o la entero-TC normales, debe practicarse una cápsula endoscópica (CE), ya que las técnicas de imagen *cross-sectional* tienen una menor sensibilidad para la detección de lesiones leves (28). En caso de diagnóstico establecido la CE se debe reservar para el diagnóstico de hemorragia digestiva de origen oscuro, ferropenia no aclarada o sintomatología inexplicada (28). La CE permite la visualización de todo el intestino delgado en aproximadamente un 85% de los casos.

-Índices de actividad endoscópica.

Para una descripción precisa y estandarizada de la actividad endoscópica disponemos tanto en CU como en la EC de diferentes índices de actividad endoscópica.

a) Índices de actividad en la CU.

De los múltiples índices de actividad endoscópica el índice de Mayo es uno de los más utilizados si bien su cálculo se realiza generalmente en el contexto de ensayos clínicos y no tanto en la práctica clínica (Tabla 1). La mayoría de índices no están validados, salvo el UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity)(33), y tienen una baja reproductibilidad y una falta de precisión, es decir, no discriminan adecuadamente entre ulceración superficial y profunda. Para cada índice se analizan combinaciones de diversos parámetros de actividad que concretamente en el UCEIS son el patrón vascular, la presencia de sangrado, las erosiones y las úlceras (Tabla 2).

Tabla 1. Índice de Mayo para la CU

<p>Frecuencia deposicional (*)</p> <p>0 p = número normal de deposiciones para el paciente. 1 p = 1-2 deposiciones más de lo normal. 2 p = 3-4 deposiciones más de lo normal. 3 p = 5 o más deposiciones de lo normal.</p>
<p>Sangrado rectal (**)</p> <p>0 p = no se visualiza sangrado. 1 p = trazas de sangre en menos de la mitad de las deposiciones. 2 p = sangrado evidente en la mayoría de las deposiciones. 3 p = emisión de sangre sin deposición.</p>
<p>Hallazgos en la rectosigmoidoscopia</p> <p>0 p = mucosa normal/enfermedad inactiva. 1 p = actividad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve). 2 p = actividad moderada (marcado eritema, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones). 3 p = actividad grave (sangrado espontáneo, ulceración).</p>
<p>Evaluación médica global (***)</p> <p>0 p = enfermedad en remisión. 1 p = actividad leve. 2 p = actividad moderada. 3 p = actividad grave.</p>
<p>* Cada paciente realiza su propio control para establecer el grado de anormalidad en la frecuencia deposicional. ** El sangrado rectal a valorar es el de puntuación más elevada(grave) del día. *** La evaluación médica global incluye otros 3 criterios: el dolor abdominal, la valoración que realiza el propio paciente de su estado general y la exploración física/estado general del paciente según el médico.</p>
<p>Remisión: puntuación ≤ 2 sin ningún subíndice > 1. Actividad leve: 3-5 puntos; moderada: 6-10 puntos; grave: > 10 puntos.</p> <p>Respuesta terapéutica: descenso ≥ 3 puntos y $\geq 30\%$ en la puntuación basal junto con un descenso en el subíndice de sangrado rectal ≥ 1 y una puntuación absoluta de sangrado rectal de 0 o 1.</p>

Tabla 2. Índice endoscópico de UCEIS para la CU

Descripción de las lesiones	Puntuación (*)	Definición
Patrón vascular	Normal (0 p) Pérdida focal (1 p) Ausencia completa (2 p)	Patrón normal con arborización capilar clara. Patrón vascular parcheado. Ausencia de patrón vascular.
Hemorragia	No (0 p) Mucosa (1 p) Luminal mínima (2p) Luminal moderada o grave (2p)	Sin sangre visible. Puntos o hilos de sangre coagulada superficial de lavado fácil. Algo de sangre líquida en la luz. Sangrado franco o rezume de la mucosa a pesar de lavados.
Erosiones y úlceras	No (0p) Erosiones (1p) Úlceras superficiales (2p) Úlceras profundas (2p)	Sin erosiones o úlceras visibles. Defectos en la mucosa \leq 5 mm, blancos o amarillos, planos. Úlceras mucosas >5 mm con fibrina, superficiales. Úlceras profundas con bordes sobreelevados.
* Puntúa el área con peor afectación en la rectosigmoidoscopia.		
Rango de 0 puntos (normal) a 8 puntos (mayor gravedad)		

b) Índices de actividad en la EC.

Dentro de los índices de actividad endoscópica en la EC disponemos de los siguientes:

CDEIS, SES-CD, índice de Lewis, CECDAI (para cápsula endoscópica) y el índice de

Rutgeerts para valoración de la recurrencia a nivel de la anastomosis ileocólica.

Presentan la ventaja respecto a los definidos para CU en que son índices validados,

sensibles a variaciones de actividad y tienen relevancia pronóstica; sin embargo

presentan el inconveniente de ser complejos de calcular, lo que dificulta su

aplicabilidad en la práctica. El índice de CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of

Severity) es el usualmente utilizado en ensayos clínicos y evalúa la presencia de

ulceración superficial y/o profunda, el porcentaje de superficie afecta tanto por

actividad inflamatoria como por ulceración, el número de segmentos afectados y la

presencia de estenosis con o sin úlceras (Tabla 3).

Tabla 3. Índice endoscópico de CDEIS para la EC

	Recto	C.Izquierdo	C.Transverso	C.Ascendente	Íleon	Total
Úlceras profundas (Sí =12 p, No = 0 p)						= Total 1
Úlceras superficiales (Sí = 6 p, No = 0 p)						= Total 2
Superficie afectada (cm)						= Total 3
Superficie ulcerada (cm)						= Total 4
Total 1+ Total 2 + Total 3 + total 4						= Total A
Número de segmentos total o parcialmente explorados = n						
Total A dividido por n				= Total B		
Estenosis ulceradas (Sí= 3, No = 0)				= Total C		
Estenosis no ulceradas (Sí = 3, No = 0)				= Total D		
				Total B + Total C + Total D = CDEIS		
CDEIS < 3.5: sin lesiones						
3.5-7 : lesiones leves-moderadas (eritema, edema, pseudopólipos o úlceras aftoides)						
> 7: lesiones graves (ulceración)						

La gravedad de estas lesiones visualizadas en la endoscopia se ha descrito como factor de mal pronóstico en el curso evolutivo de la enfermedad de modo que la presencia de úlceras extensas y profundas se ha asociado a un curso clínico más agresivo con un aumento de la frecuencia de complicaciones penetrantes y de la necesidad de cirugía (RR = 5.43; IC 95%, 2.64-11.18) (34). Por el contrario y ya en la era de los biológicos en un estudio que incluyó a 112 pacientes con una mediana de seguimiento de 49 meses (RIC 22-65) fue la presencia de estenosis o fístulas determinadas por RM, y no las lesiones endoscópicas grave determinadas por endoscopia o RM, las variables asociadas a la necesidad de cirugía (35). Otro escenario en el que la endoscopia ha demostrado su valía es en el paciente post-operado, donde la recurrencia endoscópica a nivel del neo-íleon terminal definida según el índice de Rutgeerts predice el pronóstico de la enfermedad y permite establecer recomendaciones terapéuticas según el grado de actividad (Tabla 4) (36).

Tabla 4. Índice de Rutgeerts para valoración de la recurrencia post-quirúrgica en la EC

Hallazgos endoscópicos a nivel de la anastomosis ileocólica y/o del neo-íleon terminal
<p>i0=no lesiones. i1=5 o menos lesiones aftosas. i2=más de 5 lesiones aftosas con mucosa circundante normal. i3=ileitis aftosa difusa con mucosa difusamente inflamada. i4=inflamación difusa con grandes úlceras, nódulos o estenosis inflamatoria.</p>
<p>Remisión: i0 o i1; recurrencia: i2 a i4; recurrencia grave: i3 o i4.</p> <p>Recurrencia clínica a los 4 años en $\geq i2$ del 100% vs. 9% en $< i2$.</p>

La ileocolonoscopia sin embargo presenta 3 inconvenientes fundamentales. En primer lugar no logra explorar todos los segmentos intestinales, ya sea porque por su localización proximal no sean accesibles a la colonoscopia (37) o ya sea porque por dificultad técnica, presencia de estenosis o gravedad endoscópica el estudio no pueda completarse. De hecho, el porcentaje de colonoscopias que exploran hasta ciego en pacientes con EII se sitúa en torno al 65-90% y se realiza ileoscopia en un 58-81% (26). En segundo lugar la endoscopia no permite valorar la presencia de complicaciones penetrantes como fístulas y abscesos, tan frecuentes en la EC (14-16), y finalmente es una exploración invasiva que precisa sedación y que no está exenta de complicaciones (perforaciones, megacolon) asociadas al procedimiento.

2.2. Pruebas de imagen

Se dispone de diversas técnicas de imagen para la evaluación de la EII. En la actualidad por sus características específicas y gracias al avance tecnológico fundamentalmente se utilizan la ECO, la TC y la RM, mientras que otras por su menor precisión diagnóstica

han caído en desuso. La mayor o menor experiencia y las preferencias de cada centro son factores esenciales que determinan la heterogenicidad existente en su uso.

2.2.1. Descripción general de las pruebas de imagen.

a) La ECOgrafía simple de abdomen.

Es una prueba sencilla, inocua y de muy bajo coste. La visualización en tiempo real del movimiento o comportamiento de los segmentos afectados por la enfermedad es de utilidad para su caracterización, pero por otro lado hace difícil la posterior reevaluación de las imágenes. Otra de sus limitaciones es que es operador dependiente y precisa de curva de aprendizaje. Los segmentos localizados a nivel pélvico, lo que puede incluir a una parte de colon sigmoides y recto pero también a parte del íleon, no son fácilmente visualizables mediante la ECO, y el colon ascendente puede ser únicamente visualizable cuando se encuentra afecto. El íleon proximal y el yeyuno tampoco son fácilmente explorables por la interposición de asas intestinales. La precisión de la ECO disminuye cuando se considera el total de segmentos intestinales y de ahí que sea una excelente prueba para la detección de segmentos afectados pero no sea la exploración idónea para realizar el estudio completo de la extensión de la enfermedad. La presencia de gas y un pániculo adiposo abundante dificultan la exploración, mientras que la administración de contraste oral con soluciones específicas no absorbibles y el contraste endovenoso pueden mejorar su capacidad de diagnóstico (38-40).

b) La entero-TC y la entero-RM.

Son exploraciones menos operador-dependientes, su curva de aprendizaje es rápida y permiten tanto la reevaluación posterior de las imágenes como realizar reconstrucciones en diferentes proyecciones. De forma rutinaria en ambas técnicas se emplea contraste endovenoso. El contraste ayuda a valorar el realce parietal, que es uno de los signos murales de inflamación, y permite la visualización de vasos mesentéricos, cuya ingurgitación se ha asociado a inflamación activa. Se requiere de la administración de contraste luminal no absorbible mediante la ingesta oral (enterografía) o a través de sonda naso-yeyunal (enteroclis) para obtener una adecuada distensión de las asas de intestino delgado y así diferenciar de forma óptima la luz de la pared intestinal; esto permite identificar lesiones en la mucosa y evita falsas interpretaciones, ocultar lesiones y simular engrosamientos patológicos. Los contrastes luminales recomendados son soluciones con electrolitos tipo polietilenglicol (PEG) o azúcares no absorbibles como manitol o sorbitol diluido al 2.5-5% (41). Ambas exploraciones permiten una adecuada visualización del intestino delgado, excepto del tracto digestivo superior, y no siempre de yeyuno, donde no se logra una adecuada distensión pese a la administración del contraste oral; sin embargo, la presencia de signos indirectos como la infiltración del mesenterio adyacente, la aparición de adenopatías y la desaparición de las haustras de yeyuno hacen sospechar la presencia de actividad. Su principal característica es que proporcionan una valiosa información sobre la presencia de complicaciones penetrantes y pueden orientar sobre las características anatomopatológicas (inflamación/fibrosis) de las estenosis (42) y por ello se consideran exploraciones complementarias a la colonoscopia dentro del algoritmo de manejo de la EC (27). La administración de contraste luminal por vía rectal si bien no es la práctica habitual permite una adecuada visualización de la

mucosa colónica, lo que además puede aportar información de utilidad en pacientes con CU y colonoscopia incompleta al definir de forma completa la extensión de la enfermedad luminal y al descartar la presencia de lesiones neoplásicas (43). Explorar el intestino delgado, lo cual sería recomendable a todo paciente de debut, permite establecer un diagnóstico de mayor seguridad de la EC. A nivel práctico y como se expondrá más adelante, ambas exploraciones son equiparables en precisión diagnóstica (44), sin embargo la TC expone al paciente a los efectos deletéreos de la radiación ionizante (45). Se estima que la radiación para el diagnóstico médico puede ser responsable de hasta el 2% de los procesos neoproliferativos en el mundo (46) y los pacientes jóvenes y las mujeres presentan un mayor riesgo (47). La radiación potencialmente asociada al desarrollo de tumores sólidos (dosis acumulada efectiva) se ha establecido en >50 mSv, lo que se corresponde a 5 TC abdomino-pélvicos o 2 TC abdomino-pelvicos multifase (48). Con la enteroclisia si bien se aumenta la especificidad para el diagnóstico se añade la radiación necesaria para una correcta colocación de la sonda naso-yeyunal (49). Se ha descrito que aproximadamente un 8.4% de los pacientes con EII están expuestos a altas dosis de radiación (> 50 mSv), fundamentalmente los pacientes con EC (11.1%) pero también en CU (2%) (50). Las nuevas técnicas de reducción de dosis con reconstrucciones digitales pueden minimizar la exposición a esta radiación (51); por otro lado la TC multidetector permite una rápida adquisición de imágenes, minimizando los artefactos producidos por el movimiento y por el peristaltismo, lo cual sí es una ventaja sobre la RM, y es especialmente útil para drenajes de abscesos por vía percutánea.

En cuanto a la evaluación de la enfermedad perianal la RM pélvica ha demostrado ser superior a la ECOendoscopia, la TC e incluso la exploración bajo anestesia (52).

c) Tránsito intestinal.

Según recomendaciones de la European Crohn and Colitis Organization (ECCO) es una prueba útil para la evaluación del intestino delgado si no se dispone de otras exploraciones (27). Tiene una precisión aceptable para el diagnóstico de ulceración y estenosis, y permite detectar fístulas; por el contrario no permite detectar abscesos. Si bien implica una menor exposición a radiación ionizante comparada con la TC, la dosis necesaria para su realización no es despreciable.

d) RX de abdomen.

En la actualidad su papel en la EII queda usualmente restringido a situaciones de abdomen agudo (megacolon tóxico, sospecha perforación) con una evidente menor precisión respecto a la TC o la ECO dentro de las pruebas consideradas urgentes (27).

e) Medicina nuclear.

La escintigrafía con leucocitos marcados es una alternativa en desuso y la PET-TC tiene poca especificidad (27).

2.2.2. RM en la enfermedad de Crohn

Según radiólogos expertos la reciente mejora en la calidad de imagen experimentada por la RM hace pensar que su sensibilidad en la detección de enfermedad activa podría haberse incrementado respecto a la descrita en estudios previos. La ECCO, por las

ventajas previamente expuestas, recomienda la RM como prueba de imagen complementaria de elección en la evaluación de la EC (25) si bien no está disponible en todos los centros y precisa radiólogos con experiencia en su realización e interpretación.

a) Precisión de la RM en el diagnóstico de la EC.

Según una revisión sistemática (42) que incluyó a 4 estudios (53-56) que utilizaron la endoscopia como referencia, en un análisis por paciente, es decir considerando la totalidad de segmentos intestinales, la sensibilidad y especificidad de la RM en el diagnóstico de la EC fueron del 78% (IC 95%, 67–84%) y 85% (IC 95%, 76–90%) respectivamente. Comparada con otras pruebas de imagen, en un metaanálisis (57) que incluyó 33 estudios y realizando también un análisis por paciente, la RM mostró una sensibilidad y una especificidad del 93% y 93% comparada con un 90% y 96% para la ECO y un 84% y 95% para la TC. En un análisis por segmentos, es decir evaluando cada segmento intestinal por separado, la sensibilidad y especificidad fueron del 70% y 94% para la RM, 74% y 93% para la ECO, y 68% y 90% para la TC. La CE ha demostrado en algún estudio que podría ser más sensible que la RM para establecer el diagnóstico de la enfermedad (54), sin embargo, por la capacidad diagnóstica (extensión, complicaciones) de la RM, ambas exploraciones, en casos seleccionados, deben ser complementarias.

b) Precisión de la RM para definir la localización y extensión de la EC (42).

En 3 estudios (58-60) que utilizaron la endoscopia y/o la cirugía como estándar de referencia se describió una sensibilidad del 38-88% y una especificidad del 88-90% de

la RM para determinar la extensión de la enfermedad localizada en el colon e íleon. En la comparativa con la RM, la ECO parece ser superior en la detección de enfermedad a nivel del íleon terminal y colon, pero no para el recto, mientras que la RM es superior en la detección de la enfermedad a nivel de íleon proximal y yeyuno (58). Globalmente la TC y la RM tienen similar precisión para determinar la localización y extensión de la enfermedad (59).

c) Precisión diagnóstica de la RM y correlación con la endoscopia para el diagnóstico de actividad luminal y establecer actividad grave en pacientes con diagnóstico confirmado de EC.

En un estudio publicado por nuestro grupo en 2009 (61) y que posteriormente fue validado en 2011 (62) se determinó que existe una buena correlación ($r=0.8$ y 0.84 para cada uno de los estudios) entre el índice endoscópico de CDEIS y una combinación de parámetros de RM que permiten calcular un índice de actividad denominado MaRIA. Este índice de RM incluye el grosor transmural (mm), la presencia de úlceras (definidas como depresiones en la superficie mucosa), la presencia de edema (hiperintensidad en las secuencias obtenidas en T2 en relación al signo del músculo psoas) y la captación relativa de contraste (la intensidad de la señal de captación transmural basal y tras la administración de contraste endovenoso). El índice se calcula para cada segmento intestinal de forma individual pero también se puede calcular para el total de los 6 segmentos (recto, sigma, descendente, transversal, ascendente e íleon) como el sumatorio de cada segmento individual. Se definió una puntuación del índice MaRIA ≥ 7 para la detección de actividad luminal y una puntuación ≥ 11 indicativa de actividad luminal grave, que se corresponde con la presencia de úlceras en la endoscopia. La

sensibilidad, especificidad y el área bajo la curva para la detección de actividad (MaRIA ≥ 7) fueron del 80%, 80% y 0.89, mientras que para la detección de gravedad (MaRIA ≥ 11) fueron del 90%, 94% y 0.97, respectivamente. Se ha descrito para el sumatorio de segmentos una puntuación del MaRIA > 50 como indicativo de gravedad (Tabla 5).

Tabla 5. Cálculo del índice MaRIA para RM en la EC

<p>MaRIA (por segmento)= $1.5 * \text{grosor transmural (mm)} + 0.02 * \text{captación relativa de contraste} + 5 * \text{edema} + 10 * \text{ulceración}$.</p> <p>MaRIA ≥ 7: actividad luminal; MaRIA ≥ 11: actividad luminal grave (úlceras)</p>
<p>MaRIA (global)= Σ MaRIA de los 6 segmentos*</p> <p>MaRIA > 50: actividad grave</p> <p>(*) Recto, colon sigmoides, colon descendente, colon transverso, colon ascendente e íleon</p>

Otros muchos signos, además de los parámetros incluidos en el índice MaRIA, se han descrito como indicativos de EC activa. Según un metaanálisis publicado en 2015 (63) y que incluyó 62 estudios, se detectaron 22 signos de RM relacionados con inflamación y daño estructural intestinal. Se consideraron diferentes estándares de referencia como la clínica, biomarcadores, la endoscopia y la pieza quirúrgica. El listado de signos para inflamación fueron el ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*: coeficiente de difusión en RM), la captación de contraste en el tejido adiposo, la presencia de absceso, el líquido libre, la longitud del segmento afecto, la motilidad intestinal disminuida, lesiones mucosas (úlceras, fisuras, empedrado o pseudopólipos) y el número de segmentos afectados; para inflamación y además daño tisular los signos de la RM relacionados fueron la cinética de captación de contraste, el edema de la grasa, la proliferación

fibroadiposa, la presencia de fístulas, el signo del peine (dilatación de los pequeños vasos del mesenterio adyacente a un asa intestinal inflamada), la captación de contraste por los ganglios linfáticos, el número y tamaño de ganglios linfáticos patológicos, la estenosis, la captación relativa de contraste mural, el patrón de la captación del contraste mural (homogénea/transmural, estratificada, mucosa/superficial), la hiperintensidad en la DWI (*Diffusion Weighted Image*), la hiperintensidad mural en T2 y el grosor mural (generalmente se considera anormal ≥ 3 mm pero algunos estudios toman como punto de corte >4 mm y en 1 estudio se establece en >5 mm). Aquellos signos de inflamación con mayor sensibilidad ($>80\%$ por paciente y $>65\%$ por segmento) fueron la la hipercaptación de contraste, el grosor mural, la hiperintensidad mural en T2 y la motilidad intestinal, mientras que los signos con mayor especificidad ($>90\%$ por paciente y $>95\%$ por segmento) fueron la hiperintensidad mural en T2 y las lesiones mucosas. La mayoría de estos parámetros se incluyen en el índice MaRIA de RM (61, 62) y es por ello que los autores del metaanálisis remarcan su excelente correlación con el estándar de referencia. La presencia de estenosis, fístulas y abscesos, especialmente los 2 últimos parámetros como signos de daño tisular, presentaban una sensibilidad $>90\%$ y una especificidad $>95\%$. En este estudio además se remarca como la sensibilidad es mayor y la especificidad es menor cuando se compara la evaluación por paciente respecto a la evaluación por segmentos (63). En otros estudios diferentes a los de nuestro grupo también se ha evaluado la precisión de la RM para la detección de actividad en la EC; en un análisis por paciente que incluyó 6 estudios de calidad recogidos en una revisión sistemática (42), la RM comparada con la ileocolonoscopia mostró una sensibilidad del 80% (IC 95%, 77-83%) y una especificidad del 82% (IC 95%, 78-85%), mientras que en

un análisis por segmentos, en el que se incluyeron 11 estudios, en 3 de ellos evaluando exclusivamente el íleon, la sensibilidad y la especificidad fueron del 70% (IC 95%, 67-73%) y 89% (IC 95%, 93-96%), respectivamente.

En relación a la correlación de la RM y la endoscopia en la determinación de actividad grave, los resultados de los 2 estudios (61, 62) de nuestro grupo (desarrollo y validación del índice MaRIA) son superiores a los presentados en otro estudio en el que se describe una moderada correlación con la endoscopia ($r=0.54$). En este último estudio se evalúa la RM de difusión sin administración de contraste oral y se incluyen como parámetros de actividad la captación transmural de contraste, el edema de la mucosa, el grosor mural, la ulceración, el patrón de contraste estratificado y la hiperintensidad en la señal de difusión (64). Aspectos técnicos como la falta de distensión de la luz intestinal en el segundo trabajo podrían ser esenciales para explicar estas diferencias. De hecho en un estudio que comparó la precisión de la RM sin contraste luminal y la ECO en la evaluación de la gravedad a nivel de colon e íleon terminal, tomando como referencia la ileocolonoscopia, la ECO mostró una mejor correlación con los hallazgos endoscópicos ($r>0.8$ con la ECO vs. $r>0.5$ con la RM) (54).

Un 43-60% de los pacientes con EC establecida y sospecha de afectación de intestino delgado no pueden ser evaluados adecuadamente mediante endoscopia convencional (37, 65-69) y por lo tanto no se dispone de un adecuado estándar de referencia. En un estudio comparativo se evaluó la precisión de la CE, la entero-TC y la entero-RM para la detección de actividad en pacientes con sospecha o diagnóstico establecido de EC. La CE se realizó posteriormente tras descartar la presencia de estenosis. El estándar de referencia fue fundamentalmente la ileocolonoscopia pero en algunos casos también

la cirugía. Se incluyeron 93 pacientes de los cuales 21 tenían enfermedad de localización en íleon terminal, en los que se analizó la precisión diagnóstica de las 3 pruebas. La sensibilidad en la detección de enfermedad ileal para la CE, la TC y la RM fue del 100%, 76% y 81%, y la especificidad fue del 91%, 85% y 86%, respectivamente, con diferencias significativas únicamente para una mayor sensibilidad de la CE respecto al TC (70). En otro estudio comparativo en pacientes con diagnóstico establecido en el que se evaluaron un total de 52 segmentos proximales al íleon terminal, respecto a la CE la RM infraestimó la gravedad de las lesiones en un 14% y mostró una mayor gravedad en un 11.5%. En los segmentos restantes hubo acuerdo entre ambas exploraciones sobre la gravedad de las lesiones (71). La CE puede detectar lesiones leves como por ejemplo aftas, las cuales pueden pasar inadvertidas a la RM, y por otro lado su evaluación se limita a la superficie mucosa, lo que para una enfermedad de afectación transmural explicaría el porqué de la sobreestimación de actividad y gravedad con la RM en algunos casos. En la línea de estos resultados en un estudio con entero-TC y que incluyó 153 pacientes, se describe que de los 67 pacientes sin evidencia endoscópica de enfermedad activa a nivel de íleon terminal un 34.3% (23/67) presentaban signos radiológicos de enfermedad activa transmural (37). La CE además detecta pequeñas lesiones que pueden no ser específicas de la EC (72) y detecta lesiones en un 10% de pacientes sanos (73). Dentro de las técnicas endoscópicas avanzadas, la enteroscopia (de doble balón) y la entero-RM también presentan una buena correlación entre sí ($r=0.85$) (74). En un estudio que incluyó 100 pacientes diagnosticados de EC y evaluados mediante enteroscopia de doble balón, la entero-RM presentó unas sensibilidades del 82.4% para la detección de úlceras y del

67.5% para la detección de todo tipo de lesiones, con unas especificidades del 87.6% y 94.8%, respectivamente (75).

d) Precisión diagnóstica de la RM y de las principales pruebas de imagen en la detección de complicaciones asociadas a la enfermedad de Crohn.

Estenosis (42)

Utilizando como estándar de referencia la endoscopia y/o la cirugía, según una revisión sistemática con un análisis de 3 estudios, la ECO mostró una sensibilidad del 79% (IC 95%, 71–84%) y una especificidad del 92% (IC 95%, 87–96%) para la detección de estenosis; la TC, incluyendo 2 estudios, mostró una sensibilidad del 89% (IC 95%, 83–94%) y una especificidad del 99% (IC 95%, 97–100%); la RM, para 7 estudios presentó una sensibilidad y una especificidad del 76% (IC 95%, 71–82%) y 96% (IC 95%, 92–98%).

En la decisión de someter a un paciente a cirugía es fundamental conocer el componente de fibrosis de las estenosis y la inflamación coexistente puede enmascarar la detección de esta fibrosis mediante las pruebas de imagen (76-78). En un estudio que incluyó 55 pacientes con EII y que se sometieron a cirugía, la sensibilidad y especificidad de la entero-colono-RM para la detección de fibrosis fueron del 96% (IC 95%, 87-99%) y 100% (IC 95%, 34-100%) respectivamente (79). Al menos en pacientes pediátricos la entero-RM ha demostrado ser más sensible a la entero-TC para la discriminación de la fibrosis con una sensibilidad del 73.1%, una especificidad del 82.1% y una precisión del 80.8% con la entero-RM, comparado con una sensibilidad, especificidad y precisión del 42.3%, 67.9% y 55.6% con la entero-TC (80).

Fístulas (42)

Para la ECO, en la revisión se incluyeron 3 estudios con la cirugía como estándar de referencia. Se obtuvo una sensibilidad y una especificidad del 74% (IC 95%, 67–79%) y 95% (IC 95%, 91–97%). La TC, en un análisis de 5 estudios también con la cirugía como estándar de referencia, la sensibilidad y la especificidad fueron del 70% (IC 95%, 64–76%) y del 97% (IC 95%, 94–99%). La RM, incluyendo 4 estudios que tomaron como estándar la exploración física y la cirugía, presentó una sensibilidad y una especificidad del 76% (IC 95%, 71–82%) y 96% (IC 95%, 92–98%).

Abscesos (42)

Utilizando la cirugía como estándar de referencia, la ECO, en los 3 estudios incluidos mostró una sensibilidad del 84% (IC 95%, 79–88%) y una especificidad del 93% (IC 95%, 89–95%); la TC en los 4 estudios analizados obtuvo una sensibilidad del 84% (IC 95%, 78–90%) y una especificidad del 97% (IC 95%, 94–99%); y la RM, incluyendo 3 estudios, alcanzó una sensibilidad del 86% (IC 95%, 79–91%) y una especificidad del 93% (IC 95%, 88–97%).

e) Precisión diagnóstica de la RM y correlación con la endoscopia en la CU.

En CU la RM también presenta una adecuada precisión para el diagnóstico de actividad colónica. Se han descrito como predictores de actividad por segmento intestinal la captación relativa de contraste, la presencia de edema, las adenopatías y el signo del peine. A partir de estas variables se deriva un índice de RM (Tabla 6) con una sensibilidad, una especificidad y un área bajo la curva del 87%, 88% y 0.95 para la detección de actividad ($MRC-S \geq 1$) y del 83%, 82% y 0.91 para la detección de lesiones

graves (ulceración; MRC-S \geq 2), con una buena correlación entre la RM y el índice de Baron modificado ($r=0.81$) (43).

Tabla 6. Índice simplificado de RM para la CU (MRC-S)

Índice MRC-S = [RCE (>100%)=1]+[Edema (Sí)=1]+adenopatías (Sí)=1]+[Sígnos del peine (Sí)=1]
MRC-S \geq 1: enfermedad activa; MRC-S \geq 2: actividad grave

f) Evaluación de la respuesta terapéutica mediante RM.

En un estudio se evaluó mediante colonoscopia (índice CDEIS) y RM (índice MaRIA) a 48 pacientes con EC ileocólica activa. Se realizaron las exploraciones basalmente y tras 12 semanas de tratamiento con corticoides ($n=14$) o ADA ($n=34$). La endoscopia demostró en semana 12 la desaparición de úlceras de todos los segmentos en un 50% de los pacientes. En el análisis por paciente un índice MaRIA global <50 tuvo una sensibilidad 75% y una especificidad del 80% con un área bajo la curva del 0.833 para determinar la desaparición de las úlceras. Este mismo punto de corte también tuvo una sensibilidad del 83% y especificidad del 84% con un área bajo la curva del 0.86 para determinar curación mucosa endoscópica definida por un índice CDEIS <3.5 . La concordancia para curación mucosa endoscópica y por RM fue de $\kappa=0.7$ y la correlación entre los índices CDEIS y MaRIA global considerando la puntuación de los casos tanto en la evaluación basal como tras tratamiento fue de $r=0.8$. En el análisis por segmentos la desaparición de las úlceras en semana 12 se asoció a un descenso significativo tanto en el índice CDEIS como en el índice MaRIA por segmento, un MaRIA <11 tuvo una sensibilidad del 94% y una especificidad del 69% para el diagnóstico de curación de úlceras y un MaRIA <7 una sensibilidad y especificidad del 85% y 78% para la curación mucosa. La correlación entre el índice endoscópico y el de

RM para la magnitud del cambio en la puntuación fue moderada ($r=0.51$). Por el contrario no se detectó un cambio significativo en el MaRIA cuando hubo persistencia de úlceras en la endoscopia en semana 12. La correlación entre el índice MaRIA y la calprotectina fue moderada en ambos momentos de la valoración ($r\approx 0.6$), baja entre el MaRIA y la PCR ($r=0.31$) y muy baja entre el MaRIA y el CDAI ($r=0.14$) (81). Es bien conocida la pobre correlación existente entre el índice de CDEIS, la clínica definida por el índice de CDAI y los biomarcadores como por ejemplo la PCR (82).

g) Evaluación de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn.

Sailer J y cols. definieron para la RM cuatro grados de recurrencia radiológica de la enfermedad: MR0 (normal), MR1 (cambios mucosos mínimos), MR2 (ileitis aftosa difusa, recurrencia moderada) y MR3 (recurrencia grave con cambios transmurales y extramurales), y demostraron en un estudio que incluyó a 30 pacientes con resección ileocolónica que existe una buena correlación entre la RM y el índice de Rutgeerts para la diferenciación entre recurrencia leve y grave ($k > 0.8$) (83). Posteriormente en un estudio del mismo grupo que incluyó 29 pacientes se detectó que en pacientes con un índice de Rutgeerts i0 (sin lesiones) a i2 (más de 5 lesiones aftosas con mucosa circundante normal) la recurrencia clínica a 2 años fue del 10% y con un Rutgeerts i3 (ileitis aftosa difusa con mucosa difusamente inflamada) a i4 (inflamación difusa con grandes úlceras, nódulos o estenosis inflamatoria) fue del 52.6%, y que estos resultados fueron similares a los obtenidos con la escala de RM, con una recurrencia del 12.5% para MR0-1 y del 50% para MR2-MR3 (84).

2.2.3. Protocolo para la obtención de imágenes mediante RM

El tipo de contraste oral y su forma de administración (con o sin enterocclisis), el tipo de contraste endovenoso utilizado, y la evaluación exclusiva del intestino delgado o ampliada también al colon tras distensión del mismo mediante enema, varía dependiendo de la experiencia y preferencias de cada centro.

Recientemente las sociedades de la ESGAR (European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology) y la ESPR (European Society for Paedriatic Research) han publicado un primer consenso para estandarizar la preparación y los protocolos de adquisición de imágenes de la entero-TC y la entero-RM con y sin enterocclisis (41). Los aspectos más relevantes de este consenso se resumen en los siguientes puntos clave:

1) Preparación y consideraciones técnicas básicas:

-Se recomienda que los pacientes no beban ningún líquido durante las 4-6 h previas a la exploración, aunque se permite el agua sin gas.

-Se recomiendan como contrastes orales las soluciones con manitol, PEG, sorbitol y lactulosa. También se incluye como contraste al agua en caso de enterocclisis.

-El volumen óptimo de contraste oral es de 1-1.5 L.

-La ingesta del contraste debe realizarse 46-60 minutos antes de la exploración, si bien estos tiempos serán variables en función de si el paciente se ha sometido previamente a cirugía.

-No se recomienda administrar tratamiento laxante previo.

-Para la exploración los pacientes pueden colocarse en decúbito supino o decúbito prono.

2) Consideraciones técnicas y de selección de secuencias de imagen:

-Son adecuadas intensidades de campo tanto de 1.5T como 3T.

-Se recomienda administrar un espasmolítico, siendo de primera línea el butil bromuro de hioscina a dosis de 20mg/ev.

-Las secuencias recomendadas son:

a) Secuencias axial y coronal tipo *fast spin eco* (FSE) T2W sin saturación de grasa.

b) Secuencias axial y coronal tipo *steady state free precession gradient echo* (SSFP GE) sin saturación grasa.

c) Secuencias axial y coronal tipo *fast spin eco* (FSE) T2W con saturación de grasa.

d) Secuencia T1W coronal no potenciada con saturación de grasa seguida de secuencias T1W coronal y axial con contraste con saturación de grasa.

e) En pacientes con sospecha de EII o enfermedad establecida las secuencias con contraste deben ser en fase entérica (45 segundos) o venosa portal (70 segundos).

- Se recomienda la infusión de Gadolinio ev. a un velocidad de 2 ml/s y a una dosificación de 0,1-0,2 mmol/kg.

- Se recomienda que el grosor máximo de la sección de corte para las secuencias FSE T2W y SSFP GE sea de 5 mm.

- Se recomienda que las secuencias FSE T2W se puedan realizar en 2D o 3D, aunque se prefiere la 2D.

- Se recomienda que el grosor máximo de la sección de corte para las secuencias T1W axial y coronal sea de 3 mm .
- Se recomienda que las secuencias T1W se realicen en 3D.

A continuación, se describe el protocolo utilizado en nuestro centro para realizar el estudio mediante entero-colono-RM y que fue el utilizado para los estudios de desarrollo y validación del índice MaRIA (61, 62), y por lo tanto para el primer estudio presentado en la tesis. En este protocolo como aspecto diferencial a remarcar respecto a las recomendaciones de las sociedades radiológicas se añade que también se explora el colon.

a) Exploración del intestino delgado:

- Ayunas de 4 horas.
- Administrar contraste oral para obtener una adecuada distensión del intestino delgado, lo que fundamentalmente implica al íleon: 1.5 L de solución acuosa no absorbible (PEG o manitol al 2.5%) 45 minutos antes de la RM.
- Es opcional administrar un espasmolítico (Butil bromuro de hioscina o Glucagón) justo antes de la exploración.
- Administrar contraste ev (Gadolinio).

b) Exploración del colon:

- Limpieza anterógrada mediante 1L-2L de PEG 4 horas antes de la exploración.

- Aplicar un enema de solución salina (1-1.2 L) mediante un catéter flexible con balón rectal. El volumen instilado variará según la distensión abdominal tolerada, la cual es indicativa de que se ha alcanzado el umbral idóneo para la exploración.

c) El protocolo de las secuencias para la adquisición de imágenes se refleja en la siguiente tabla.

Tabla 7. Protocolo de las secuencias de imagen de la RM en el estudio

	Plano	Grosor de corte (mm)	Campo de visión	TR/TE (ms)	Ángulo de inclinación (Flip angle)
<i>True-FISP</i>	Coronal	4	400*400	3.46/1.53	50
<i>T2-HASTE con saturación grasa</i>	Axial	5	300*300	1000/99	150
<i>T2-HASTE</i>	Coronal	5	450*450	1200/96	150
<i>VIBE</i>	Coronal	1.4	440*440	2.84/1.07	70
<i>FISP: Fast imaging with steady precession; HASTE: Half-Fourier single-shot turbo spin-echo; TR: Tiempo de repetición; TE: Tiempo de ECO; VIBE: Volumetric interpolated breath-hold examination.</i>					

2.2.4. Impacto terapéutico de la RM en el manejo de la enfermedad de Crohn

En 2011 Hafez y cols. presentaron un estudio que incluyó a 51 pacientes con diagnóstico de sospecha de EC (n=15) o previamente diagnosticados (n=36) en el que se evaluó el impacto de la entero-RM en el grado de confianza (escala de 1 a 6 puntos, de muy improbable a seguro) sobre el diagnóstico clínico de actividad en el intestino delgado y, en caso de estar presente, sobre diversos subdiagnósticos como son: una extensión de la afectación del intestino delgado >30 cm, afectación limitada al íleon terminal (últimos 10 cm), afectación yeyunal o afectación colónica, presencia de

estenosis o actividad, complicaciones y necesidad de cirugía en los siguientes 3 meses. Sólo en un 41% de los pacientes (21/51) se indicó realizar una ileocolonoscopia además de la RM. Se generaron 3 subgrupos de pacientes: grupo 1, sospecha clínica de enfermedad de intestino delgado activa con RM normal (n=15); grupo 2, sospecha clínica de enfermedad de intestino delgado activa con RM anormal (n=30) y grupo 3, baja sospecha clínica de enfermedad de intestino delgado activa y RM normal (n=6). No hubieron casos con baja sospecha clínica y RM con alteración en el intestino delgado. En el grupo 1 el porcentaje de sospecha de enfermedad activa según el grado de confianza previa a la RM fue del 62% para un diagnóstico positivo y tras realizarla el porcentaje de ausencia de enfermedad fue del 84% ($p=0.003$). Para el grupo 2, en 15 pacientes se incrementó la confianza sobre la presencia de enfermedad activa, pasando de un 87% a un 98% ($p=0.0001$). En el grupo 3, la confianza sobre la ausencia de enfermedad activa pasó tras la RM de un 83% a un 98% ($p=0.005$). Cuando existía sospecha de enfermedad de intestino delgado activa, en el grupo 1, la RM produjo un cambio significativo en el grado de confianza para todos los subdiagnósticos excepto para la presencia de complicaciones, que no se sospecharon en ningún paciente. En el grupo 2 (sospecha clínica de enfermedad de intestino delgado activa con RM anormal) la RM produjo un cambio significativo en el grado de confianza para todos los subdiagnósticos. La estrategia terapéutica tras la RM se modificó en 31 de los 51 pacientes (61%; IC 95%, 47–74%), produciendo una reducción en el tratamiento planificado en 14 pacientes y un incremento del tratamiento en 17 pacientes. En aquellos pacientes que se sometieron a una ileocolonoscopia la actitud terapéutica se modificó en sólo en un 19% (4/21) respecto a la que se había indicado tras la RM previa (85).

3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD

INFLAMATORIA INTESTINAL.

En el tratamiento de la EII se incluye tanto el de los brotes de actividad como el del mantenimiento de la remisión. Durante el brote el tratamiento depende fundamentalmente de la gravedad y extensión de la enfermedad, y además en la EC, específicamente, de la presencia de estenosis, complicaciones penetrantes, enfermedad perianal y la cirugía previa. Sin embargo, existen otros factores a considerar como la respuesta previa a fármacos, la edad, el tiempo de evolución de la enfermedad, la presencia de comorbilidades y la mayor o menor predisposición del paciente a adherirse a un tratamiento. Dado que los estudios presentados en la tesis se ocupan del tratamiento anti-TNF α en la CU los datos sobre terapéutica expuestos en esta revisión se centran fundamentalmente en esta enfermedad y en la terapia anti-TNF α . La introducción de la terapia biológica fue inicialmente en la EC y desde entonces por su mayor morbilidad la mayoría de estudios sobre estos tratamientos se han enfocado en esta entidad. Sin embargo ambas enfermedades tienen características comunes a nivel fisiológico e inmunopatológico lo que permite extrapolar a la CU la mayor experiencia adquirida en la EC. Por ello y para una mejor comprensión parte de los datos revisados en esta tesis sobre la eficacia del tratamiento biológico provienen de la EC.

3.1. Tratamiento farmacológico clásico (no anti-TNF α) de la CU

Salicilatos

Son eficaces en los brotes leves a moderados induciendo la remisión en un 40 a 80% de los pacientes, y son eficaces en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en un 54 a 88%. Se ha descrito una curación mucosa en torno al 30% tras 6 semanas de tratamiento (86)

Corticoides

La respuesta a corticoides orales en el brote leve-moderado de CU se sitúa en torno al 76% (87) y se describe una curación mucosa del 38% a los 3 meses (88). Entre un 15-25% de los pacientes requieren ingreso por un brote grave y en este escenario la respuesta global tanto para corticoides orales como endovenosos es de aproximadamente el 67% (89, 90). Hace ya más de 3 décadas se describió que con la introducción de los corticoides endovenosos y la práctica de una colectomía precoz en aquellos pacientes con un brote grave corticorrefractario la mortalidad se redujo del 31-61% al 1-2% (91). Diversos autores han sido capaces de definir predictores de mala respuesta a corticoides, y por tanto de la necesidad de un tratamiento de segunda línea o cirugía. Travis y cols. hace 2 décadas describieron que un 85% de los pacientes con una frecuencia deposicional >8/día o entre 3-8 dep/día y una PCR \geq 45mg/dl tras 3 días de tratamiento corticoideo requerían la colectomía (92). Una década después Ho y cols. describieron que el número de deposiciones y la presencia de dilatación colónica en los 3 primeros días de tratamiento así como la hipoalbuminemia al inicio de la terapia son factores predictivos de mala respuesta a tratamiento médico (corticoides,

ciclosporina) y de requerimiento de cirugía durante la hospitalización por un brote grave (93).

Ciclosporina

El tratamiento con fármacos anticalcineurínicos es una buena alternativa a la colectomía para la inducción de la remisión de forma rápida en el brote corticorresistente, si bien no se contempla como tratamiento de mantenimiento por su elevado número de efectos adversos. Se posee una amplia experiencia con ciclosporina, si bien muchos aspectos sobre su tratamiento no están claramente definidos y son tema de debate en la práctica clínica. En primer lugar no se ha establecido si la vía de administración más apropiada debe ser oral o endovenosa. Aunque en la literatura la mayoría de estudios la vía de administración es endovenosa, desde hace años se dispone de una formulación neoral (microemulsión) cuya biodisponibilidad podría ser adecuada, al menos en pacientes no especialmente graves. La respuesta a ciclosporina endovenosa se describe según estudios en torno al 82% tras una media de 7 días (94). En este escenario el anteriormente mencionado índice de Ho, calculado previo al inicio de ciclosporina y tras fracaso a esteroides, ha sido validado como predictivo de colectomía a 3 meses (95). La gravedad de las lesiones endoscópicas también se ha definido como factor pronóstico de respuesta a ciclosporina, de modo que el 71% de los pacientes que presentan lesiones graves precisarán colectomía en los siguientes 6 meses en comparación con únicamente el 17% de los que presentan lesiones no graves (96). Con la formulación neoral se ha descrito una respuesta del 85% tras una media 3.5 días de tratamiento, una remisión del 75% tras una media de 13 días y una supervivencia libre de colectomía del 74% tras

una mediana de 8 meses (97). Estos resultados de eficacia parecen superponibles a los obtenidos con ciclosporina endovenosa y en una revisión sistemática publicada en 2006 se describe una respuesta en torno al 70% tanto para la ciclosporina oral como la endovenosa(98); sin embargo actualmente no existen estudios comparativos directos para ambas formulaciones. A pesar de estos resultados un 70% de los pacientes que responden a ciclosporina se someterán a colectomía en los siguientes 6-12 meses (99) y por ello precisan de tratamiento inmunomodulador de mantenimiento. Así dos tercios de los pacientes que responden a ciclosporina y se mantienen con azatioprina evitan la colectomía en los siguientes 5 años, y aquellos que se operan lo suelen realizar en los primeros 18 meses (100).

Inmunomoduladores

En situaciones de corticodependencia el tratamiento con azatioprina durante 6 meses ha demostrado ser más eficaz que los preparados con 5-ASA obteniendo una remisión clínica y endoscópica libre de esteroides en un 53% de los pacientes con CU, comparado con el 19% con 5-ASA (101). El metotrexato como tratamiento de la CU parece ser un fármaco eficaz si bien la experiencia es limitada (102).

3.2. Tratamiento anti-TNF α en la colitis ulcerosa

3.2.1. Introducción

El documento de consenso de la ECCO establece que los pacientes con CU moderada refractaria a tiopurinas o que presentan un brote grave corticorresistente son candidatos a fármacos anticalcineurínicos, fármacos anti-TNF α o cirugía (103).

Desde 1998 se dispone de IFX como primer fármaco anti-TNF α para el tratamiento de la EC (104). Posteriormente y al entender que las vías moleculares implicadas en la patogenia de la CU eran similares a las conocidas para la EC los fármacos anti-TNF α se ensayaron en CU, donde han demostrado también su eficacia (105). En la actualidad está autorizado el uso de 3 fármacos anti-TNF α como tratamiento de la CU: Infliximab (Remicade; Centocor, Horsham, PA, USA), de administración endovenosa, que es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico, humano(75%)-murino(25%), producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante; Adalimumab (Humira; Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) y Golimumab (Simponi; MSD), ambos de administración subcutánea, que son anticuerpos monoclonales IgG1 totalmente humanizados. Recientemente se ha autorizado el uso de 2 fármacos biosimilares de IFX. Para entender cómo actúan estos fármacos es imprescindible conocer la inmunopatogenia de la EII, que se expone a continuación, haciendo especial hincapié en el papel del factor de necrosis tumoral (TNF α).

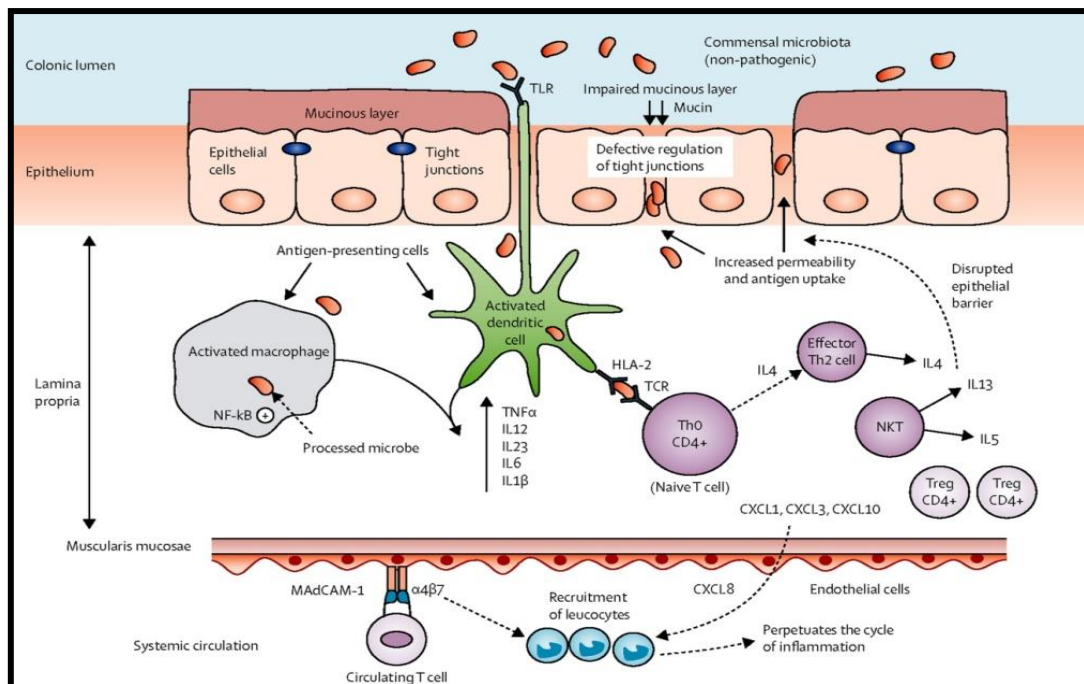
3.2.2. Inmunopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (figura 1)

Los antígenos bacterianos de la flora intestinal podrían desencadenar, iniciar o de algún modo contribuir al desarrollo de la EII probablemente en asociación a una función defectuosa de la barrera mucosa que incrementa la permeabilidad intestinal. El paso de antígenos a la lámina propia por la alteración de este mecanismo de barrera podría generar en individuos genéticamente predispuestos una respuesta inmune inadecuada. Simplificadamente, en una primera fase las células dendríticas y los macrófagos intestinales reconocerían estos antígenos a través de receptores Toll-like (que forman parte de la respuesta inmune innata) y los presentarían a los linfocitos T helper naïve (Th0) los cuales se diferenciarían a linfocitos T helper activados. A partir de este punto se generaría la respuesta inmune (adaptativa) con activación de linfocitos B, neutrófilos, fibroblastos y células musculares lisas, que elaborarían prostaglandinas, proteasas, quemoquinas y otros mediadores solubles de inflamación. La célula Natural Killer, que produce IL-13, es otro de los tipos celulares implicado en la inmunopatogenia de la enfermedad y que una vez iniciado el proceso inflamatorio perpetúa el daño tisular.

Se conocen 3 subtipos de células T helper o reguladoras (CD4+): los linfocitos Th1, los linfocitos Th2 y los linfocitos Th17, interregulados a través de citoquinas, las cuales generan según el subtipo un espectro de citoquinas diferente. La vía Th1 media la inmunidad celular y genera TNF- β junto con otras citoquinas como el IFN-gamma y la IL-2. La vía Th2 media la inmunidad humoral y secreta IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13. La vía Th17 genera fundamentalmente IL-17. En la CU específicamente se produce una respuesta Th2 atípica. Por otro lado durante el proceso inflamatorio se activa el factor transcripcional NF-kB, que estimula la transcripción de genes proinflamatorios, lo que

conlleva a la producción de citoquinas proinflamatorias como $\text{TNF-}\alpha$ y las interleucinas 12, 23, 6 y 1β .

Figura 1. Fisiopatología del proceso inmunológico en la colitis ulcerosa (cortesía de la Dra. Ordás)(2)



Dentro de este conjunto de citoquinas proinflamatorias destaca el $\text{TNF}\alpha$ por ser fundamental en la cascada inmunológica, y si bien el $\text{TNF}\alpha$ es producido por múltiples tipos celulares su principal fuente son los monocitos y macrófagos intestinales en respuesta a un daño tisular o infección. El $\text{TNF}\alpha$, a través del NF-kB , se transcribe como una proteína precursora que contiene un péptido de anclaje a la membrana celular externa y que se une al receptor p75 . Durante los procesos inflamatorios se induce una enzima (metaloproteasa) la cual escinde el $\text{TNF}\alpha$ unido a membrana y genera la forma soluble del $\text{TNF}\alpha$ (forma homotrimérica unida a receptores p55 y p75). Esta forma

soluble puede ejercer su actividad como una citoquina compartimentalizada intracelular o bien como citoquina circulante. Inicialmente se creyó que el TNF α soluble constituía la vía final de la producción del TNF α , pero sin embargo, posteriormente, se reconoció que el TNF α anclado a la membrana es también biológicamente activo.

3.2.3. Mecanismos de acción del TNF α

A nivel supramolecular los efectos del TNF α *en el intestino* son: 1) la disrupción de la barrera epitelial intestinal, 2) la inducción de apoptosis de las células epiteliales intestinales y 3) la secreción de quemoquinas por parte de estas células epiteliales intestinales. *A nivel vascular* el TNF α activa al endotelio el cuál sobreexpresa citoquinas, quemoquinas, E-selectina y moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y MAdCAM-1 que favorecen el reclutamiento leucocitario en la mucosa inflamada. El TNF α también activa neutrófilos, macrófagos y linfocitos B. Otros procesos en los que está implicado el TNF α son la estimulación de las células estromales intestinales para la producción metaloproteasas, que pueden provocar lesión tisular, y movilizar las células dendríticas del intestino. En asociación con IL-6 e IL-1 el TNF α podría contribuir al desarrollo de los síntomas constitucionales de la EII y a la producción de reactantes de fase aguda (106). En conclusión, si bien el TNF α es una molécula fundamental en el sistema defensivo del individuo, una sobreproducción inadecuada de TNF α es responsable del desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas, como en la EII, donde se encuentra elevado tanto a nivel de la mucosa intestinal como en heces y en suero.

3.2.4. Formas de bloqueo farmacológico del TNF α y mecanismo de acción de los fármacos anti-TNF α .

El bloqueo del TNF α se ha demostrado eficaz para el control de procesos inflamatorios de modo que diversos fármacos anti-TNF α se han utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de etiología autoinmune como las enfermedades reumatológicas y la EII entre otras. Hasta la fecha se conocen 2 formas de inactivación farmacológica del TNF α :

1º) La administración de un receptor soluble recombinante del TNF α , como la subunidad p75 (etanercept) o la p55(onercept). Esta estrategia sin embargo no es eficaz en el tratamiento de la EII.

2º) La administración de anticuerpos anti-TNF α , ya sean quiméricos como IFX o totalmente humanos como ADA y Golimumab (GLM), y que es el mecanismo utilizado en el tratamiento de la EII, si bien no se conoce con precisión como actúan estos fármacos. IFX se une al TNF α soluble en la mucosa intestinal neutralizando su efecto, pero también se une al TNF α unido a membrana, provoca la destrucción in vitro de las células del sistema inmunológico mediante citotoxicidad dependiente de anticuerpos, tiene un efecto pro-apoptótico de las células T e inhibe la producción de citoquinas Th1 proinflamatorias (107). En relación a este último mecanismo de acción se ha visto que la administración de IFX in vitro en la EC reduce la producción de IFN-gamma y TNF α por parte de las células T intestinales y periféricas. Otro posible mecanismo de acción descrito de IFX es la inhibición de la producción de GM-CSF por las células T de la mucosa intestinal, a sabiendas que el GM-CSF tiene un efecto pro-inflamatorio o anti-inflamatorio dependiendo de su concentración (108).

En la siguiente tabla comparativa se muestra de forma resumida el mecanismo de acción de los diversos fármacos anti-TNF α (109):

Tabla 8. Comparativa de los mecanismos de acción de los fármacos anti-TNF α

	Descripción de la estructura biológica del fármaco	Unión al TNF soluble	Unión al TNF unido a membrana	Fija al complemento in vitro	Media citotoxicidad dependiente de anticuerpo in vitro	Provoca apoptosis de células T
Infliximab	Anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Golimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano	Sí	Sí	Sí	Sí	Desconocido
Certolizumab	Fragmento Fab' de un anticuerpo humanizado recombinante contra el TNF-alfa.	Sí	Sí	No	No	No
Etanercept	Proteína de fusión compuesta de un fragmento Fc de un anticuerpo humano unido a 2 receptores solubles p75	Sí	Sí	No	No	No
Onercept	Monómero de receptor soluble de TNF p55 completamente humano unido a TNF soluble o TNF unido a membrana pero que no fija el complemento	Sí	Sí	No	No	No
CDP571	Anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado	Sí	Sí	No	No	Desconocido

3.3. Eficacia clínica del tratamiento anti-TNF α en la CU

3.3.1. Eficacia de Infliximab en el tratamiento de la CU

En base a los resultados de 2 grandes ensayos clínicos (ACT trials) se aprobó en 2004 la utilización de IFX en la CU (105). Los estudios ACT-1 y ACT-2 incluyeron cada uno 364 pacientes con CU moderada-grave definida según el índice de Mayo (puntuaciones de 6 a 12) y con un subíndice de actividad endoscópica ≥ 2 . Se evaluó la eficacia de IFX para la inducción y mantenimiento de la remisión comparado con placebo. En el

estudio ACT-1 el seguimiento fue de 54 semanas mientras que en el ACT-2 fue de 30 semanas. Se definió como eficaz una dosis de inducción de 5mg/kg/ev en las semanas 0, 2 y 6 con una remisión y una respuesta en la semana 8 del 38.8% y 69.4% en el ACT-1 y del 33.9% y 64.5% en el ACT-2. Durante el mantenimiento con dosis de 5mg/kg cada 8 semanas la remisión y la respuesta en la semana 30 fue, respectivamente, del 33.9% y 52.1% en el ACT-1 y del 25.6% y 47.1% en el ACT-2. En semana 54 la remisión y la respuesta fueron del 42% y 55% en el estudio ACT-1. La curación mucosa, definida por un subíndice endoscópico de Mayo de 0 o 1, se obtuvo en el 62% en la semana 8, el 50.4% en la semana 30 y el 45.5% en la semana 54 para el ACT-1 y en el 60.3% y 46.3% en las semanas 8 y 30 para el ACT-2. IFX se demostró también eficaz para reducir el número de colectomías; se sometieron a cirugía un 9.5% de los pacientes tratados con IFX comparados con el 14% de los pacientes que recibieron placebo ($p=0.035$) (105). Previamente Järnerot y cols. publicaron un estudio que incluyó pacientes con CU corticorresistente en el cual el porcentaje de colectomías en los siguientes 3 meses tras haber recibido una única infusión de IFX fue del 29% comparado con el 67% de los pacientes que fueron tratados con placebo (110). En el estudio CYSIF, que comparó IFX con ciclosporina para el tratamiento de la CU corticorresistente, el 21% (12/57) de los pacientes tratados con IFX se sometieron a colectomía en los siguientes 98 días tras el inicio del fármaco (111).

A partir de entonces los estudios de extensión de los ensayos clínicos ACT y diversos estudios en práctica clínica han añadido mayor evidencia sobre la eficacia de IFX en la CU. En los estudios de extensión se incluyeron aquellos pacientes que según criterio médico habían presentado beneficio clínico en los estudios pivotaes. Tras un seguimiento máximo de hasta 3 años y en un análisis por intención de tratar (ITT) de

un total de 229 pacientes tratados con IFX el 54.6% (125/229) estaban en remisión clínica. Aquellos pacientes que recuperaron la respuesta tras intensificación también fueron incluidos como respondedores en el análisis de eficacia. Un 30.6% (70/229) de los pacientes retiraron el fármaco, en un 10.5% (24 pacientes) por efectos adversos, en un 4.8% (11 pacientes) por falta de eficacia y en un 0.4% (1 paciente) por precisar colectomía. A un 14.8% (34 pacientes) se les retiró el tratamiento por otros motivos: pérdida de seguimiento, incumplimiento terapéutico, retirada del consentimiento y decisión médica. Hasta un 7% (16 pacientes) de los tratados con 5mg/Kg requirieron intensificación a 10mg/Kg, de los cuales el 75% (12 pacientes) completaron el estudio. Globalmente un 35.8% (82 pacientes) suspendieron el fármaco o lo intensificaron a 10mg/Kg. Del estudio se concluye que IFX ofrece beneficio a largo plazo con un buen perfil de seguridad (112). En práctica clínica Ferrante y cols. evaluaron la eficacia de IFX en 100 pacientes con CU moderada-grave tratados con 1 a 3 dosis de IFX 5mg/Kg. La mediana de seguimiento fue de 2.7 años. En semana 4 el 65% de los pacientes obtuvieron respuesta y el 41% la remisión. De entre los 100 pacientes incluidos en el estudio 42 ya habían participado en el ACT-1 y habían sido tratados con IFX lo que podría suponer un sesgo en favor de los respondedores y por ello sobreestimar la eficacia del fármaco. Por otro lado no todos los pacientes recibieron el esquema actual de inducción y mantenimiento con IFX y solo el 63% de los pacientes recibían tratamiento inmunomodulador concomitante (113).

3.3.2. Eficacia de Adalimumab en el tratamiento de la CU

La eficacia de ADA en la EI se estableció a partir los resultados de los ensayos clínicos en la EC (114-117). En base a estos se extrapola la eficacia del fármaco a la CU y durante años se utilizó en la práctica clínica como uso compasivo o fuera de indicación en pacientes con fracaso o intolerancia a IFX con el objetivo de evitar la colectomía. Al poco tiempo se publicaron múltiples estudios observacionales de series de pacientes mostrando la experiencia con el fármaco, habitualmente tras pérdida de respuesta a IFX, y en algunos casos en pacientes naïve para biológicos (118-121). Finalmente en 2011 y 2012 fueron publicados los 2 estudios pivotaes (ULTRA-1 y ULTRA-2) que permitieron aprobar el uso del fármaco para la indicación de CU en el año 2012 (122,123). El estudio ULTRA-1 fue un estudio de inducción por ITT que incluyó a pacientes con CU moderada a grave, definida según un índice de Mayo de 6 a 12 puntos, con fracaso a tratamiento corticoideo e inmunomodulador y que eran naïve a biológicos (122). Inicialmente se definieron 2 grupos de tratamiento (ITT-E): uno de pacientes que recibieron ADA 160-80mg de forma subcutánea en semanas 0 y 2 seguido de 40 mg cada 2 semanas y otro que recibió placebo. Tras una enmienda de las autoridades reguladoras europeas se definieron finalmente 3 grupos de pacientes (ITT-A3) cada uno incluyendo 130 pacientes: un primer grupo tratado con ADA 160mg (semana 0), 80mg (semana 2) y 40mg (semanas 4 y 6), un segundo grupo con ADA 80mg en la semana 0 seguido de 40mg en las semanas 2, 4 y 6; y un tercer grupo tratado con placebo. En la evaluación de la eficacia en semana 8, definida por el índice de Mayo completo, únicamente el grupo tratado con dosis de 160-80mg obtuvo diferencias estadísticamente significativas comparado con placebo para el objetivo

primario de alcanzar la remisión: 18.5% (1º grupo) vs. 10% (2º grupo) vs. 9.2% (grupo placebo). Por la relevancia de establecer recomendaciones y seleccionar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con ADA en el estudio se describió una peor respuesta pero sin significación estadística en aquellos pacientes con enfermedad más grave (definida por un índice de Mayo >10), en las colitis extensas, si la PCR estaba elevada y cuando el peso del enfermo era superior a 82Kg. De igual modo hubo una tendencia a una mejor respuesta pero también sin diferencias estadísticamente significativas a favor del tratamiento combinado con inmunomoduladores comparado con el anti-TNF α en monoterapia. Tras esta primera etapa para valorar la eficacia del fármaco en la inducción los pacientes que completaron el ULTRA-1 fueron incluidos en un estudio de seguimiento con fármaco activo en fase abierta durante 52 semanas (124). Los grupos tratados con ADA se mantuvieron con el fármaco a dosis de 40mg cada 2 semanas a partir de semana 8 (ITT-E) o semana 12 (ITT-A3), mientras que los incluidos en el grupo placebo recibieron inducción con ADA 160-80mg en las semanas 8 y 10 para posteriormente realizar mantenimiento con 40mg cada 2 semanas. Para el total de pacientes (ITT-E) se obtuvo en semana 52 una remisión del 27.5% (158/575) y una respuesta del 52% (299/575). La curación mucosa, definida como un subíndice endoscópico de Mayo de 0 o 1, fue del 44.2% (254/575) y la curación mucosa completa (subíndice de 0) fue del 20.5% (118/575). Estos resultados fueron equiparables a los obtenidos en el subgrupo de pacientes sometidos a enmienda europea (ITT-A3). En el estudio ULTRA-2 (n=494) se evaluó la eficacia de ADA (n=248) comparado con placebo (n=246) en la inducción y mantenimiento de la remisión (123). En el brazo de tratamiento con fármaco activo se administró la dosis que había demostrado eficacia en el estudio ULTRA-1, es decir 160-

80mg en semanas 0 y 2, seguido de mantenimiento con 40mg cada 2 semanas. Otro aspecto diferencial respecto al estudio ULTRA-1 fue que podían ser incluidos pacientes previamente tratados con anti-TNF α y que hubieran interrumpido el fármaco al menos 8 semanas antes por pérdida de respuesta o intolerancia y que en el estudio correspondieron a un 40% del total de pacientes. El objetivo primario del estudio fue determinar la remisión en las semanas 8 y 52. En la semana 8, para el grupo tratado con ADA se alcanzó la remisión en el 16.5% de los casos, con un 21% en los pacientes no tratados previamente con IFX comparado con el 9% en los previamente tratados, mientras que con placebo la remisión se alcanzó en el 9.3% de los casos ($p=0.019$; diferencia absoluta respecto placebo del 7.2 con IC 95%, 1.2-12.9). La respuesta se obtuvo en el 50.4% con ADA y en el 34.6% para placebo ($p<0.001$). Si bien en el estudio no se describe explícitamente es de remarcar que más allá de la semana 8 y hasta la semana 16 hubieron pacientes que alcanzaron la remisión con porcentajes en torno al 30-35%. En la semana 52 el 17.3% de los pacientes con fármaco activo se encontraban en remisión, en un 22% los naïve para biológicos y en un 10% los pacientes no naïve, comparado con el 8.5% de remisiones para placebo ($p=0.004$; diferencia absoluta respecto placebo del 8.8 con IC 95%, 2.8-14.5). La respuesta en semana 52 fue del 30.2% para ADA y del 18.3% para placebo ($p=0.002$). En cuanto a curación mucosa, para el total de pacientes, se describió en semana 8 valores del 41.1% para el grupo tratado con ADA comparado con el 31.7% para el grupo que recibió placebo ($p=0.032$). En semana 52 los porcentajes de curación mucosa se redujeron para ambos grupos a un 25% y 15.4% respectivamente ($p=0.009$). En el subgrupo de pacientes naïve a biológicos (295 del total de 494) la curación mucosa para los 150 tratados con ADA fue en semana 8 del 49.3% y en semana 52 del 31.3%

con diferencias significativas respecto a los 145 tratados con placebo y que alcanzaron porcentajes del 35.2% en semana 8 ($p < 0.014$) y 19.3% en semana 52 ($p < 0.018$).

Ningún paciente durante el seguimiento del estudio ULTRA-2 se sometió a cirugía. Es de destacar el elevado porcentaje de respuesta a placebo mostrado en estos ensayos clínicos, sin embargo, los estudios que incluyen un elevado número de visitas suelen obtener un elevado porcentaje de respuestas en el grupo placebo y en el ULTRA-1 se realizaron 5 visitas en 8 semanas. Además las diferencias de respuesta a placebo osciló entre el 30 y 50% según la localización geográfica de los centros participantes sin hallar justificación a estas variaciones. El ULTRA-3 ($n=588$) es un estudio en fase abierta de seguimiento a largo plazo de ADA y que actualmente continúa en marcha. Se incluyeron 334 pacientes del total de pacientes del ULTRA-1 que prosiguieron en el estudio en fase abierta de seguimiento a 52 semanas (124) y 254 pacientes del ULTRA-2 (123), 200 de los cuales tratados con ADA y 54 con placebo. Aquellos pacientes que habían recibido el fármaco en fase abierta a dosis de 40mg cada 2 semanas o semanal al final de los estudios pivotaes se mantuvieron con la misma dosis en el ULTRA-3.

Respecto a los pacientes del ULTRA-2 que concluyeron el estudio en fase ciega (semana 52), independientemente del brazo de tratamiento con ADA o placebo, se les administró en fase abierta ADA 40mg cada 2 semanas. Se pudo intensificar el tratamiento a semanal durante el seguimiento por respuesta inadecuada o brote.

Recientemente se han publicado los resultados de seguimiento a 4 años (semana 208) considerando el inicio desde los estudios ULTRA-1 y 2, o semana 156 desde la inclusión de estos pacientes en el ULTRA-3 (125). De los 588 pacientes incluidos 360 se mantuvieron con ADA hasta el final del seguimiento. De los 242 pacientes que entraron en el ULTRA-3 en remisión el 63.9% (NRI: *non responder imputation*) la

mantenían en semana 156 (índice de Mayo parcial ≤ 1) mientras que de los 409 pacientes que se incluyeron con curación mucosa el 59.9% (NRI) la mantenían en semana 144.

3.3.3. Eficacia de Golimumab en el tratamiento de la CU

En el estudio PURSUIT se evaluó la dosis más eficaz de GLM administrado de forma subcutánea en la inducción de la remisión de pacientes con CU moderada a grave naïve para anti-TNF α (126). Se incluyeron un total de 761 pacientes repartidos en 3 brazos de tratamiento administrados en semanas 0 y 2: GLM a dosis de 400-200mg (n=257), GLM 200-100mg (n=253) y placebo (n=251). En semana 6 para cada uno de los 3 brazos de tratamiento la remisión clínica según el índice de Mayo fue del 17.9%, 17.8% y 6.4%, la respuesta clínica fue del 54.9%, 51% y 30.3%, y la curación mucosa (subíndice de Mayo 0 o 1) del 45.1%, 42.3% y 28.7% respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas de ambos brazos de GLM respecto a placebo.

Posteriormente se evaluó la eficacia de GLM a dosis de 100mg o 50mg administrado cada 4 semanas, comparado con placebo, en el mantenimiento para un seguimiento de 54 semanas (127). La respuesta clínica mantenida definida como aquella que se obtiene de forma constante en cada una de las evaluaciones durante el seguimiento según el índice de Mayo fue del 49.7% ($p < 0.001$ respecto placebo) para GLM 100mg, 47% ($p = 0.01$ respecto placebo) para GLM 50mg y 31.2% para placebo. La remisión clínica mantenida en las semanas 30 y 54 para cada uno de los 3 grupos fue del 27.8% ($p = 0.004$ respecto placebo), 23.2% (p sólo significativa en pacientes con peso menor a 80 Kg) y 15.6%, y la curación mucosa mantenida en semanas 30 y 54 fue del 42.4%

($p=0.002$ respecto a placebo), 41.7% ($p=0.01$ respecto a placebo) y 26.6% respectivamente. Según estos resultados se definió como eficaz para la inducción una dosis de GLM 200-100mg. Para el mantenimiento se aprobó una dosis de GLM 100mg cada 4 semanas según la FDA (Food and Drug Administration) y GLM 100mg o 50mg en función de un peso mayor o menor a 80 Kg según la EMA (European Medicines Agency). La eficacia del fármaco más allá de 1 año se demostró en el estudio de extensión del PURSUIT donde tras un seguimiento de 104 semanas únicamente un 8% de los 200 pacientes incluidos suspendieron el tratamiento (128).

3.3.4. Comparación de la eficacia del tratamiento anti-TNF α en la CU

No existe ninguna comparación directa de los 3 fármacos anti-TNF α en el tratamiento de la CU pero recientemente se ha publicado un estudio en el que se realiza una comparación indirecta de los 5 ensayos clínicos (ACT-1 y 2, ULTRA-1 y 2, PURSUIT) para aquellos pacientes naïve para anti-TNF α (129). Se evaluó la respuesta, remisión y curación mucosa entre las semanas 6-8 para la inducción y entre las semanas 52-60 para el mantenimiento. También se evaluó la respuesta y remisión clínica sostenida (tanto en semanas 6-12 como en semanas 52-60). Los autores del estudio concluyen que para la inducción IFX tiene más de un 95% de probabilidades de ser mejor que ADA para todas las evaluaciones, mientras GLM tiene más de un 73% de probabilidades de ser mejor que ADA para todas las evaluaciones. Para el mantenimiento GLM 100mg tiene un 84-100% de probabilidades de ser mejor que ADA y 52-83% de ser mejor que IFX, mientras que IFX tiene un 75-98% de probabilidades de ser mejor que ADA. Para la eficacia sostenida GLM 100mg tiene un

94-98% de probabilidades de ser mejor que ADA y 68-69% de ser mejor que IFX, mientras que IFX tiene un 86-98% de probabilidades de ser mejor que ADA. La conclusión que se extrae es que IFX es probablemente el fármaco más eficaz en la inducción, mientras que GLM es el que permitiría mantener la eficacia durante el seguimiento en un mayor porcentaje de pacientes.

3.3.5. Eficacia de los biosimilares del tratamiento anti-TNF α en la CU

A partir de la experiencia en enfermedades reumatológicas se ha extrapolado su eficacia para el tratamiento de la EII. Por el momento la información disponible es escasa dada su reciente introducción (130).

3.4. Factores pronósticos asociados a la eficacia del tratamiento anti-TNF α en la CU.

La eficacia del tratamiento anti-TNF α no es óptima, se asocia a efectos secundarios que pueden ser potencialmente graves y el riesgo de proctocolectomía en la CU no es despreciable. Disponer de factores pronósticos de respuesta al tratamiento anti-TNF α permite identificar a los mejores candidatos a estos tratamientos y establecer la estrategia terapéutica más adecuada.

A continuación se abordan aspectos relacionados con:

- Definición de eficacia del tratamiento anti-TNF α : falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria.
- Eficacia terapéutica y niveles plasmáticos del anti-TNF α .

- Factores asociados a la eficacia del tratamiento anti-TNF α .

3.4.1. Definición de eficacia del tratamiento anti-TNF α : falta de respuesta primaria y pérdida de respuesta secundaria.

Se entiende por falta de respuesta primaria al tratamiento anti-TNF α como la ausencia de eficacia desde el inicio de la administración del fármaco cuando los niveles plasmáticos del anti-TNF α son adecuados. En ensayos clínicos se ha determinado que en la EII y globalmente para IFX y ADA se produce en hasta un 20-40% de los pacientes mientras que en series de casos ocurre entre un 10-20% (131). Dentro del concepto de eficacia farmacológica además hay que entender que ésta puede hacer referencia a la mejoría o resolución de la sintomatología clínica, al descenso o normalización de los biomarcadores inflamatorios y/o a la mejoría o curación de las lesiones en la mucosa intestinal (determinados por endoscopia y/o pruebas de imagen) (132). No está bien establecido desde el punto de vista temporal en qué momento se debe considerar que nos hallamos ante ésta falta de respuesta primaria pero de los estudios pivotaes en CU se concluye que el momento óptimo para valorar la eficacia clínica de IFX debería ser tras las 3 dosis de inducción mientras que para ADA se debería esperar a la semana 12 e incluso a la semana 16 (105, 123). Por otro lado se define como pérdida de respuesta secundaria la que se produce en aquellos pacientes que previamente habían obtenido un beneficio clínico, si bien el concepto podría también hacer referencia a la reaparición de biomarcadores alterados o a la reaparición de lesiones endoscópicas. La frecuencia con la que se desarrolla ha sido ya descrita previamente durante la revisión (112, 125, 128). En la EC se ha descrito que en caso de pérdida de respuesta en forma

de brote leve-moderado podría ser recomendable una actitud conservadora por 1 o 2 semanas ya que los síntomas pueden remitir espontáneamente, como se demuestra en 2 ensayos clínicos con ADA y Certolizumab, donde aquellos pacientes que en la fase ciega pero con fármaco activo presentaban pérdida de respuesta, la recuperaban en hasta un 50% al recibir el fármaco a igual dosis durante la fase abierta (133, 134). Está por definir si esta estrategia es igualmente válida en la CU y en todo caso siempre hay que valorar si la situación clínica del paciente lo permite y si los síntomas sugestivos de actividad de la enfermedad pueden tener otra etiología. Así, dentro de los *mecanismos no inflamatorios* que remedan la sintomatología de un brote y que se pueden presentar en un paciente con una EII ya diagnosticada nos encontramos el síndrome del intestino irritable, las estenosis en relación a la EC, el desarrollo de cáncer, las intolerancias alimentarias, el sobrecrecimiento bacteriano, la malabsorción de sales biliares, etc. Las causas que implican un *mecanismo inflamatorio* pero que no son un brote de la EII son por ejemplo las infecciones, la colitis isquémica y las vasculitis. Cuando nos hallamos ante una *verdadera inflamación por actividad de la EII* ésta puede producirse por 2 mecanismos principales:

1º) Bloqueo inadecuado del TNF α por parte del fármaco anti-TNF α .

- Pérdida de actividad del anti-TNF α debida a la formación de autoanticuerpos.
- Brote de actividad por una producción excesiva de TNF α que supera la capacidad de bloqueo del fármaco anti-TNF α .
- Pérdida de actividad del anti-TNF α secundaria a un aclaramiento no inmunológico del fármaco.

- Falta de adherencia. Según un reciente metanálisis se ha descrito una falta de adherencia a fármacos anti-TNF α en hasta un 29% de los pacientes (135).

2º) Niveles adecuados del anti-TNF α en plasma.

-Exacerbaciones paradójicas de la inflamación secundarias al anti-TNF α .

-Exacerbación de la enfermedad tras cambio del mecanismo principalmente responsable de la inflamación a otras vías inflamatorias no mediadas por el TNF α .

3.4.2. Eficacia terapéutica y niveles plasmáticos del fármaco anti-TNF α

En los últimos años la posibilidad de medición de los niveles de los fármacos anti-TNF α y sus autoanticuerpos ha permitido entender de forma más precisa el funcionamiento de estos fármacos (136). En el curso del tratamiento con fármacos anti-TNF α obtener unos niveles plasmáticos adecuados es un factor fundamental para lograr una óptima eficacia. La información disponible sobre la relación entre los niveles del anti-TNF α y eficacia terapéutica provienen en su mayoría de estudios en EC y en la CU destacan los estudios de Seow y cols. (137) y un análisis post Hoc de los estudios ACT (138). En resumen, en la EC una concentración más elevada del anti-TNF α se asocia a una duración de respuesta más prolongada cuando la administración del fármaco es episódica, es decir sólo cuando existe actividad (139,140), y se asocia a una menor PCR cuando el fármaco se administra de mantenimiento (141). Tanto en EC como en CU alcanzar unos niveles del anti-TNF α en el límite superior dentro del rango terapéutico se asocia a un mayor porcentaje de pacientes en remisión clínica durante el intervalo de tiempo existente entre administraciones cuando IFX se pauta de mantenimiento (137, 140, 142) y también se asocia a una mejoría en los índices endoscópicos (137,

140). Por el contrario en la CU unos niveles indetectables del fármaco son predictores de un mayor riesgo de colectomía (137). Los resultados de un subanálisis del estudio ACCENT en la EC indican que los niveles de IFX parece que se estabilizan a partir de la semana 14 (143) y que estos niveles se correlacionan con la respuesta clínica a largo plazo que en este estudio específicamente se define para un período de 54 semanas (144). En la EII el tratamiento con IFX cada 8 semanas comparado con el tratamiento episódico se asocia como era de esperar a una concentración más estable de IFX y unos niveles adecuados de IFX comportan un mayor porcentaje de pacientes en remisión clínica y mejoría o curación de la mucosa (145-150). En los estudios ACT en CU aquellos pacientes que presentaban unos niveles más altos de IFX en las semanas 8, 30 y 54 obtuvieron mayores porcentajes de respuesta clínica, remisión clínica y curación mucosa en cada uno de estos puntos del seguimiento (138). En contraposición con lo previamente expuesto otros estudios no han encontrado relación entre los niveles plasmáticos del anti-TNF α y mejoría clínica en la EII (151). Un aspecto todavía en debate es el que hace referencia a cuáles son los niveles terapéuticos adecuados del tratamiento anti-TNF α . Tanto en EC como en CU se han sugerido como niveles terapéuticos de IFX aquellos situados entre 3-7 μ g/ml (152). En ese sentido en un estudio en CU (153) la mediana de la concentración de IFX en semana 6 fue significativamente superior en pacientes con respuesta endoscópica (8.1 μ g/mL, RIC 3.0–13.7) comparada con los no respondedores (2.9 μ g/mL, RIC 0.01–5.8) ($p=0.03$) y un punto de corte mayor a 6.6 μ g/ml fue significativo para alcanzar respuesta endoscópica, con una OR de 18.7 (IC 95%, 1.6–223) ($p=0.02$). La curva ROC para este punto de corte estableció un área bajo la curva del 0.8 con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 73%. Algunos autores en cambio han sugerido que para

la EC unos niveles de IFX de 3µg/ml son los óptimos para obtener respuesta (154) y entre 5-10µg/ml lo son para el mantenimiento de la remisión (155). En otro estudio en pacientes con CU y EC se definió una concentración subterapéutica aquella menor a 12µg/ml 4 semanas después de la infusión de IFX o unos niveles valle inferiores a 1.4µg/ml (156), mientras que otros muchos estudios también en EC y CU han definido como terapéuticos unos niveles que oscilan entre 2 y 3µg/ml (137, 138,140, 151, 157-161). Por otro lado para ADA se ha descrito unos niveles terapéuticos entre 5 y 10µg/ml (162, 163). De la variabilidad que se refleja en los diversos estudios se pueden concluir que actualmente no existe consenso sobre cuáles son los niveles óptimos del tratamiento anti-TNFα. Tampoco se ha establecido cuál debe ser la técnica idónea para su determinación, y en todo caso, considerando que la mayor evidencia proviene de la EC todavía está por determinar si los niveles óptimos de IFX y de otros anti-TNFα son similares para la EC y la CU. Es interesante destacar los resultados del estudio TAXIT (152) donde se comparó el manejo del tratamiento anti-TNFα ajustando en función de niveles o bien en base a la clínica y la PCR. Se incluyeron inicialmente 275 pacientes (186 con EC y 89 con CU) en tratamiento con IFX a dosis estables al menos 14 semanas. Tras una primera determinación de los niveles del fármaco un 26.2% de los pacientes presentaban concentraciones supraterapéuticas (>7µg/mL), un 44% niveles en rango (3-7µg/ml), un 21.1% niveles detectables pero infraterapéuticos (<3µg/ml) y un 8.7% niveles indetectables. Estos resultados hacen plantear que se debería determinar los niveles del fármaco anti-TNFα a todo paciente para optimizar el tratamiento y sobretodo en aquellos que presentan una respuesta clínica inadecuada para entender lo que está sucediendo con el fármaco. Esta determinación inicial se debería llevar a cabo en las semanas 8-12 con IFX y tras 3-5 administraciones (semanas 4-8) de ADA en

la EC (164). Nuevamente el momento óptimo para su determinación en CU no está definido pero parece razonable realizarlo cuando la eficacia clínica del fármaco es óptima, es decir tras las 3 dosis de inducción con IFX y en semana 12 a 16 con ADA, tal y como previamente se ha señalado (105, 123). Habitualmente, la demora en su disposición es sin embargo una importante limitación para la toma de decisiones en los brotes graves de CU en los que por su situación clínica el paciente no puede esperar. Por otro lado en la mayoría de pacientes la falta de respuesta primaria no es debida a que no se alcancen unos niveles terapéuticos adecuados de IFX. Concretamente en los brotes graves de CU se ha descrito que esto se debe a un aclaramiento acelerado de IFX hacia la luz intestinal (165) y a una formación acelerada de ATI (166)(167). Es interesante remarcar que esta falta de respuesta primaria no es un efecto de clase y que el cambio a otro anti-TNF α tras falta de respuesta primaria a un primer o segundo anti-TNF α ha sido efectivo en más del 50-65% de los pacientes en algunas series de casos (131, 168-170). Frente a la pregunta de si es de utilidad conocer los niveles del fármaco biológico durante el seguimiento, en el estudio TAXIT, tras un seguimiento de 1 año y evaluando la eficacia por parámetros clínicos y biomarcadores (PCR), parece que una vez se optimizan los niveles del tratamiento anti-TNF α , el seguimiento y ajuste de dosis en base a mediciones del fármaco o en base exclusivamente a la clínica tienen una eficacia similar en cuanto a la prevención de la pérdida de respuesta (152). Por lo tanto no hay una evidencia sólida que indique que determinar los niveles del anti-TNF α durante el seguimiento permita disminuir el riesgo de pérdida de respuesta, al menos durante el primer año desde el inicio del fármaco.

3.4.3. Factores asociados a la eficacia del tratamiento anti-TNF α

a) Inmunogenicidad:

Definida como la capacidad de un antígeno para inducir una respuesta inmune después de ser reconocido por receptores de linfocitos B y T. Toda proteína exógena tiene capacidad de inducir una respuesta inmune. El componente murino de IFX es el que ha sido implicado en la inmunogenicidad del fármaco, dando lugar a la formación de anticuerpos antiquméricos que se dirigen contra la región Fab (171) y que son conocidos como anticuerpos anti-Infliximab (ATI)(140, 172, 173). La unión de los ATI a IFX bloquea su unión con el TNF α circulante y el unido a membrana impidiendo así el funcionamiento del fármaco y generando inmunocomplejos ATI-IFX que son eliminados por el sistema retículo-endotelial (174, 175). Los anticuerpos monoclonales totalmente humanizados como ADA (176-179), GLM (126,127) y Certolizumab (180-182) si bien lo son en menor grado también son inmunogénicos. El desarrollo de la inmunogenicidad también depende de las características intrínsecas del propio paciente, la vía de administración (172) y el esquema de administración del fármaco. Así el tratamiento episódico ha demostrado ser más inmunogénico que el de mantenimiento. En un subanálisis del estudio ACCENT los pacientes con EC que únicamente habían recibido la inducción con IFX presentaban ATI en semana 72 en un 30% comparado con el 8% para los pacientes que recibieron el tratamiento de IFX de mantenimiento (OR 0.21; IC 95%, 0.13–0.36; p<0.0001). Además el valor de los títulos de ATI fue menor para el tratamiento de mantenimiento que para el episódico (183). En el estudio de Maser y cols. también en EC en la semana 14 se detectaban ATI en el 21% de los pacientes, pero con un menor porcentaje cuando se realizaba tratamiento

de mantenimiento cada 8 semanas comparado con el tratamiento episódico (39% vs. 16%; $p=0.036$) (140). De igual modo en el estudio de Baert y cols. se desarrollaban ATI en el 61% de los pacientes con tratamiento episódico (139). En los estudios pivotaes del tratamiento con IFX en CU se desarrollaron ATI en un 6.1% de los pacientes incluidos en el ACT-1 y en un 6.4% en los del ACT-2. No se pudieron extraer conclusiones robustas sobre su influencia en la respuesta terapéutica porque la técnica de medición podría haber infradetectado el verdadero porcentaje de pacientes con ATI (105). Otro aspecto a considerar es el de si los ATI son persistentes o transitorios. Steenholdt y cols. describen la desaparición de los ATI en dos tercios de los pacientes en tratamiento continuado con IFX (184) y Vande Casteele y cols. mostraron en un estudio retrospectivo que incluyó 52 pacientes tratados con IFX que los ATI desaparecían en un 27% mientras que en un 73% eran persistentes (185). En aquellos pacientes con ATI transitorios estos anticuerpos desaparecían en el 57% tras intensificación y en el 43% lo hacían de forma espontánea; además los niveles de los ATI eran menores cuando éstos eran transitorios que cuando los ATI eran permanentes. El mismo autor posteriormente confirmó estos resultados en un estudio retrospectivo que incluyó 90 pacientes con EII y tratados con IFX de los cuales un 59% (53/90) desarrollaron ATI. En un 28% (15/53) de estos pacientes los ATI fueron transitorios y se retiró el tratamiento con IFX únicamente en un 13% (2/15). Por el contrario el 68% (26/38) de los pacientes con ATI permanentes debieron suspender IFX (186). De estos estudios se puede concluir que en aquellos pacientes con ATI transitorios la estrategia de manejo podría consistir en esperar o bien intensificar el tratamiento anti-TNF α mientras que en aquellos con ATI persistentes la estrategia óptima consistiría en un cambio terapéutico. Afif y cols. describen un 23% de ATI en

pacientes tratados con IFX; tras cambio a un segundo anti-TNF α se obtuvo un 92% de respuestas comparado con un 17% en los que se intensificó el tratamiento (156). Los ATI persistentes rara vez (<10%) aparecen tras 1 año de tratamiento mientras que los ATI transitorios pueden ser detectados en cualquier momento durante el tratamiento con IFX y no tienen significación ni impacto en la pérdida de respuesta (187). Es interesante comentar que podría existir período ventana en el que se presentan unos niveles bajos del fármaco anti-TNF α sin detectar inicialmente los ATI, pero sin embargo estos ATI poco después se positivizan (182). Este fenómeno se ha descrito en un 77% de pacientes con CU (137). Por lo tanto el desarrollo de ATI y la pérdida de respuesta al anti-TNF α es un proceso dinámico en el que generalmente la aparición de ATI se sigue de una pérdida de respuesta, la cual se produce tras un intervalo de tiempo variable cuando los niveles de ATI alcanzan un umbral determinado. En algunos casos sin embargo los ATI aparecen a posteriori y en este segundo caso la técnica de medición podría ser un factor relevante por una inadecuada detección de los mismos. Los ATI además de asociarse con la pérdida de respuesta al anti-TNF α se asocian desde el punto de vista de seguridad con la aparición de reacciones infusionales (105, 139, 183, 188, 189). En el estudio de Baert y cols. en EC, los pacientes con unos mayores niveles de ATI, definidos por un punto de corte de 8 μ g/ml, además de tener una menor duración de la respuesta en comparación con los pacientes sin anticuerpos (35 días vs. 71 días; $p=0.001$) presentaban un riesgo relativo (RR) incrementado de 2.4 (IC 95%, 1.65-3.66; $p<0.001$) de aparición de reacciones infusionales (139). En un 25% de los pacientes en el estudio de Maser y cols. (140), y en otros estudios en porcentajes similares (183), pese a no desarrollarse ATI no se detectan niveles de IFX, lo que indica como ya se ha mencionado que otros factores podrían influir en la farmacocinética del

tratamiento anti-TNF α . En un estudio reciente que incluyó 19 pacientes con CU tratados con IFX a dosis de 5mg/Kg en semanas 0, 2 y 6, un 36.8% (7/19) de los pacientes desarrollaron ATI y se detectaron tan pronto como tras 18 días desde la primera infusión. En semana 8 un 58% (11/19) de los pacientes presentaron respuesta endoscópica, definida como mejoría en al menos 1 punto en el subíndice endoscópico del índice de Mayo. De los 8 pacientes que no presentaron respuesta endoscópica la mayoría (6/8) habían desarrollado ATI (OR 30; $p < 0.01$) y el paciente con ATI que sí presentó respuesta endoscópica sin embargo sufrió una reacción infusional en la semana 22. En el análisis farmacocinético el aclaramiento del anti-TNF α fue 2.3 veces mayor en presencia de ATI ($p < 0.01$) y en la medida en que se incrementaron los niveles de los ATI se redujeron los niveles del anti-TNF α , que en semana 6 alcanzaron una mediana de 0 μ g/ml (RIC 0-2.7) en los pacientes con ATI comparado con unos niveles de 8 μ g/ml (RIC 5.6-11.8) para los pacientes sin ATI ($p < 0.01$). El área bajo la curva de los niveles plasmáticos del anti-TNF α es la forma más precisa de determinar la exposición al fármaco y el área durante estas 6 semanas fue de media 1361mg/L/día en ausencia de ATI, lo que es comparativamente superior respecto a 760mg/L/día para los pacientes con ATI ($p < 0.01$). En este estudio dentro de los factores diferentes al desarrollo de ATI y que redujeron de forma significativa el área bajo la curva de los niveles del fármaco se describieron una enfermedad más extensa y una PCR superior a 50mg/L. Una concentración de albúmina inferior a 35gr/L o una calprotectina mayor a 1800mg/g se asociaron a una menor área pero sin significación estadística. El estudio no tuvo la potencia estadística suficiente para establecer diferencias en la aparición de ATI en función de recibir tratamiento concomitante con inmunomoduladores, sin embargo el 50% de los pacientes tratados con IFX en monoterapia desarrollaron ATI

comparado con el 25% de los pacientes que sí lo recibían (153). Del estudio se concluye que el aclaramiento de IFX es más rápido en aquellos pacientes con una mayor carga inflamatoria y en presencia de ATI. La mayor carga inflamatoria a neutralizar se presenta al inicio del tratamiento cuando la enfermedad está activa y de ahí que en algunos pacientes las dosis de anti-TNF α en la inducción puedan ser insuficientes. Además, se ha relacionado la falta de neutralización de la totalidad del TNF α con el desarrollo de ATI, si bien no se ha determinado el mecanismo exacto.

b) Sistema retículo-endotelial

El aclaramiento de la circulación sistémica de los fármacos anti-TNF α no está completamente aclarado. Por su elevado peso molecular no son metabolizados por vía hepática ni renal. Parece ocurrir a través de un catabolismo proteolítico en el sistema retículo-endotelial después de endocitosis mediada por receptores de tipo Fc- γ (190) y es más eficiente cuando el anticuerpo está unido a su antígeno (191). Otro mecanismo potencial es a través de la unión de los anticuerpos circulantes a antígenos unidos a membrana, los cuales son internalizados y también degradados en los lisosomas (190,192). La homeostasis y aclaramiento de los anticuerpos monoclonales y de otras inmunoglobulinas de tipo IgG también puede estar influenciado por los receptores Fc neonatales (FcRn), presentes en las células endoteliales (p.ej. enterocitos y endotelio vascular) y en los monocitos circulantes. La unión del FcRn a los anticuerpos IgG y también a la albúmina, los protege de su degradación una vez son internalizadas desde el torrente sanguíneo mediante endosomas para su degradación por lisosomas, y los retorna a la circulación sanguínea, lo cual prolonga su vida media (193,194). Sin

embargo cuando los niveles de IgG son elevados este sistema se satura y en presencia de inflamación se incrementa el catabolismo en el sistema retículo-endotelial.

c) Albúmina

Concentraciones bajas de albúmina se asocian con un aumento del aclaramiento del fármaco anti-TNF α en relación probablemente al sistema FcRn. Estos niveles disminuidos de albúmina podrían traducir actividad grave o implicar la pérdida de proteínas y/o fármaco anti-TNF α a través del intestino. De hecho, se ha objetivado que los pacientes con CU grave ingresados tienen niveles indetectables de IFX no asociados a la formación de inmunocomplejos sino a unos niveles bajos de albúmina (<35g/l) con un aclaramiento acelerado del fármaco. Así se ha descrito que el porcentaje de pacientes con CU que responden a IFX es significativamente superior (70%) cuando la concentración de albúmina es superior a 35gr/l respecto a cuando los niveles son inferiores (38%; $p < 0.0021$) (195).

d) PCR

Dentro de los resultados del estudio TAXIT la PCR fue significativamente superior en aquellos pacientes con niveles de IFX inferiores al rango terapéutico y una PCR elevada se ha asociado a un incremento del aclaramiento del anti-TNF α (152,196). En los estudios ACT y otros estudios no controlados en pacientes con CU una PCR elevada se ha asociado a una peor eficacia de IFX (105, 197)

e) Gravedad del brote

Los pacientes con actividad más grave tendrían una mayor concentración de TNF α y por tanto precisarían una dosis mayor del fármaco anti-TNF α para controlar la enfermedad (165). Comparados con pacientes con CU grave los pacientes con

actividad moderada podrían tener unos porcentajes superiores de respuesta clínica (41% vs. 71%; $p < 0.004$), remisión clínica (17% vs. 41%; $p < 0.015$) y remisión endoscópica (4% vs. 26%; $p < 0.046$) con el tratamiento con IFX (137). La causa más probable de la reducción de IFX de la circulación parece ser la pérdida de proteínas a través de la mucosa intestinal (198), lo que se relaciona con la gravedad de la actividad de la enfermedad (199), y recientemente se ha descrito una menor ratio anti-TNF α /TNF α en las áreas de la mucosa colónica que se encuentran más gravemente inflamadas. Con la administración del anti-TNF α y tras su unión a TNF α se podrían generar gradientes de distribución del TNF α a nivel de diferentes compartimentos (200) lo que añade complejidad a los procesos previamente descritos.

f) Índice de masa corporal

Un IMC elevado podría asociarse a unos niveles basales mayores de TNF α , alterar la biodisponibilidad del anti-TNF α e incrementar el aclaramiento del fármaco. En una cohorte de pacientes con EII un 38% de los pacientes tratados con ADA requirieron la intensificación del tratamiento tras 5 meses desde el inicio del fármaco siendo el IMC el único factor predictivo en el análisis multivariado (201). De igual modo en el estudio ULTRA-1 en CU se asoció un peso superior a 82Kg con una peor respuesta a ADA (122). Ya se ha hecho previamente referencia a que durante el tratamiento de mantenimiento con GLM de pacientes con CU (estudio pivotal PURSUIT) los pacientes con más de 80Kg precisan dosis más altas de este anticuerpo, y así se aprobó en ficha técnica (127).

g) Sexo

Parece que los hombres tienen un mayor aclaramiento del anti-TNF α .

h) Tipo de EII

Los niveles de TNF α podrían ser superiores en pacientes con CU respecto a la EC por una mayor carga inflamatoria o una menor concentración de albúmina (140). Estos resultados se apoyan también en que dosis efectivas de ADA en el tratamiento de la EC podrían no ser igualmente efectivas en la CU.

i) Tratamiento farmacológico concomitante

- Corticoides

Se ha postulado que la eficacia del tratamiento anti-TNF α podría optimizarse con la combinación con corticoides durante la inducción o como premedicación para evitar la inmunogenicidad (189), sin embargo no existe una evidencia clara respecto a su beneficio real. En los estudios ACT la respuesta terapéutica a IFX fue similar en pacientes corticorresistentes o corticodependientes y no se indica si asociar tratamiento con corticoides mejora la eficacia en la inducción (105). En la EC, Farrell y cols. en 2003 describieron que la premedicación con hidrocortisona endovenosa se asoció con un menor porcentaje de desarrollo de ATI (189), sin embargo en el estudio de Baert y cols. pese al tratamiento profiláctico con hidrocortisona y prometazina en aquellos pacientes que habían presentado una reacción infusional la duración de la respuesta al fármaco con las siguientes administraciones fue menor (139).

-Inmunosupresores

En el estudio de Baert y cols. el tratamiento concomitante con inmunomoduladores en EC fue el único factor predictivo independiente de unos mayores niveles de anti-TNF α en semana 4 y aquellos pacientes que no recibían tratamiento concomitante con inmunomoduladores comparados con los que sí lo recibían tenían un incremento del

riesgo relativo de presentar unos niveles elevados de ATI ($\geq 8\text{mcg/ml}$) (139). En el estudio SONIC en EC el desarrollo de ATI se produjo en el 1% de los pacientes con tratamiento combinado comparado con el 15% para los pacientes en monoterapia (22). Desde otro enfoque, en el estudio IMID que incluía pacientes con EC en remisión durante 6 meses de tratamiento combinado, se aleatorizaba a suspender o continuar el tratamiento inmunomodulador. Tras 2 años de seguimiento si bien los porcentajes de pérdida de respuesta eran similares en ambos grupos, en el brazo de tratamiento combinado los pacientes presentaban unos niveles mayores de IFX y una menor PCR (141). En los estudios pivotaes ACT-1 y 2 en CU no se hace referencia a si el tratamiento combinado es superior, pero sí se indica que existe una menor producción de ATI, lo que podría implicar una mayor eficacia del tratamiento combinado. Tampoco se hace referencia a si esto ocurre de igual modo en pacientes con fracaso previo o naïve para inmunomoduladores (105). En el estudio SUCCESS en CU se incluyeron pacientes con actividad moderada-grave (índice de Mayo ≥ 6) que habían fracasado al tratamiento corticoideo y eran naïve para azatioprina (o la habían suspendido al menos 3 meses antes de la entrada en el estudio). Los pacientes fueron aleatorizados a 3 brazos terapéuticos: Azatioprina 2.5mg/Kg+placebo (n=76), IFX 5mg/kg+placebo (n=77) o IFX 5mg/Kg+Azatioprina 2.5mg/Kg (n=78). El seguimiento fue de 16 semanas. El objetivo primario del estudio, la remisión libre de esteroides a la semana 16, se obtuvo, respectivamente, para cada uno de los brazos terapéuticos en el 24%, 22% y 40%, con diferencias estadísticamente significativas para el tratamiento combinado comparado con la monoterapia tanto de azatioprina como de IFX. Para curación mucosa los porcentajes alcanzados fueron del 37%, 55% y 63%, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas en los brazos que incluían IFX respecto a la

monoterapia con azatioprina (202). En otro estudio retrospectivo que se analizó este aspecto se incluyeron 85 pacientes con CU, de los cuales el 54.1% había recibido tratamiento concomitante con inmunosupresores y el 45.9% monoterapia con IFX. El 90% de los pacientes en tratamiento combinado mantenían el tratamiento tras 1 año de seguimiento comparado con el 61% de los que realizaban monoterapia con IFX (Log-rank; $p=0.016$), siempre y cuando la dosis de azatioprina fuese superior a 2mg/Kg. El tratamiento combinado comparado con la monoterapia se asoció a unos niveles superiores de IFX (20.4mg/L vs. 10.5mg/L; $p=0.025$) cuando la dosis de azatioprina fue también mayor de 2mg/Kg y se asoció a una menor formación de ATI (4.5% vs. 33.3%, $p = 0.031$). Hay que remarcar que el grupo de terapia combinada había sido tratado previamente con inmunomoduladores de forma significativa en un mayor porcentaje (76.1%) comparado con los pacientes en monoterapia (38.5%) lo que podría sugerir que el tratamiento concomitante es también superior en los paciente con fracaso a inmunomoduladores (203). Más recientemente un estudio que incluyó a 126 pacientes con CU y seguimiento durante 12 meses mostró que el tratamiento concomitante con tiopurinas fue un factor predictivo independiente de respuesta clínica sostenida con IFX (HR 3.98; IC 95%, 1.73-9.14) (204). Por el contrario el tratamiento combinado con metotrexato no ha demostrado una mayor eficacia clínica en la EC si bien un elevado porcentaje de los pacientes del ensayo clínico que evaluó esta estrategia recibían corticoides, lo que no permite obtener conclusiones sólidas. En todo caso con el tratamiento combinado con metotrexato se obtuvieron unos niveles superiores de IFX y un menor porcentaje de ATI (205). La información acerca de si en la CU asociar tratamiento inmunomodulador a ADA ofrece beneficios es escasa y no permite establecer recomendaciones. Tampoco existe la suficiente evidencia para poder

afirmar de forma concluyente si el beneficio del tratamiento combinado es el mismo en pacientes naïve para tiopurinas o tras fracaso del mismo dado que los ensayos clínicos tanto en EC como en CU incluyen pacientes naïve; sin embargo los datos de algunos estudios en pacientes con fracaso del tratamiento tiopurínico sugieren que tanto con IFX como con ADA el tratamiento combinado es superior a la monoterapia con anti-TNF α (206, 207). Del mismo modo en los estudios de GLM en CU el tratamiento combinado con inmunomoduladores si bien no alcanzó una mayor eficacia sí se asoció a un menor desarrollo a anticuerpos contra el fármaco (1.1 vs. 3.8%) (127).

3.5. Intensificación del fármaco antiTNF α

En la EC se precisa intensificación del tratamiento anti-TNF α , tanto con IFX como con ADA, en un 23-46% (182, 208) de los pacientes tras 12 meses de tratamiento y la tasa anual de intensificación se ha descrito del 13% para IFX y del 24% para ADA (181, 209). La intensificación permite recuperar la respuesta clínica a corto plazo en un 60-90% de los pacientes (181) tanto en ensayos clínicos como en series de casos pero tras los siguientes 12 meses estos porcentajes caen a un 35-47% de respuestas (210, 211). La intensificación se requiere más precozmente y en un mayor porcentaje de pacientes en la CU. En la mayoría de estudios se realiza en torno a un 40-70%, lo que contrasta con los porcentajes de intensificación de IFX en los estudios de extensión de los ensayos clínicos ACT-1 y 2 en CU donde se precisa únicamente en un 7% de los pacientes (112). En un estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó 144 pacientes con CU, con una mediana de seguimiento de 38 meses (RIC 20-62), el tratamiento con IFX se intensificó en un 38% (53/144) tras una mediana de 9 meses (RIC 5-15) y con

una tasa mensual de intensificación del 2.3%. El tratamiento concomitante con tiopurinas fue predictor de una menor necesidad de intensificación (HR 0.034; IC 95%, 0.003-0.371; $p=0.006$). En aquellos pacientes intensificados la suspensión del tratamiento anti-TNF α por pérdida de respuesta fue superior a la de los pacientes que no precisaron intensificación (30.4% vs. 10.2%; $p=0.002$), también requirieron la reintroducción de esteroides en un mayor número de casos (35% vs. 18%; $p=0.018$) y se sometieron más frecuentemente a colectomía (22% vs. 6.4%; $p=0.011$). Se pudo desintensificar un 26% (14/53) de los pacientes manteniendo beneficio clínico en un 64% (9/14). Los pacientes desintensificados presentaron una menor pérdida de respuesta (0% vs. 38.6%; $p=0.024$) y, aunque sin significación estadística, una menor necesidad de colectomía (0% vs. 28.9%; $p=0.087$) respecto a los que debieron mantener la intensificación (212). No existe consenso sobre cuál es la estrategia más adecuada de intensificación pero en modelos farmacológicos parece que se logra una mayor área bajo la curva con la reducción del intervalo entre administraciones del fármaco comparado con el aumento de dosis (213). Por el contrario según un estudio en EC la estrategia de administrar 10mg/Kg de IFX cada 8 semanas podría ser superior a reducir el intervalo de administración a 5mg/Kg cada 4 semanas (211), lo que sería relevante si se pudiese confirmar en otros estudios desde el punto de vista de reducir la carga hospitalaria de pacientes. En CU en cambio no se ha podido demostrar diferencias entre ambas estrategias de intensificación (214). Con ADA en un subanálisis del estudio ULTRA-2 un 16.3% (20/123) de los respondedores a ADA en semana 8 precisaron intensificación. En semana 52 este subgrupo de pacientes intensificados en el ULTRA-2 alcanzaron la remisión, respuesta y curación mucosa en un 20%, 45% y 45%, respectivamente. No haber recibido previamente tratamiento con un fármaco

anti-TNF α fue predictivo de una menor necesidad de intensificación con ADA (OR 0.436, IC 95% 0.223–0.849; p=0.015) (215). En el estudio ULTRA-3 y tras 3 años de seguimiento se describe un 20.4% (120/588) de intensificaciones del tratamiento. No se identificaron predictores basales de pérdida de respuesta pero en cambio el incremento de la PCR y el descenso de la albúmina durante el seguimiento sí fueron variables asociadas de forma significativa a una pérdida de respuesta (125). Asimismo el porcentaje de efectos adversos en los pacientes con o sin intensificación de la terapia anti-TNF α tanto con IFX como con ADA parece ser similar (212, 215).

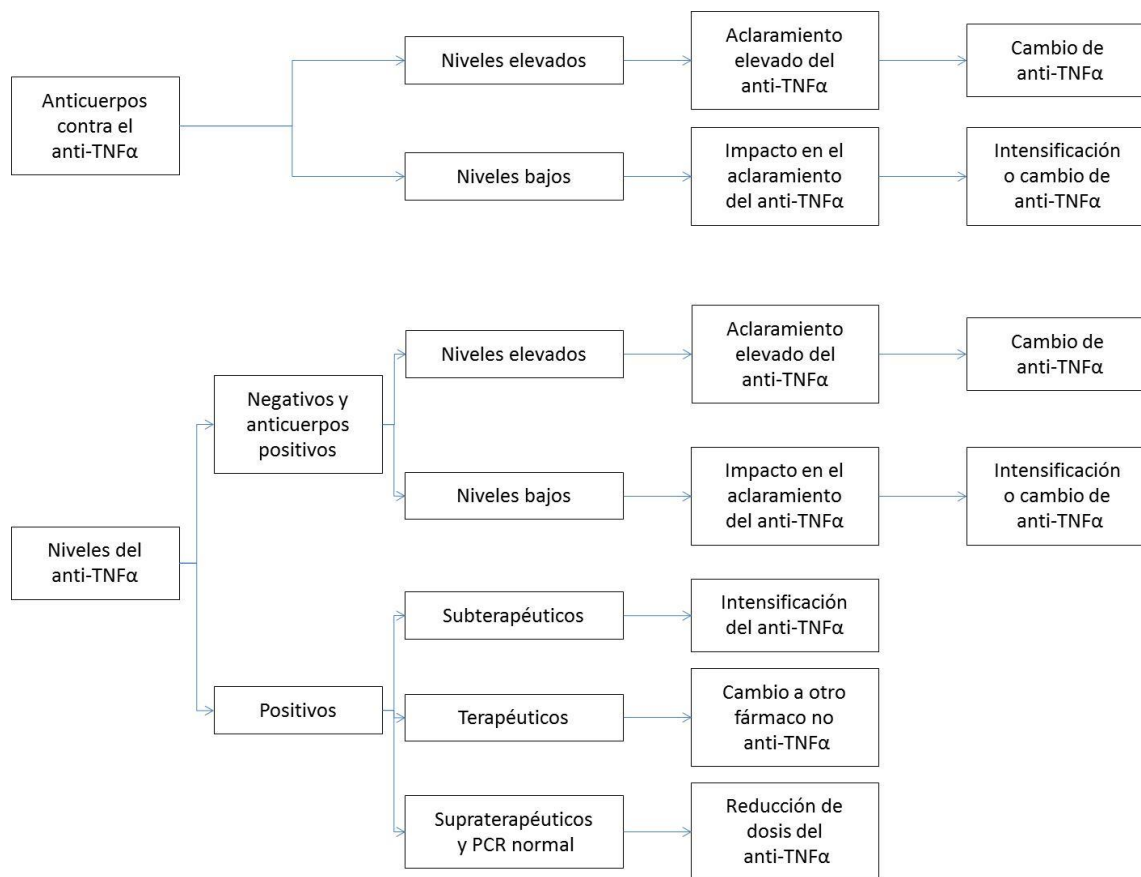
3.6. Algoritmo de ajuste del tratamiento anti-TNF α .

En base a la información disponible sobre la eficacia del tratamiento anti-TNF α en relación a los niveles plasmáticos del fármaco y la influencia de los autoanticuerpos en su farmacocinética se han propuesto diversos algoritmos de manejo cuando se produce pérdida de respuesta y que se pueden resumir a modo de ejemplo en la tabla y gráfico siguientes:

Tabla 9. Algoritmo de manejo propuesto por Colombel J y cols. en 2011 (216)

		Anticuerpos anti-TNF α	
		Bajos/indetectables	Elevados/detectables
Concentración del fármaco anti-TNF α	Baja/subterapéutica	Intensificar el fármaco anti-TNF α	Cambio a otro fármaco anti-TNF α
	Elevada/terapéutica	Cambio a un fármaco con un mecanismo de acción diferente	Situación posible, no queda claro como manejarla

Gráfico 1. Algoritmo propuesto por Ordás I y cols. en 2012 (196).



3.7. Retirada del tratamiento anti-TNFα

Una de las cuestiones que suscitan más interés en el manejo del tratamiento de los fármacos anti-TNFα es si es posible su retirada, cuál es el momento idóneo y en qué tipo de pacientes se puede realizar (217). En un estudio italiano de 2010 se describe que un 39% de los pacientes con EC tratados con IFX pudieron retirar el tratamiento y mantener la remisión durante una mediana de 13 meses bajo tratamiento inmunomodulador (218). En otra serie también reciente incluso se describe que un 35% de los pacientes con EC pudieron mantenerse en remisión hasta 10 años después de la suspensión del tratamiento (219). El estudio pivotal STORI incluyó 115 pacientes

con EC en remisión clínica libre de esteroides bajo tratamiento combinado con anti-TNF α e inmunomoduladores durante al menos 6 meses. Tras la suspensión del tratamiento anti-TNF α un 50% de los pacientes presentó recurrencia de la enfermedad en los siguientes 24 meses de seguimiento. Lo más relevante de este estudio es que permitió identificar a un subgrupo de pacientes con un bajo riesgo de recidiva, que fue de tan solo el 10%, y que correspondía a aquellos que presentaban curación mucosa, ausencia de marcadores inflamatorios y bajos niveles plasmáticos del anti-TNF α (220). Otros factores que se han descrito asociados a la recurrencia de la enfermedad tras la suspensión del anti-TNF α son el fracaso previo de inmunomoduladores, el uso previo reciente de esteroides, el uso previo de biológicos, la intensificación de IFX durante el primer año del tratamiento anti-TNF α , unos niveles de IFX ≥ 2 mcg/ml, actividad endoscópica, marcadores serológicos (la cifra de hemoglobina, el recuento de leucocitos y la PCR) y marcadores fecales (calprotectina ≥ 300 mcg/g), factores genéticos relacionados con el fenotipo fistulizante, un patrón complicado con fistulas internas y/o estenosis y una enfermedad perianal compleja (220). Parece también que la retirada del anti-TNF α se logra más eficazmente cuanto menor tiempo de evolución entre el comienzo de la enfermedad y el inicio del anti-TNF α , probablemente en relación a un menor desarrollo de daño intestinal (221, 222). Otros estudios que evalúan la retirada de anti-TNF α no son comparables por su diseño, tipo de EII, localización y patrón de la enfermedad, tipo de fármaco utilizado (IFX o ADA), tiempo de remisión antes de la suspensión del anti-TNF α , seguimiento posterior tras la retirada, definición de recidiva, etc (219, 221-228). Se estima que la tasa anual de recurrencia de la EC tras la suspensión del fármaco anti-TNF α según un metanálisis que incluyó 624 pacientes es del 39% (IC 95%, 35–44) (229). En CU la información

disponible es escasa pero se describe que tras la retirada del tratamiento anti-TNF α se produce la recurrencia de la enfermedad en el 42% y 47% de los pacientes tras 1 y 2 años de seguimiento respectivamente, sin identificar predictores de la recurrencia, y la tasa anual de recurrencia según metaanálisis para un total de 122 pacientes se estima en un 35% (IC 95%, 26–43) (229). El momento cuando se debe llevar a cabo la retirada del anti-TNF α no está bien definido y se ha propuesto una remisión clínica de al menos 1 año (164), mientras que otros autores recomiendan prologar este período a 2 años si existe remisión clínica y endoscópica pero mayor si sólo se puede documentar remisión clínica (230). En estos pacientes en los que opta por retirar el anti-TNF α , una posible estrategia es un tratamiento periódico en base a determinaciones de PCR y calprotectina que indiquen actividad inflamatoria subyacente y la necesidad de reiniciar el anti-TNF α , a diferencia del episódico, es decir, sólo cuando hay recurrencia clínica (131).

3.8. Reintroducción del tratamiento anti-TNF α

Uno de los principales argumentos para suspender el tratamiento anti-TNF α en pacientes seleccionados es la elevada eficacia del fármaco tras la reintroducción del mismo independientemente del tiempo libre sin fármaco (231) y que se sitúa en torno al 88% (IC 95%, 78–95%) en la EC y en torno al 76% (IC 95%, 56–92%) en la CU (229). Sin embargo en aquellos pacientes que se ha suspendido el tratamiento anti-TNF α la reintroducción del mismo se ha asociado a un mayor riesgo de inmunogenicidad, reacciones infusionales y pérdida de respuesta (232, 233). En este subgrupo de pacientes podría ser de utilidad la determinación de ATI (156). En cambio en un subanálisis del estudio ACCENT aquellos pacientes sin tratamiento anti-TNF α durante

14 semanas presentaban la misma eficacia y reacciones infusionales independientemente de los niveles de ATI y por otro lado los niveles de ATI disminuyen por debajo del umbral de detección tras 12 meses de la suspensión de IFX (131). Este período podría ser más prolongado para ADA, probablemente en relación a la vía de administración subcutánea y su diferente biodisponibilidad. Los pacientes incluidos en el estudio STORI y que presentaron recurrencia de la enfermedad fueron retratados según su esquema de mantenimiento previo y esto se llevó a cabo tras una mediana de 6.6 meses sin tratamiento (RIC 4-10.8). De un total de 52 pacientes se pudo evaluar adecuadamente la eficacia del fármaco en 43 pacientes, de los cuales un 88% (38/43) alcanzaron la remisión y un 98% (42/43) la respuesta, antes de la tercera dosis de la reinfusión. La tolerancia al retratamiento fue buena y no se presentaron en ningún caso reacciones infusionales precoces ni tardías. El mantenimiento del tratamiento inmunomodulador durante el periodo libre del anti-TNF α y el co-tratamiento con hidrocortisona durante la infusión son factores a tener en cuenta al interpretar la elevada eficacia y seguridad del retratamiento (220).

3.9. Eficacia del tratamiento de rescate con un segundo anti-TNF α .

Tras la pérdida de respuesta a un primer fármaco anti-TNF α en la CU se debe valorar realizar una colectomía. En función de la situación clínica del paciente otras de las opciones disponibles son el cambio a un segundo fármaco anti-TNF α o bien, aunque con menor experiencia, el inicio de un tratamiento biológico con otra diana terapéutica (234). La eficacia de un segundo fármaco anti-TNF α como tratamiento de rescate se ha demostrado inferior a la obtenida en pacientes naïve a biológicos tanto en ensayos clínicos (ULTRA-2) (123) como en estudios observacionales (118, 119, 120,

235, 236). Oussalah y cols. en un estudio que incluyó 13 pacientes previamente tratados con IFX presentó que la probabilidad de mantener ADA como segundo fármaco anti-TNF α fue del 92.3%, 84.6%, 60.6% y 32.5% tras 1, 3, 6 y 23 meses respectivamente. Seis de los 13 pacientes (46.2%) se sometieron a colectomía durante el estudio (235). En otro estudio que incluyó a 30 pacientes que habían perdido la respuesta a IFX se observó que en semana 12 el 60% de los pacientes tratados con ADA presentaron respuesta clínica y el 26.7% alcanzaron la remisión clínica (120). Recientemente en un estudio se incluyó a 73 pacientes, de los cuales el 15% (11/73) eran no respondedores primarios a IFX, el 57.5% (42/73) habían perdido respuesta a IFX y el 24.6% (18/73) habían presentado reacciones infusionales; la respuesta a ADA en semana 12 y 52 fue del 75% y 52% respectivamente. Un 30.1% (22/73) de los pacientes precisaron intensificación durante el seguimiento. La respuesta previa a IFX y los niveles de ADA fueron predictores de respuesta para las semanas 12 y 54 (236).

4. ESTUDIOS DE LA TESIS DOCTORAL

4.1. Hipótesis que justifican el desarrollo de la tesis doctoral

-La RM ha experimentado una importante mejora en la calidad de sus imágenes, no afronta los inconvenientes previamente descritos de la endoscopia en la evaluación de la EII (exploraciones incompletas, aceptación por parte del paciente) y permite detectar la presencia de complicaciones penetrantes; por ello es plausible plantear la RM como alternativa a la endoscopia o incluso como exploración de elección en la EC.

-El tratamiento anti-TNF α ha demostrado su eficacia en la CU tanto en ensayos clínicos como en práctica clínica. Identificar factores predictores de respuesta permitiría seleccionar a los mejores candidatos a estos tratamientos.

4.2. Objetivos de la tesis doctoral

A continuación se enumeran los objetivos de los 3 estudios de los que consta esta tesis doctoral.

PRIMER ESTUDIO

Comparison of Diagnostic Accuracy and Impact of Magnetic Resonance Imaging and Colonoscopy for the Management of Crohn's Disease.

El objetivo del presente estudio fue comparar 2 estrategias de evaluación de pacientes con diagnóstico establecido de EC usando la colonoscopia o la RM como exploraciones de primera o segunda línea en secuencia alternante, y determinar:

- 1.- Si la información proporcionada por la RM es más completa y precisa que la proporcionada por la colonoscopia en la evaluación de la EC.
- 2.- Dada la elevada frecuencia de complicaciones penetrantes en la EC y la capacidad de la RM para su detección, evaluar si la información proporcionada por la RM, comparada con la colonoscopia, puede modificar de forma significativa el manejo de la EC.
- 3.- Como objetivo secundario y considerando como estándar de referencia a la combinación de la información proporcionada por la colonoscopia y la RM, evaluar la precisión de la clínica para el diagnóstico de actividad inflamatoria y complicaciones asociadas a la EC.

SEGUNDO ESTUDIO

Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Infliximab for Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response—An Observational Study.

- 1.- Mostrar la experiencia en práctica clínica con el tratamiento con IFX en la CU en un centro de tercer nivel, lo que permite aportar nuevos datos sobre la eficacia del fármaco usado en la práctica.

2.- Identificar factores predictores de respuesta clínica y colectomía en base a datos demográficos, características de la enfermedad, medicación concomitante y respuesta previa a fármacos.

3.- Partiendo de la base que el fármaco es eficaz a corto y medio plazo, evaluar si esta eficacia se mantiene durante el seguimiento a muy largo plazo.

4.- Evaluar el perfil de seguridad del fármaco en práctica clínica.

TERCER ESTUDIO

Observational study on the efficacy of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis and predictors of outcome.

1.- Determinar la eficacia de ADA en práctica clínica para la inducción, mantenimiento de la remisión a largo plazo y requerimiento de colectomía, previo a su aprobación comercial como tratamiento de la CU.

2.- Identificar factores predictores de respuesta clínica y colectomía en base a datos demográficos, características de la enfermedad, medicación concomitante y respuesta previa a fármacos.

3.- Evaluar el perfil de seguridad del fármaco en práctica clínica.

5. DISCUSIÓN

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dado que no existe una buena correlación entre los síntomas clínicos, los biomarcadores y la presencia de enfermedad activa, la endoscopia y las pruebas de imagen aportan información objetiva esencial para el diagnóstico y seguimiento de la EII. La endoscopia se continúa considerando como el estándar de referencia para la evaluación de la enfermedad y para la detección de estenosis. Sin embargo es una exploración invasiva no exenta de complicaciones que en un elevado porcentaje de casos no permite una exploración completa por la presencia de lesiones graves, estenosis o dificultad técnica, y que además no tiene la capacidad de evaluar la presencia de complicaciones penetrantes, como fístulas y abscesos, muy frecuentes en la EC. Las pruebas de imagen *cross-sectional*, como la TC y la RM, logran explorar la mayoría de segmentos intestinales, proporcionan una valiosa información sobre la presencia de complicaciones transmurales y definen de forma precisa la extensión y características funcionales de las estenosis; es por ello que se consideran exploraciones complementarias a la colonoscopia dentro del algoritmo de manejo de la EC. Ambas pruebas tienen similar precisión diagnóstica pero la RM a diferencia de la TC no expone al paciente a radiación ionizante lo que la hace especialmente adecuada en la evaluación de la enfermedad. Teniendo en cuenta que las publicaciones recientes son concordantes en mostrar la elevada precisión de la RM para la evaluación en la EC de la presencia y gravedad de la actividad inflamatoria tanto a nivel del intestino delgado como en el colon (61, 62, 64), su capacidad de proporcionar una mejor caracterización de las estenosis, y su probada superioridad en comparación con la

colonoscopia para la detección de lesiones penetrantes (27), nos preguntamos en el primer estudio de esta tesis si la RM puede ser una alternativa preferible a la colonoscopia en la evaluación de la EC.

El sentido final de incorporar una exploración en el algoritmo de manejo de la enfermedad reside en su capacidad para modificar nuestra actitud terapéutica. Hasta la fecha los estudios que abordan este aspecto han analizado el cambio terapéutico que se produce tras la valoración del intestino delgado mediante la RM en pacientes previamente estudiados con colonoscopia y por lo tanto no se realiza una comparativa directa entre ambas exploraciones (85). En el presente estudio se determinó como para cuatro médicos expertos en el manejo de la EII la información proporcionada por la ileocolonoscopia y la RM influyó en el diagnóstico de actividad inflamatoria y en el diagnóstico de la presencia de complicaciones. También se determinó cuál fue el impacto de esta información en el manejo de estos pacientes.

Se confirma la baja precisión de la evaluación clínica y los biomarcadores para el diagnóstico de actividad inflamatoria y para el diagnóstico de las complicaciones asociadas a la EC, lo que refuerza la necesidad de medidas objetivas para establecer la presencia de enfermedad activa.

Nuestros resultados muestran que el cambio en la percepción de la actividad inflamatoria por parte del clínico según una escala de probabilidad (de muy improbable a muy probable) calculada tras la adición de la información de la ileocolonoscopia o la RM a la información de la evaluación exclusivamente por la clínica fue similar, y que por lo tanto se podía establecer un diagnóstico de certeza sobre la presencia o ausencia de actividad inflamatoria en una proporción elevada y similar de pacientes con una u otra técnica.

Los casos con actividad leve son de difícil detección por RM y en ese escenario es donde la colonoscopia demostró una mayor capacidad diagnóstica como ya se ha puesto de manifiesto en otros estudios (61). Sin embargo, para la presencia o ausencia de complicaciones la RM permitió establecer, como era de esperar, un diagnóstico firme en una proporción de casos significativamente mayor que con la ileocolonoscopia, lo que dio lugar a un mayor impacto en las decisiones de manejo, y en particular para indicar el inicio de terapia anti-TNF α o cirugía. Para la indicación de estos tratamientos asegurar la presencia de estas complicaciones y la anatomía exacta de las mismas (por ejemplo la longitud y ubicación de una estenosis) son críticos en la toma de decisiones. Este aspecto también explica por qué en una proporción considerable de casos que habían sido evaluados en base a los datos clínicos junto a los hallazgos endoscópicos, añadiendo la información de la RM se produjo una mayor proporción de cambios en el manejo, mientras que la adición de la información de la endoscopia a los casos que ya habían sido evaluados según los datos clínicos y de RM produjo un menor número de cambios, en su mayoría relacionados con la presencia de la enfermedad leve. Curiosamente estos resultados también indican que las decisiones de manejo no dependen únicamente de la gravedad de la inflamación sino también de la presencia de daño intestinal establecido, como son las estenosis o las fístulas. La presencia de estas complicaciones predice la necesidad de cirugía (35) y sugiere que una medida cuantitativa de daño como la proporcionada por el índice de Lemann puede ser de utilidad en la práctica clínica (237).

El presente estudio tiene sus limitaciones. La principal es que se trata de un estudio de un solo centro, realizado por un grupo de investigadores con una larga experiencia en el uso de la RM para el manejo de la EII y que además confía en la interpretación de la

RM por dos radiólogos expertos. Otro aspecto a destacar es que para evaluar la presencia de lesiones en el colon se utilizó contraste luminal (enema de agua), que no es una práctica habitual en todos los centros. La utilización de este contraste para obtener una adecuada distensión colónica incrementa la precisión de la RM para el diagnóstico de actividad inflamatoria pero en todo caso no afecta al diagnóstico de las complicaciones penetrantes, que fue la información que fundamentalmente dio lugar al manejo diferencial tras la RM comparado con la colonoscopia. Otra limitación del estudio podría ser la relativa baja tasa de intubación ileal con la ileocolonoscopia pero se debe tener en cuenta que todos los pacientes tenían enfermedad activa, en algunos casos con actividad grave, y que una proporción relativamente alta de los pacientes tenían estenosis. Finalmente la inclusión de pacientes fue menos restrictiva que en los ensayos clínicos y esto puede haber dado lugar a la inclusión de una población con una enfermedad más grave. Por todo ello nuestros resultados pueden ser generalizables especialmente a la población de pacientes con EC de un hospital terciario de referencia, donde la evaluación mediante RM se realiza e interpreta en condiciones óptimas y se manejan con mayor frecuencia pacientes graves.

En general nuestras observaciones sugieren que en pacientes con EC moderada o grave la RM se podría considerar una técnica de diagnóstico de primera elección, especialmente en centros con radiólogos experimentados, lo que permite la evaluación de la actividad inflamatoria y la presencia de complicaciones, mientras que ileocolonoscopia sería preferible para los pacientes con enfermedad leve. Un valor de PCR alto y la sospecha de complicaciones también sugerirían un mayor beneficio del uso de la RM como examen de elección, mientras que los casos evaluados inicialmente

mediante ileocolonoscopia en los que la exploración es incompleta también se debería completar la evaluación de la enfermedad mediante RM.

TRATAMIENTO ANTI-TNF α EN LA COLITIS ULCEROSA

Los ensayos clínicos aportan por su diseño la información más robusta sobre la eficacia del tratamiento anti-TNF α en la EII, sin embargo a diferencia de los estudios de práctica clínica incluyen a un subgrupo muy seleccionado de pacientes y no se permite el ajuste de dosis o la adición de tratamientos concomitantes, lo que en muchos casos es fundamental para incrementar la eficacia terapéutica y ofrecer el máximo beneficio clínico al paciente. Para los clínicos que tratan pacientes con EII la información que proporcionan los estudios de práctica clínica, más próxima a la realidad de manejo, puede ser por lo tanto muy valiosa, especialmente en aquellos pacientes que por la necesidad de tratamiento anti-TNF α asocian un peor pronóstico. Determinar factores predictores de buena respuesta a estos fármacos evita prolongar un tratamiento ineficaz, minimiza el riesgo de aparición de efectos secundarios y permite reducir gastos.

En el segundo estudio de esta tesis, de carácter observacional en práctica clínica, se aborda la eficacia de IFX a corto y largo plazo como tratamiento de la CU y se identifican variables predictoras de respuesta terapéutica que son de fácil determinación. Nuestros resultados comparados con los de los estudios ACT (105) muestran una mayor proporción de pacientes que obtienen respuesta y remisión con IFX, pero que sí son similares a los de estudios observacionales realizados en centros de referencia (113). Algunos de los motivos por los que ésta eficacia es superior

respecto a la de los ensayos clínicos son diversos e incluyen la intensificación de la dosis del fármaco tras pérdida de respuesta y el uso concomitante de fármacos inmunomoduladores, que en este estudio fue el doble al de los estudios ACT (105). Otro de los posibles factores que pudieron influir para sobreestimar la eficacia de IFX fue la falta en la mayoría de nuestros pacientes de una medida objetiva de respuesta, como son la endoscopia o en su defecto la determinación de calprotectina como biomarcador de inflamación. Se ha descrito, sin embargo, una adecuada correlación entre el índice de Mayo completo y el índice de Mayo parcial, sin estudio endoscópico (238), y la curación mucosa si bien tiene implicaciones pronósticas parece ser una consecuencia que presentan los pacientes respondedores. Actualmente no existen recomendaciones en las guías internacionales respecto a modificar la actitud terapéutica en pacientes en remisión pero con persistencia de actividad endoscópica ni tampoco existen estudios publicados enfocados a tratar este aspecto.

En nuestro estudio y como se ha sugerido en otras publicaciones (201-203, 205), el haber recibido previamente durante un mayor tiempo tratamiento inmunomodulador y el tratamiento concomitante con inmunomoduladores fueron factores que se asociaron a una mayor probabilidad de remisión clínica en semana 8, mientras que el uso concomitante de inmunomoduladores incrementa la eficacia de IFX a largo plazo, incluso tras fracaso previo a tiopurinas. Por otro lado se confirma que unos niveles bajos de albúmina al inicio del tratamiento son predictores de una peor respuesta a la inducción (198). La colectomía es indudablemente el aspecto más relevante para definir la eficacia de un fármaco en el manejo de la CU y la eficacia de IFX en la prevención de la colectomía ya se demostró en los estudios ACT (105) y en pacientes con CU corticorresistente (110, 111). En el actual estudio se observó una proporción

mayor de pacientes que requirieron colectomía durante el primer año comparados con los estudios ACT (105) pero una proporción similar a la de estudios observacionales (113). El aspecto más relevante es que se identificaron factores predictores de colectomía. Nuevamente la combinación con inmunomoduladores, incluso tras el fracaso previo a los mismos, redujo el riesgo de cirugía, mientras que el tratamiento previo con ciclosporina y la falta de respuesta a IFX en semana 8 incrementaron el riesgo de colectomía. Estos factores así como la gravedad de la enfermedad (235, 237, 238), un menor tiempo de evolución de la enfermedad hasta la necesidad de tratamiento anti-TNF α (105) y el tratamiento previo con corticoides endovenosos (238) también han sido descritos como factores predictores de colectomía.

Para el subgrupo de pacientes previamente tratados con ciclosporina, nuestros resultados son equiparables a los publicados en el estudio de Chaparro y cols. en el que se describió que el tratamiento concomitante con inmunomoduladores fue el único factor predictivo independiente de respuesta a IFX en una cohorte de pacientes con CU resistente a esteroides y ciclosporina (239). Uno de los aspectos más relevantes de nuestro estudio es el tiempo de seguimiento muy prolongado, que pone de manifiesto que 2/3 de los pacientes tratados con IFX pierden la respuesta a largo plazo y que se evitó la colectomía en 3/4 partes de los pacientes respondedores, pero 1/4 de estos pacientes la evitaron tras el rescate con un segundo anti-TNF α . Pese a todo globalmente 2/5 partes de los pacientes tratados con IFX se sometieron a colectomía, incluso tras intensificación o cambio de anti-TNF α , lo que plantea la idoneidad de estas estrategias y refuerza la necesidad de desarrollar terapias con un mecanismo de acción diferente. Las limitaciones del estudio incluyen como previamente se ha comentado, la falta de datos objetivos de medición de eficacia del fármaco, como la endoscopia o

en su defecto biomarcadores, al igual que la falta de niveles plasmáticos de IFX para el ajuste de dosis. Dicha determinación no estaba disponible cuando se realizó el estudio. En CU en todo caso no existe consenso en cuanto a los niveles terapéuticos óptimos de IFX y cuál debe ser su técnica de medición, que por otro lado no está disponible en muchos centros. El papel de los niveles de IFX en el manejo de la CU no está claramente establecido y si bien es indudable su utilidad en pacientes con fracaso terapéutico, no existen recomendaciones sobre su uso en práctica clínica.

En resumen, en este estudio sobre la eficacia de IFX en la CU no solo se refuerza las ventajas del tratamiento combinado con inmunomoduladores, incluso tras fracaso previo, sino que también se identifica a un subgrupo de pacientes con un mayor riesgo de cirugía, que se beneficiarían de un seguimiento más estrecho.

La adición de ADA al escaso arsenal terapéutico disponible en CU amplía las alternativas de tratamiento anti-TNF α a un fármaco de administración subcutánea, lo que puede ser especialmente ventajoso en pacientes con dificultades de acceso venoso. El tercer estudio de esta tesis, de carácter observacional, muestra que ADA induce y mantiene la respuesta y la remisión clínica en pacientes con CU activa en una población que en la mayoría de casos había perdido previamente la respuesta a IFX; se identifica que obtener la remisión con el tratamiento previo con IFX es un factor predictivo de respuesta a ADA y que la respuesta a ADA en la inducción reduce significativamente los requerimientos de colectomía. Los porcentajes de respuesta y remisión observados en el actual estudio son superiores a los previamente descritos en otros estudios observacionales cuya evaluación de eficacia, al igual que en ensayos clínicos, es temprana, pero consistentes con los de otro estudio que evaluó la eficacia

en semana 12 (120). Por ello si la situación clínica del paciente es aceptable se debería permitir el tratamiento con ADA al menos durante un periodo de 12 semanas dado que es hasta ese momento cuando el tratamiento puede ofrecer beneficio terapéutico. Sin embargo, en aquellos pacientes que no obtienen la respuesta dentro de este periodo se debería plantear la colectomía o el cambio a un fármaco con una diferente diana terapéutica antes de que su condición clínica empeore. El incremento de los porcentajes de remisión y respuesta observados en el actual estudio en comparación con los obtenidos en ensayos clínicos podrían tener además otras explicaciones, la más relevante y como ocurrió en el segundo estudio de la tesis es probablemente que la evaluación de la respuesta al fármaco se llevó a cabo sin endoscopia, utilizando el índice de Mayo parcial. Otro factor relevante podría ser que tras la inducción aquellos pacientes que perdieron respuesta a ADA fueron intensificados a dosis de 40mg/semanal y se consideraron como respondedores si esta medida fue eficaz como para cumplir criterios de respuesta o remisión. Adicionalmente, al no estar tratados los pacientes en el contexto de un ensayo clínico hay que considerar el efecto placebo dentro de las variables subjetivas que podrían incrementar la eficacia en la evaluación de la respuesta. Finalmente, las medicaciones concomitantes, incluidos los corticoides, fueron ajustadas para obtener el máximo beneficio clínico. Nuestro estudio proporciona información clínica relevante para seleccionar a los mejores candidatos a ADA en el grupo de pacientes previamente tratados con IFX. Los pacientes que con IFX previamente alcanzaron la remisión, comparado con los que obtuvieron respuesta sin remisión o con aquellos que no respondieron, tienen una mayor probabilidad de respuesta a ADA cuando este se utiliza como segundo anti-TNF α . Frecuentemente fue preciso intensificar ADA en nuestros pacientes, sin

embargo, la mayoría de ellos respondieron y evitaron la colectomía. En el presente estudio la colectomía se evitó globalmente en 3/4 partes de los pacientes y no de forma inesperada la respuesta a la inducción con ADA predijo una evolución favorable, evitando la colectomía a largo plazo. No se puede asegurar si más allá de 1 año de seguimiento la eficacia del fármaco en este estudio se mantiene, sin embargo en los pacientes del segundo estudio de la tesis que realizaron cambio a ADA tras pérdida de respuesta a IFX, en los que sí se dispone de seguimiento más prolongado, fue precisa la colectomía en casi un 50% de los casos. En los estudios de extensión de los ensayos clínicos de ADA en CU (ULTRA-3) aproximadamente un 60% de los pacientes se mantenían con ADA tras 156 semanas de seguimiento si bien se incluían pacientes tanto naïve como previamente expuestos a IFX (125). Ya se han remarcado algunas de las limitaciones del estudio y por ello las recomendaciones de seleccionar los candidatos ADA como segundo anti-TNF α en base a la respuesta previa a IFX y considerar la cirugía en ausencia de respuesta a ADA en la semana 12 deben hacerse con cautela siendo necesarias series independientes de pacientes antes de generalizar estas recomendaciones.

6. CONCLUSIONES DE LA TESIS

1º) La evaluación clínica tiene una baja precisión para el diagnóstico de actividad inflamatoria y para la detección de complicaciones en la enfermedad de Crohn.

2º) Son precisas mediciones objetivas de actividad de la enfermedad en la evaluación de la enfermedad de Crohn.

3º) Los estudios endoscópicos y las pruebas de imagen son exploraciones complementarias en la evaluación de la enfermedad de Crohn.

4º) La mejora en la calidad de imagen de la RM y su capacidad tanto de explorar la mayoría de segmentos intestinales como de evaluar la presencia de complicaciones penetrantes y determinar las características funcionales de las estenosis sugieren que debería ser la exploración de elección en pacientes con enfermedad de Crohn grave o complicada cuando el diagnóstico ya está establecido.

5º) En la enfermedad de Crohn con sospecha de actividad leve la exploración de elección debe ser la colonoscopia pero se debe valorar siempre la necesidad de completar la evaluación mediante RM dada la elevada frecuencia de complicaciones.

6º) En la era de los biológicos el daño intestinal (estenosis, fístulas) determinado por RM ha demostrado ser predictor de la necesidad de cirugía.

7º) Los fármacos anti-TNF α han demostrado su eficacia a corto y medio plazo como tratamiento de la colitis ulcerosa.

8º) Se puede definir un subgrupo de pacientes con factores de mal pronóstico en los que el tratamiento anti-TNF α en la CU es ineficaz a corto plazo, o tienen una elevada probabilidad de pérdida de respuesta, y en los que habría que considerar utilizar fármacos con otra diana terapéutica o la cirugía.

9º) En la colitis ulcerosa el tratamiento biológico combinado con tiopurinas parece ser superior a la monoterapia con biológicos incluso tras fracaso previo a tiopurinas y se debería considerar su asociación sobretodo en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico.

10º) En la colitis ulcerosa tras la pérdida de respuesta a un primer tratamiento anti-TNF α la eficacia de un segundo fármaco anti-TNF α está influenciada por la respuesta primaria a este primer anti-TNF α .

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):46-54.
2. Ordas I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012 Nov 3;380(9853):1606-19.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A.
4. Goldstein N, Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol*. 2006 Sep;126(3):365-76.
5. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2009;44(4):431-40.
6. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Nielsen OH, Binder V. Changes in extent of ulcerative colitis: a study on the course and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1996 Mar; 31(3): 260–6.
7. E. Safroneeva, S. Vavricka, N. Fournier, F. Seibold, C. Mottet, A. Nydegger, et al. on behalf of the Swiss IBD Cohort Study Group. Systematic analysis of factors associated

with progression and regression of ulcerative colitis in 918 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Sep;42(5):540–8.

8. Etchevers MJ, Aceituno M, García-Bosch O, Ordás I, Sans M, Ricart E, et al. Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Sept;15(9):1320–5.

9. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al; Ibsen Study Group. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol.* 2006 Sep;41(9):1037-43.

10. Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflammatory Bowel Dis.* 2007 Apr;13(4):481-9.

11. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflammatory Bowel Dis.* 2004 May;10(3):207-14.

12. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al; for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239-54.

13. Carter D, Eliakim R. Current role of endoscopy in inflammatory bowel disease diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Jul;30(4):370-7.
14. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Parc R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002 Jul;8(4):244-50.
15. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008 Oct;135(4): 1114-22.
16. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L, Picornell Y, Nebel J, Wrobel I, et al. Increased immune reactivity predicts aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 Oct;6(10): 1105-11.
17. Singh B, McC Mortensen NJ, Jewell DP, George B. Perianal Crohn's disease. *Br J Surg*. 2004 Jul;91(7):801-14.
18. Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's diseases in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122 (4).875-80.
19. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. on behalf of the European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):827-51.

20. Falvey JD, Hoskin T, Meijer B, Ashcroft A, Walmsley R, Day AS, et al. Disease activity assessment in IBD: clinical indices and biomarkers fail to predict endoscopic remission. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Apr;21(4):824-31.
21. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1812-8.
22. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010 Apr 15;362(15):1383-95.
23. Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Jan 28;9:21-9.
24. Sipponen T, Karkkainen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 15;28(10):1221-9.
25. Booya F, Akram S, Fletcher JG, Huprich JE, Johnson CD, Fidler JL, et al. CT enterography and fistulizing Crohn's disease: clinical benefit and radiographic findings. *Abdom Imaging*. 2009 Jul;34(4):467-75.
26. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7-27.

27. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):556-85.
28. Annese V, Dapernob M, Rutter MD, Amiote A, Bossuyt P, East J, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Dec; 7(12):982-1018.
29. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995 Sep;42(3):232-7.
30. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999 Nov;94(11):3258-62.
31. Pera A, Bellando P, Caldera D, Ponti V, Astegiano M, Barletti C, et al. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. Diagnostic accuracy and proposal of an endoscopic score. *Gastroenterology*. 1987 Jan;92(1):181-5.
32. Annunziata ML, Caviglia R, Papparella LG, Cicala M. Upper gastrointestinal involvement of Crohn's disease: a prospective study on the role of upper endoscopy in the diagnostic work-up. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1618–23.
33. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, Abreu MT, Altman DG, Colombel JF, et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013 Nov;145(5):987-95.

34. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2002 Apr;97(4):947-953.
35. Jauregui-Amezaga A, Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, Ramírez-Morros A, Gallego M, et al. Value of endoscopy and MRI for predicting intestinal surgery in patients with Crohn's disease in the era of biologics. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1397-402.
36. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990 Oct;99(4): 956-963.
37. Samuel S, Bruining DH, Loftus EV Jr, Becker B, Fletcher JG, Mandrekar JN, et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Nov;10(11):1253-9. doi: 10.1016/j.cgh.2012.03.026. Epub 2012 Apr 10.
38. Nylund K, Hausken T, Gilja OH. Ultrasound and inflammatory bowel disease. *Ultrasound Q*. 2010 Mar;26(1):3–15.
39. Migaleddu V, Scanu AM, Quaia E, Rocca PC, Dore MP, Scanu D, et al. Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009 Jul;137(1):43–52.
40. Ripolles T, Martinez MJ, Paredes JM, Blanc E, Flors L, Delgado F. Crohn disease: correlation of findings at contrast-enhanced US with severity at endoscopy. *Radiology*. 2009 Oct;253(1):241–8.

41. Taylor SA, Avni F, Cronin CG, Hoeffel C, Kim SH, Laghi A, et al. The first joint ESGAR/ESPR consensus statement on the technical performance of cross-sectional small bowel and colonic imaging. *Eur Radiol*. 2016 Oct 18. [Epub ahead of print]
42. Panés J, Bouzas R, Chaparro M, García-Sánchez V, Gisbert JP, Martínez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Jul;34(2):125-45
43. Ordás I, Rimola J, García-Bosch O, Rodríguez S, Gallego M, Etchevers MJ, et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance colonography for the evaluation of disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1566-72.
44. Qiu Y, Mao R, Chen BL, Li XH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography vs. computed tomography enterography for evaluating disease activity in small bowel Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul;40(2):134-46.
45. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, McWilliams S, Fitzgerald T, Maher MM, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut*. 2008 Nov;57(11):1524-9.
46. Flasar M, Patil S. Radiating disparity in IBD. *Dig Dis Sci*. 2014 Mar;59(3):504-6.

47. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Arch Intern Med*. 2009 Dec;169(22):2078–2086.
48. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Nov 25;100(24):13761-6.
49. Minordi LM, Vecchioli A, Mirk P, Bonomo L. CT enterography with polyethylene glycol solution vs CT enteroclysis in small bowel disease. *Br J Radiol*. 2011 Feb;84(998):112–9.
50. Chatu S, Subramanian V, Pollok RC. Meta-analysis: diagnostic medical radiation exposure in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Mar; 35(5):529-39.
51. Gandhi NS, Baker ME, Goenka AH, Bullen JA, Obuchowski NA, Remer EM, et al. Diagnostic Accuracy of CT Enterography for Active Inflammatory Terminal Ileal Crohn Disease: Comparison of Full-Dose and Half-Dose Images Reconstructed with FBP and Half-Dose Images with SAFIRE. *Radiology*. 2016 Aug;280(2):436-45.
52. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1064–72.

53. Borthne AS, Abdelnoor M, Rugtveit J, Perminow G, Reisetter T, Klow NE. Bowel magnetic resonance imaging of pediatric patients with oral mannitol MRI compared to endoscopy and intestinal ultrasound. *Eur Radiol.* 2006 Jan;16(1):207–14.
54. Albert JG, Martiny F, Krummenerl A, Stock K, Lesske J, Göbel CM, et al. Diagnosis of small bowel Crohn's disease: a prospective comparison of capsule endoscopy with magnetic resonance imaging and fluoroscopic enteroclysis. *Gut.* 2005 Dec;54(12):1721–7.
55. Pilleul F, Godefroy C, Yzebe-Beziat D, Dugougeat-Pilleul F, Lachaux A, Valette PJ. Magnetic resonance imaging in Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005 Aug-Sep; 29(8-9):803–8.
56. Horsthuis K, de Ridder L, Smets AM, van Leeuwen MS, Benninga MA, Houwen, et al. Magnetic resonance enterography for suspected inflammatory bowel disease in a pediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Nov;51(5):603–9.
57. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology.* 2008 Apr;247(1):64–79.
58. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflamm Bowel Dis.* 2004 Jul;10(4):373–82.
59. Fiorino G, Bonifacio C, Peyrin-Biroulet L, Minuti F, Repici A, Spinelli A, et al. Prospective comparison of computed tomography enterography and magnetic resonance enterography for assessment of disease activity and complications in ileocolonic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 May;17(5):1073–80.

60. Low RN, Sebrechts CP, Politoske DA, Bennett MT, Flores S, Snyder RJ, et al. Crohn disease with endoscopic correlation: single-shot fast spin-echo and gadolinium-enhanced fat-suppressed spoiled gradient-echo MR imaging. *Radiology*. 2002 Mar;222(3):652–60.
61. Rimola J, Rodriguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1113-20.
62. Rimola J, Ordás I, Rodriguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Aug;17(8):1759-68.
63. Church PC, Turner D, Feldman BM, Walters TD, Greer ML, Amitai MM, et al; ImageKids Study Group. Systematic review with meta-analysis: magnetic resonance enterography signs for the detection of inflammation and intestinal damage in Crohn's disease *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(2):153–66.
64. Oussalah A, Laurent V, Bruot O, Bressenot A, Bigard MA, Régent D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance without bowel preparation for detecting colonic inflammation in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2010 Aug;59(8):1056–65.
65. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, Turck D, Dupas JL, Mouterde O, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1106–13.
66. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.

67. de Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, Aktas H, de Krijger RR, van der Woude CJ, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2012 Jan;75(1):87–94.
68. Mensink PB, Groenen MJ, van Buuren HR, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity: findings and clinical impact. *J Gastroenterol.* 2009;44(4):271–6.
69. Mensink PB, Aktas H, Zelinkova Z, West RL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Impact of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2010 Apr;45(4):483–9.
70. Jensen MD, Nathan T, Rafaelsen SR, Kjeldsen J. Diagnostic accuracy of capsule endoscopy for small bowel Crohn's disease is superior to that of MR enterography or CT enterography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb;9(2):124–9.
71. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Sep;14(9):1219–28.
72. Doherty GA, Moss AC, Cheifetz AS. Capsule endoscopy for small-bowel evaluation in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc.* 2011 Jul;74(1):167–75.
73. Lewis JR, Pashinsky Y, Tinsley A, Lewis BS. Capsule endoscopy in healthy individuals. *Gastroenterology.* 2012;142:S-52–3.

74. Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Toriihara A, Fujii T, Tsuchiya K, et al. Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 May;17(5):1063–72.
75. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, et al. Comparison of magnetic resonance and balloon enteroscopic examination of the small intestine in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 Aug;147(2):334-342.
76. Zappa M, Stefanescu C, Cazals-Hatem D, Bretagnol F, Deschamps L, Attar A, et al. Which magnetic resonance imaging findings accurately evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? A retrospective comparison with surgical pathologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Apr;17(4):984–93.
77. Gee MS, Nimkin K, Hsu M, Israel EJ, Biller JA, Katz AJ, et al. Prospective evaluation of MR enterography as the primary imaging modality for pediatric Crohn disease assessment. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Jul;197(1):224–31.
78. Adler J, Punglia DR, Dillman JR, Polydorides AD, Dave M, Al-Hawary MM, et al. Computed tomography enterography findings correlate with tissue inflammation, not fibrosis in resected small bowel Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 May;18(5):849–56.
79. Fisher JG, Kalb B, Martin D, Dhere T, Perez SD, Srinivasan JK. Abdominal MRI without Enteral Contrast Accurately Detects Intestinal Fibrostenosis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am Surg*. 2015 Nov;81(11):1118-24.

80. Quencer KB, Nimkin K, Mino-Kenudson M, Gee MS. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn's disease: prospective evaluation of MR-E and CT-E. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):705–13.
81. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):374-82.
82. Cellier C, Sahmoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut*. 1994 Feb;35(2):231-5.
83. Sailer J, Peloschek P, Reinisch W, Vogelsang H, Turetschek K, Schima W. Anastomotic recurrence of Crohn's disease after ileocolic resection: comparison of MR enteroclysis with endoscopy. *Eur Radiol*. 2008 Nov;18(11):2512-21.
84. Koilakou S, Sailer J, Peloschek P, Ferlitsch A, Vogelsang H, Miehsler W, et al. Endoscopy and MR enteroclysis: equivalent tools in predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolic resection. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Feb;16(2):198-203.
85. Hafeez R, Punwani S, Boulos P, Bloom S, McCartney S, Halligan S, et al. Diagnostic and therapeutic impact of MR enterography in Crohn's disease. *Clin Radiol*. 2011 Dec;66(12):1148-58.

86. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing--ASCEND I and II combined analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Mar;33(6):672-8.
87. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroid and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J.* 1962 Dec 29;2(5321):1708-11.
88. Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, Mazzali C, Penati C, Manes G, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jun;9(6):483-489.
89. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;5(1):103-10.
90. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology.* 2001 Aug;121(2):255-60.
91. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet.* 1978 Nov 18;2(8099):1086-8.
92. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996; 38: 905-10
93. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early

selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004 May 15;19(10):1079-87.

94. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med.* 1994 Jun 30;330(26):1841-5.

95. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C, Zabana Y, Feu F, Domènech E, et al. Steroid-refractory ulcerative colitis: predictive factors of response to cyclosporine and validation in an independent cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Mar;14(3):347-52.

96. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2008 Mar;103(3):637-42.

97. Weber A, Fein F, Koch S, Dupont-Gossart A, Mantion G, Heyd B, et al. Treatment of ulcerative colitis refractory to steroid therapy by oral microemulsion cyclosporine (neural). *Inflamm Bowel Dis.* 2006 Dec;12(12):1131-5.

98. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol.* 2005 Dec;28(10):607-14.

99. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soulé JC, Lerebours E, Lémann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci.* 1996 Dec;41(12):2471-6.

100. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999 Jun;94(6):1587–92.
101. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut*. 2006 Jan;55(1):47-53. Epub 2005 Jun 21.
102. Mañosa M, García V, Castro L, García-Bosch O, Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, et al. Methotrexate in ulcerative colitis: a Spanish multicentric study on clinical use and efficacy. *J Crohns Colitis*. 2011 Oct;5(5):397-401.
103. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012 Dec;6(10):991-1030.
104. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
105. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.
106. Sartor RB. Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology*. 1994 Feb;106(2):533-9.

107. Papadakis CA, Targan SA. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology*. 2000 Oct;119(4):1148-57.
108. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;16(7):639-41.
109. Sandborn WJ. New concepts in anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Rev Gastroenterol Disord*. 2005 Winter;5(1):10-8.
110. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005 Jun;128(7):1805-11.
111. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporine versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroid: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Dec 1;380(9857):1909-15.
112. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):201-11
113. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Feb;13(2):123-8.

114. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591
115. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.
116. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):52-65. Epub 2006 Nov 29.
117. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):829-38. Epub 2007 Apr 30.
118. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, Loftus EV Jr, Faubion WA, Pardi DS, et al. Open-Label Study of Adalimumab in Patients with Ulcerative Colitis Including Those with Prior Loss of Response or Intolerance to Infliximab. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Sep;15(9):1302-7. doi: 10.1002/ibd.20924.
119. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, Bigard MA. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 28;13(16):2328-32.

120. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, Merino O, Marín-Jiménez I, Barreiro-de Acosta M, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Feb;33(3):340-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04531.x. Epub 2010 Dec 7.

121. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Aug;32(4):522-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04380.x. Epub 2010 May 25.

122. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011 Jun;60(6):780-7. doi: 10.1136/gut.2010.221127. Epub 2011 Jan 5.

123. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, et al.. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012 Feb;142(2):257-65.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.10.032. Epub 2011 Nov 4.

124. Reinisch W, Sandborn WJ, Panaccione R, Huang B, Pollack PF, Lazar A, et al.. 52-week efficacy of adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis who failed corticosteroids and/or immunosuppressants. *Inflamm Bowel Dis.* 2013 Jul;19(8):1700-9. doi: 10.1097/MIB.0b013e318281f2b7.

125. Colombel JF, Sandborn WJ, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagan B, et al.. Four-year maintenance treatment with adalimumab in patients with moderately to severely

- active ulcerative colitis: Data from ULTRA 1, 2, and 3. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1771-80. doi: 10.1038/ajg.2014.242. Epub 2014 Aug 26.
126. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2.
127. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96-109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14.
128. Gibson PR, Feagan BG, Sandborn WJ, Marano C, Strauss R, Johanns J, et al. Maintenance of Efficacy and Continuing Safety of Golimumab for Active Ulcerative Colitis: PURSUIT-SC Maintenance Study Extension Through 1 Year. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Apr 28;7:e168. doi: 10.1038/ctg.2016.24.
129. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 May;9(5):693-700. doi: 10.1586/17474124.2015.1024657. Epub 2015 Mar 12.
130. Ben-Horin S, Castele NV, Schreiber S, Lakatos P. Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Facts and Fears of Extrapolation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 May 20. pii: S1542-3565(16)30212-9. Doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.023. (Epub ahead of print).

131. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13(1):24-30. doi: 10.1016/j.autrev.2013.06.002. Epub 2013 Jun 19.
132. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, Paredes JM, Martínez-Pérez MJ, Blanc E, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2014 Feb;146(2):374-82.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.055. Epub 2013 Oct 29.
133. Sandborn WJ, Colombel JF, Schreiber S, Plevy SE, Pollack PF, Robinson AM, et al. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: clinical efficacy and pharmacoeconomics. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):141-51. doi: 10.1002/ibd.21328.
134. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Aug;8(8):688-695.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2010.04.021. Epub 2010 May 6.
135. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, Peyrin-Biroulet L. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1528-1533. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828132cb.
136. Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013 Jul;6(4):269-93. doi: 10.1177/1756283X13479826.

137. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010 Jan;59(1):49-54. doi: 10.1136/gut.2009.183095.
138. Reinisch W, Feagan B., Rutgeerts P., Adedokun O., Cornillie F., Diamond R, et al. (2012) Infliximab concentration and clinical outcome in patients with ulcerative colitis [abstract 566]. *Gastroenterology* 142: S–114.
139. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D' Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003 Feb 13;348(7):601-8.
140. Maser EA, Vilella R, Silverberg MS, Greenberg GR. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Oct;4(10):1248-54. Epub 2006 Aug 22.
141. Van Assche G, Magdelaine-Beuzelin C, D'Haens G, Baert F, Noman M, Vermeire S, et al. Withdrawal of immunosuppression in Crohn's disease treated with scheduled infliximab maintenance: a randomized trial. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1861-8. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.004. Epub 2008 Mar 8.
142. Bodini G, Savarino V, Fazio V, Assandri L, Dulbecco P, Gemignani L, et al. (2012) Relationship between drug serum concentration and clinical activity in patients with Crohn disease who achieved remission with adalimumab – a prospective study [abstract Sa2045]. *Gastroenterology* 142: S388.

143. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al.; ACCENT I Study Group Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1541-9.
144. Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, Wang J, Tang KL, Xu Z, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. *Gut*. 2014 Nov; 63(11):1721-7
145. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004 Feb;126(2):402-13.
146. Geboes K, Rutgeerts P, Opdenakker G, Olson A, Patel K, Wagner CL, et al. Endoscopic and histologic evidence of persistent mucosal healing and correlation with clinical improvement following sustained infliximab treatment for Crohn's disease. *Curr Med Res Opin*. 2005 Nov;21(11):1741-54.
147. Paul S, Del Tedesco E, Marotte H, Rinaudo-Gaujous M, Moreau A, Phelip JM, et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab and mucosal healing in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Nov;19(12):2568-76. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182a77b41.
148. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jan;12(1):80-84.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2013.07.010. Epub 2013 Jul 23.

149. Peyrin-Biroulet L, Reinisch W, Colombel JF, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Diamond R, et al. Clinical disease activity, C-reactive protein normalization and mucosal healing in Crohn's in the SONIC trial. *Gut*. 2014 Jan;63(1):88-95. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304984. Epub 2013 Aug 23.
150. Moss AC. Therapeutic drug monitoring, mucosal healing, deep remission: the path to nirvana in Crohn's disease? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar;12(3):432-3. doi: 10.1016/j.cgh.2013.12.022. Epub 2013 Dec 25.
151. Drastich, P., Kozeluhova, J., Jaresova, M. and Spicak, J. (2011) Infliximab serum trough levels and deep remission in patients with IBD [abstract Sa1371]. *Gastroenterology* 140: S292.
152. Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, Ballet V, Compernelle G, Van Steen K. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015 Jun;148(7):1320-9.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.02.031. Epub 2015 Feb 24.
153. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, Rispens T, Ashruf Y, Jansen JM, et al. Pharmacokinetic Features and Presence of Antidrug Antibodies Associate With Response to Infliximab Induction Therapy in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;14(2):251-8.e1-2. doi: 10.1016/j.cgh.2015.10.029. Epub 2015 Nov 9.
154. Brian G. Feagan, Sharat Singh, Steven Lockton, Scott Hauenstein, Linda Ohrmund, Lisa J. Croner, et al. Novel infliximab and antibody-to-infliximab (ATI) assays are predictive of disease activity in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142(Suppl 1):S-114

155. Byron P. Vaughn, Manuel Martínez-Vazquez, Vilas Patwardhan, Alan C. Moss, William J. Sandborn, Adam S. Cheifetz. Prospective therapeutic drug monitoring to optimizing infliximab (IFX) maintenance therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;146:5. S-54.
156. Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, Kane SV, Bruining DH, Hanson KA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 May;105(5):1133-9. doi: 10.1038/ajg.2010.9. Epub 2010 Feb 9.
157. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):962-71. doi: 10.1038/ajg.2013.12. Epub 2013 Feb 19.
158. Ofer Ben-Bassat, Anna Romanova, Anna Iacono, Sue P. Irwin, Gordon R. Greenberg. Association of serum infliximab and antibodies to infliximab to long-term clinical outcome and mucosal healing in Crohn's disease. *Gastroenterology*. May 2013. Volume 144, Issue 5, Supplement 1, Page S-775.
159. Sanjay Murthy, David Kevans, Cynthia H. Seow, Alvin Newman, A. Hillary Steinhart, Mark S. Silverberg, et al. Association of serum infliximab and antibodies to infliximab to long-term clinical outcome in acute ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012;142 (5 Suppl. 1):S388.
160. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Cut-off levels and diagnostic accuracy of infliximab trough levels and anti-infliximab antibodies

in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 2011 Mar;46(3):310-8. doi:

10.3109/00365521.2010.536254. Epub 2010 Nov 18.

161. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al.

Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients

with Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013 Oct;7(9):736-43. doi:

10.1016/j.crohns.2012.10.019. Epub 2012 Nov 29.

162. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, Ben Hur D, Blatt A, Dahan A, et al. Adalimumab

drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients

with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Sep;40(6):620-8. doi:

10.1111/apt.12869. Epub 2014 Jul 15.

163. Hirotsugu Imaeda, Kenichiro Takahashi, Takehide Fujimoto, Shigeki Bamba,

Masaya Sasaki, Tomoyuki Tsujikawa. Accurate determination of serum adalimumab

and anti-adalimumab antibodies levels during maintenance therapy for Crohn's

disease. *Gastroenterology* 2013;144 (5 Suppl. 1):S431

164. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al.

The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on

Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to

start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response?

Am J Gastroenterol. 2011 Feb;106(2):199-212; quiz 213. doi: 10.1038/ajg.2010.392.

Epub 2010 Nov 2.

165. Ainsworth MA, Bendtzen K, Brynskov J Tumor necrosis factor-alpha binding

capacity and anti-infliximab antibodies measured by fluid-phase radioimmunoassays as

predictors of clinical efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr; 103(4):944-8. Epub 2007 Nov 19.

166. Kevans D, Murthy S, Iacono A, Silverberg MS, Greenberg GR. Accelerated clearance of serum infliximab during induction therapy for acute ulcerative colitis is associated with treatment failure. *Gastroenterology*. 2012;142, S384–S385

167. Johannan F. Brandse, Manon Wildenberg, Jessica R. de Bruyn, Gert-Jan Wolbink, M. Lowenberg, Cyriel Ponsioen. Fecal loss of infliximab as a cause of lack of response in severe inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013;144:S36.

168. Ho GT, Smith L, Aitken S, Lee HM, Ting T, Fennell J, et al. The use of adalimumab in the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Feb 15;27(4):308-15. Epub 2007 Dec 7.

169. Swaminath A, Ullman T, Rosen M, Mayer L, Lichtiger S, Abreu MT. Early clinical experience with adalimumab in treatment of inflammatory bowel disease withinfliximab-treated and naïve patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Feb 1;29(3):273-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03878.x. Epub 2008 Oct 22.

170. Allez M, Vermeire S, Mozziconacci N, Michetti P, Laharie D, Louis E, et al. The efficacy and safety of a third anti-TNF monoclonal antibody in Crohn's disease after failure of two other anti-TNF antibodies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jan;31(1):92-101. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.04130.x.

171. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Kopylov U, Picard O, Fudim E, et al. The immunogenic part of infliximab is the F(ab')₂, but measuring antibodies to the

- intactinfluximab molecule is more clinically useful. *Gut*. 2011 Jan;60(1):41-8. doi: 10.1136/gut.2009.201533. Epub 2010 Jun 2.
172. Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Aug;15(8):1264-75. doi: 10.1002/ibd.20899.
173. Sandborn WJ. Preventing antibodies to infliximab in patients with Crohn's disease: optimize not immunize. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):1140-5.
174. Yamada A, Sono K, Hosoe N, Takada N, Suzuki Y. Monitoring functional serum antitumor necrosis factor antibody level in Crohn's disease patients who maintained and those who lost response to anti-TNF. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Nov;16(11):1898-904. doi: 10.1002/ibd.21259.
175. Rojas JR, Taylor RP, Cunningham MR, Rutkoski TJ, Vennarini J, Jang H, et al. Formation, distribution, and elimination of infliximab and anti-infliximab immune complexes in cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 May;313(2):578-85. Epub 2005 Jan 12.
176. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
177. Karmiris K, Painsaud G, Noman M, Magdelaine-Beuzelin C, Ferrante M, Degenne D, et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009 Nov;137(5):1628-40. doi: 10.1053/j.gastro.2009.07.062. Epub 2009 Aug 5.

178. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1232-9. Epub 2007 Feb 13.

179. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PC, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Nov 1;28(9):1122-6. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x. Epub 2008 Aug 8.

180. Peters CP, Eshuis EJ, Toxopeüs FM, Hellemons ME, Jansen JM, D'Haens GR, et al. Adalimumab for Crohn's disease: long-term sustained benefit in a population-based cohort of 438 patients. *J Crohns Colitis*. 2014 Aug;8(8):866-75. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.012. Epub 2014 Jan 31.

181. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):674-84. doi: 10.1038/ajg.2011.60. Epub 2011 Mar 15.

182. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):987-95. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x. Epub 2011 Mar 2.

183. Hanauer SB, Wagner CL, Bala M, Mayer L, Travers S, Diamond RH, et al. Incidence and importance of antibody responses to infliximab after maintenance or episodic treatment in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;2(7):542-53.

184. Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, Bendtzen K, Thomsen OØ, Ainsworth MA. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with

- inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2209-17. doi: 10.1002/ibd.22910. Epub 2012 Feb 16.
185. Niels Vande Casteele, Lize Cuypers, Sharat Singh, Linda Ohrmund, Scott Hauenstein, Gert Van Assche, et al. Antibodies to infliximab can either be persistent or transient: a retrospective case-control study in IBD patients treated with infliximab maintenance therapy. *Gastroenterology* 2012;142(Suppl 1):S-114
186. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013 Jun;108(6):962-71. doi: 10.1038/ajg.2013.12. Epub 2013 Feb 19.
187. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, Har-Noy O, et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in patients with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Gut*. 2014 Aug;63(8):1258-64. doi: 10.1136/gutjnl-2013-305259. Epub 2013 Sep 16.
188. Kopylov U, Ben-Horin S, Seidman E. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(4):304-312.
189. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):917-24.
190. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Aug;49(8):493-507. doi: 10.2165/11531280-000000000-00000.

191. Raghavan M, Bjorkman PJ. Fc receptors and their interactions with immunoglobulins. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 1996;12:181-220.
192. Tabrizi MA, Tseng CM, Roskos LK. Elimination mechanisms of therapeutic monoclonal antibodies. *Drug Discov Today.* 2006 Jan;11(1-2):81-8.
193. Mould DR, Green B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of monoclonal antibodies: concepts and lessons for drug development. *BioDrugs.* 2010 Feb 1;24(1):23-39. doi: 10.2165/11530560-000000000-00000.
194. BRAMBELL FW, HEMMING WA, MORRIS IG. A THEORETICAL MODEL OF GAMMA-GLOBULIN CATABOLISM. *Nature.* 1964 Sep 26;203:1352-4.
195. Fasanmade AA, Adedokun OJ, Olson A, Strauss R, Davis HM. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010 May;48(5):297-308.
196. Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;10(10):1079-87; quiz e85-6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.06.032. Epub 2012 Jul 17.
197. Lee KM, Jeon YT, Cho JY, Lee CK, Koo JS, Park DI, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: a Korean multicenter retrospective study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28(12):1829-33. doi: 10.1111/jgh.12324.
198. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease

activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*. 2016 Feb;65(2):249-55.

doi: 10.1136/gutjnl-2014-308099. Epub 2015 Feb 10.

199. Kapel N, Meillet D, Favennec L, Magne D, Raichvarg D, Gobert JG.

Evaluation of intestinal clearance and faecal excretion of alpha 1-

antitrypsin and immunoglobulins during Crohn's disease and ulcerative colitis.

Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1992 Apr;30(4):197-202.

200. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of tumor necrosis factor antagonists.

J Rheumatol Suppl. 2005 Mar;74:13-8.

201. Bultman E, de Haar C, van Liere-Baron A, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al.

Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease

patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Feb;35(3):335-41. doi: 10.1111/j.1365-

2036.2011.04946.x. Epub 2011 Dec 22.

202. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al.

Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with

either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Feb;146(2):392-400.e3.

203. Hayes MJ, Stein AC, Sakuraba A. Comparison of efficacy, pharmacokinetics, and

immunogenicity between infliximab mono- versus combination therapy in ulcerative

colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;29(6):1177-85.

204. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term

combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free

clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014

Aug;20(8):1368-74. doi: 10.1097/MIB.000000000000115.

205. Feagan BG, McDonald JW, Panaccione R, Enns RA, Bernstein CN, Ponich TP, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014 Mar;146(3):681-688.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024. Epub 2013 Nov 21.
206. Sokol H, Seksik P, Carrat F, Nion-Larmurier I, Vienne A, Beaugerie L, et al. Usefulness of co-treatment with immunomodulators in patients with inflammatory bowel disease treated with scheduled infliximab maintenance therapy. *Gut*. 2010 Oct;59(10):1363-8. doi: 10.1136/gut.2010.212712. Epub 2010 Jun 29.
207. van der Valk ME, van Oijen MG, Ammerlaan M, Siersema PD, Oldenburg B. Crohn's disease patients treated with adalimumab benefit from co-treatment with immunomodulators. *Gut*. 2012 Feb;61(2):324-5. doi: 10.1136/gut.2011.239889. Epub 2011 Mar 29.
208. Siegel CA, Melmed GY. Predicting response to Anti-TNF Agents for the treatment of crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2009 Jul;2(4):245-51. doi: 10.1177/1756283X09336364.
209. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):760-7. doi: 10.1038/ajg.2008.88. Epub 2009 Jan 27.
210. Kopylov U, Mantzaris GJ, Katsanos KH, Reenaers C, Ellul P, Rahier JF, et al. The efficacy of shortening the dosing interval to once every six weeks in Crohn's patients losing response to maintenance dose of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Feb;33(3):349-57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04523.x. Epub 2010 Dec 1.

211. Katz L, Gisbert JP, Manoogian B, Lin K, Steenholdt C, Mantzaris GJ, et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Nov;18(11):2026-33. doi: 10.1002/ibd.22902. Epub 2012 Jan 31.
212. Fernández-Salazar L, Barrio J, Muñoz F, Muñoz C, Pajares R, Rivero M, et al. Frequency, predictors, and consequences of maintenance infliximab therapy intensification in ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2015 Sep;107(9):527-33.
213. St Clair EW, Wagner CL, Fasanmade AA, Wang B, Schaible T, Kavanaugh A, et al. The relationship of serum infliximab concentrations to clinical improvement in rheumatoid arthritis: results from ATTRACT, a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2002 Jun;46(6):1451-9.
214. Cesarini M, Katsanos K, Papamichael K, Ellul P, Lakatos PL, Caprioli F, et al. Dose optimization is effective in ulcerative colitis patients losing response to infliximab: a collaborative multicentre retrospective study. *Dig Liver Dis.* 2014 Feb;46(2):135-9. doi: 10.1016/j.dld.2013.10.007. Epub 2013 Nov 15.
215. Wolf D, D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Van Assche G, Robinson AM, et al. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Sep;40(5):486-97. doi: 10.1111/apt.12863. Epub 2014 Jul 15.
216. Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Van Assche G, Robinson AM. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Feb;18(2):349-58. doi: 10.1002/ibd.21831. Epub 2011 Oct 21.

217. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of anti-tumor necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 28;21(16):4773-8. doi: 10.3748/wjg.v21.i16.4773.
218. C. Felice, P. M. Ferraro, M. Marzo, D. Pugliese, A. Papa, G. L. Rapaccini, et al. Long-term scheduled therapy with infliximab in inflammatory bowel disease: a single-centre observational study. *Gastroenterology* 2010;5:s691–2.
219. Waugh AW, Garg S, Matic K, Gramlich L, Wong C, Sadowski DC, et al. Maintenance of clinical benefit in Crohn's disease patients after discontinuation of infliximab: long-term follow-up of a single centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Nov;32(9):1129-34. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04446.x. Epub 2010 Aug 30.
220. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D, et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012 Jan;142(1):63-70.e5; quiz e31. doi: 10.1053/j.gastro.2011.09.034. Epub 2011 Sep 22.
221. Papamichael K, Vande Casteele N, Gils A, Tops S, Hauenstein S, Singh S, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jun;13(6):1103-10. doi: 10.1016/j.cgh.2014.11.026. Epub 2014 Dec 3.
222. Steenholdt C, Molazahi A, Ainsworth MA, Brynskov J, Østergaard Thomsen O, Seidelin JB. Outcome after discontinuation of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission: an observational Danish single center study. *Scand*

J Gastroenterol. 2012 May;47(5):518-27. doi: 10.3109/00365521.2012.660541. Epub 2012 Mar 1.

223. Chauvin A, Le Thuaut A, Belhassan M, Le Baleur Y, Mesli F, Bastuji-Garin S, et al. Infliximab as a bridge to remission maintained by antimetabolite therapy in Crohn's disease: A retrospective study. Dig Liver Dis. 2014 Aug;46(8):695-700. doi: 10.1016/j.dld.2014.04.012. Epub 2014 Jun 2.

224. Molander P, Färkkilä M, Salminen K, Kemppainen H, Blomster T, Koskela R, et al. Outcome after discontinuation of TNF α -blocking therapy in patients with inflammatory bowel disease in deep remission. Inflamm Bowel Dis. 2014 Jun;20(6):1021-8. doi: 10.1097/MIB.0000000000000052.

225. Rismo R, Olsen T, Cui G, Paulssen EJ, Christiansen I, Johnsen K, et al. Normalization of mucosal cytokine gene expression levels predicts long-term remission after discontinuation of anti-TNF therapy in Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 2013 Mar;48(3):311-9. doi: 10.3109/00365521.2012.758773. Epub 2013 Jan 10.

226. Molnár T, Lakatos PL, Farkas K, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, et al. Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jan;37(2):225-33. doi: 10.1111/apt.12160. Epub 2012 Nov 26.

227. Brooks AJ, Sebastian S, Cross SS, Robinson K, Warren L, Wright A, et al. Outcome of elective withdrawal of anti-tumour necrosis factor- α therapy in patients with

Crohn's disease in established remission. *J Crohns Colitis*. 2015 May 18. pii: jjv000.

[Epub ahead of print]

228. Farkas K, Lakatos PL, Nagy F, Szepes Z, Miheller P, Papp M, et al. Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Dec;48(12):1394-8. doi:

10.3109/00365521.2013.845906. Epub 2013 Oct 16.

229. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, Flanders L, Hendy P, Ding NS, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016 Feb 19. doi: 10.1111/apt.13547. [Epub ahead of print]

230. Pittet V, Froehlich F, Maillard MH, Mottet C, Gonvers JJ, Felley C, et al. When do we dare to stop biological or immunomodulatory therapy for Crohn's disease? Results of a multidisciplinary European expert panel. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):820-6. doi: 10.1016/j.crohns.2013.04.013. Epub 2013 May 9.

231. Baert F, Drobne D, Gils A, Vande Casteele N, Hauenstein S, Singh S, et al. Early trough levels and antibodies to infliximab predict safety and success of reinitiation of infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Sep;12(9):1474-81.e2; quiz e91. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.033. Epub 2014 Jan 29.

232. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):862-9.

233. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P.
Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the
formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Sep;56(9):1226-31.
Epub 2007 Jan 17.
234. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. ;
GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for
ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi:
10.1056/NEJMoa1215734.
235. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, Bensenane M, Babouri A, Serre AA, et al.
Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or
lost response to infliximab: a single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008
Oct 15;28(8):966-72. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03811.x. Epub 2008 Jul 24.
236. Baert F, Vande Casteele N, Tops S, Noman M, Van Assche G, Rutgeerts P, et al.
Prior response to infliximab and early serum drug concentrations predict effects of
adalimumab in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Dec;40(11-12):1324-
32. doi: 10.1111/apt.12968. Epub 2014 Oct 2.
237. Pariente B, Mary JY, Danese S, Chowers Y, De Cruz P, D'Haens G, et al.
Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with
Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):52-63.e3. doi:
10.1053/j.gastro.2014.09.015. Epub 2014 Sep 21.

238. Dhanda AD, Creed TJ, Greenwood R, Sands BE, Probert CS. Can endoscopy be avoided in the assessment of ulcerative colitis in clinical trials? *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Nov;18(11):2056-62. doi: 10.1002/ibd.22879. Epub 2012 Jan 23.

239. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jan;35(2):275-83. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04934.x. Epub 2011 Dec 5.

ANEXOS:

PUBLICACIONES DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS.