

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

***“UTILIDAD DE LA MONITORIZACIÓN DE
NIVELES DE FÁRMACO EN LA
OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO
BIOLÓGICO EN LA ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL”***

Tesis Doctoral presentada por:

D. Francisco Miguel Vera Rivero

Dirigida por:

Dr. D. Raúl Andrade Bellido

(Departamento de Medicina)



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA


MÁLAGA 2015





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Francisco Miguel Vera Rivero

 <http://orcid.org/0000-0003-4744-9123>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





D. RAÚL J. ANDRADE BELLIDO, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y DERMATOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

CERTIFICA: Que D. Francisco Miguel Vera Rivero, ha obtenido y estudiado personalmente bajo mi dirección, el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada "*Utilidad de la monitorización de los niveles de fármacos en la optimización del tratamiento biológico en l enfermedad inflamatoria intestinal*", la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo, el que suscribe revisado la presente Tesis, y estando conforme para ser juzgada.

Y para que así conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expido el presente certificado en Málaga, a 12 de noviembre de 2015

Fdo.: Prof. Dr. D. Raúl J. Andrade Bellido



ABREVIATURAS

5-ASA: ácido 5-aminosalicílico

ADA: Adalimumab

ADN: Ácido desoxirribonucleico

Ag: Antígeno

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo

Anti-TNF: Tumor necrosis factor antibodies (Anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral)

ASCA: anticuerpos anti-*Saccharomyces*

ATA: Anticuerpos anti-adalimumab

ATI: Anticuerpos anti-Infliximab

AZA: Azatioprina

BGN: Bacilos Gram negativos

CAI: Clinical activity index (Índice de actividad clínica)

CARD 15: Caspase recruitment domain 15

CD: Células dendríticas

CDAI: Crohn's Disease Activity Index

CDEIS: Crohn's disease endoscopic index of severity

CEACAM-6: Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule (molécula de adherencia 6 del Ag carcinoembrionario).

CI: Colitis indeterminada

CMV: Citomegalovirus

CPAg: células presentadoras de Antígenos

CU: Colitis ulcerosa

CyA: Ciclosporina A

CYP3A4: citocromo P450 3A4

CZP: Certolizumab pegol

DAI: Disease activity index

DM: Diabetes mellitus

DMO: Densidad mineral ósea

DPB: Dipropionato de beclometasona

E.coli: Escherichia coli

EC: Enfermedad de Crohn

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal

ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas)

FDA: Food and drug administration

GLM: Golimumab

GWAS: Genome-wide Association Studies

Hb: Hemoglobina

HLA: Human leukocyte antigen (antígenos de histocompatibilidad)

HTA: Hipertensión arterial

IBD: Inflammatory bowel disease

IFN-g: Interferón-gamma

IFX: Infliximab

IgG: Inmunoglobulina G

IL: Interleucinas

IM: Intramuscular

IV: Intravenoso

LB: Linfocitos B

LT: Linfocitos T

MDP: Muramil dipéptido

MDR1: Multidrug resistance gene 1

MFG: Macrófago

MP: Mercaptopurina

NOD2: Nucleotide oligomerization domain 2

OCTN: Organic cation transporter

PA: Presión arterial

pANCA: Antineutrophil cytoplasmic antibodies (anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, patrón perinuclear)

PCR: Proteína C reactiva

PDAI: Perianal Disease Activity Index

PPARG: Peroxisome proliferative-activated receptor gamma

PUCAI: Pediatric ulcerative colitis activity index

RMN: Resonancia magnética nuclear

Rx: Radiografía

SC: Subcutáneo

SESCD: Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease

TAC: Tomografía axial computarizada

TBC: Tuberculosis

TCR-a: T cell receptor alpha (receptor alfa de las células T)

TG: Tioguanina

TLR: Toll-like receptors (receptores tipo Toll)

TMPT: Tiopurina-metiltransferasa

TNF-a: Tumor necrosis factor-alfa (Factor de necrosis tumoral-alfa)

UCDAI: Ulcerative colitis disease activity Index

VCM: Volumen corpuscular medio

VHB: Virus hepatitis B

VO: Vía oral

VSG: velocidad de sedimentación eritrocitaria

ÍNDICE

	Página
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	1
1. Introducción.....	1
2. Incidencia y prevalencia.....	6
3. Etiopatogenia.....	7
3.1. La microflora intestinal.....	8
3.2. Predisposición genética.....	13
3.2.1. <i>Epidemiología descriptiva.....</i>	<i>13</i>
3.2.2. <i>Identificación de genes de susceptibilidad.....</i>	<i>14</i>
3.3. Factores ambientales.....	18
3.4. Disfunción epitelial y respuesta inmunitaria.....	21
3.4.1. <i>Disfunción epitelial.....</i>	<i>21</i>
3.4.2. <i>Respuesta inmunitaria.....</i>	<i>24</i>
3.4.2.1. Inmunidad innata.....	24
3.4.2.2. Inmunidad adquirida celular.....	25
3.4.2.3. Inmunidad adquirida humoral.....	26
4. Manifestaciones clínicas.....	28
4.1. Enfermedad de Crohn.....	28
4.2. Colitis ulcerosa.....	30
4.3. Manifestaciones extraintestinales.....	31
5. Diagnóstico.....	32
5.1. Diagnóstico de laboratorio.....	34
5.2. Diagnóstico endoscópico.....	35
5.2.1. <i>Diagnóstico endoscópico de la colitis ulcerosa.....</i>	<i>35</i>
5.2.2. <i>Diagnóstico endoscópico de la enfermedad de Crohn.....</i>	<i>36</i>
5.2.3. <i>Cápsula endoscópica.....</i>	<i>36</i>
5.3. Diagnóstico histológico.....	37
5.3.1. <i>Diagnóstico histológico de la colitis ulcerosa.....</i>	<i>37</i>
5.3.2. <i>Diagnóstico histológico de la enfermedad de Crohn.....</i>	<i>37</i>
5.4. Diagnóstico radiológico.....	37

5.4.1. Radiografía simple de abdomen.....	37
5.4.2. Enema opaco.....	38
5.4.3. Tránsito de intestino delgado.....	38
5.4.4. Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal.....	38
5.4.5. Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y la resonancia magnética nuclear (RMN) con o sin enterocclisis...	39
5.4.6. Ecografía de abdomen.....	39
5.4.7. Ecografía endoanal y RMN pélvica.....	39
5.4.8. Gammagrafía con leucocitos marcados.....	39
6. Papel de los marcadores biológicos.....	39
6.1. Proteína C reactiva (PCR).....	39
6.2. Velocidad de sedimentación glomerular (VSG).....	41
6.3. Calprotectina fecal.....	42
6.4. Lactoferrina fecal.....	44
7. Valoración de la actividad inflamatoria.....	44
7.1. Índices de actividad en enfermedad de Crohn.....	45
7.1.1. Índices clínico-biológicos de actividad.....	45
7.1.1.1. Índice de Best o CDAI.....	45
7.1.1.2. El índice de Harvey y Bradshaw.....	47
7.1.1.3. Índice de Van Hees.....	48
7.1.1.4. Índice PDAI (Perianal Disease Activity Index)...	48
7.1.1.5. Índice de Present.....	50
7.1.2. Índices endoscópicos de actividad.....	50
7.1.2.1. Índice CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity).....	50
7.1.2.2. Índice SESCD (Simplified endoscopic activity score for Crohn's disease).....	51
7.1.2.3. Índice de Rutgeerts.....	53
7.2. Índices de actividad en Colitis Ulcerosa.....	54
7.2.1. Índices clínico-biológicos de actividad.....	54
7.2.1.1. Índice Truelove-Witts.....	54
7.2.1.2. Índice de SEO.....	56
7.2.1.3. Índice de Rachmilewitz.....	57

7.2.1.4. Índice de Lichtiger.....	58
7.2.1.5. Índice de Walmsley.....	59
7.2.1.6. Índice PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index).....	60
7.2.2. Índices endoscópicos de actividad.....	61
7.2.3. Índices histológicos de actividad.....	62
7.2.4. Índices clínico-endoscópicos de actividad.....	62
8. Tratamiento.....	64
8.1. Fármacos disponibles.....	64
8.1.1. Aminosalicilatos.....	64
8.1.2. Corticoides.....	68
8.1.3. Antibióticos.....	72
8.1.4. Probióticos.....	73
8.1.5. Inmunomoduladores.....	73
8.1.6. Agentes biológicos.....	85
8.2. Medidas generales y nutricionales.....	92
8.2.1. Medidas generales.....	92
8.2.1.1. Anticoagulación profiláctica.....	92
8.2.1.2. Antibioterapia.....	92
8.2.2. Medidas nutricionales.....	92
8.2.2.1. Suplementación con minerales y oligoelementos.....	94
8.3. Tratamiento de la enfermedad de Crohn en relación con la gravedad y la localización.....	94
8.3.1. Inducción de la remisión.....	95
8.3.1.1. Enfermedad de Crohn ileocecal.....	95
8.3.1.2. Enfermedad de Crohn de colon.....	96
8.3.1.3. Enfermedad de Crohn extensa de intestino delgado.....	97
8.3.1.4. Enfermedad de Crohn gastroduodenal y esofágica.....	98
8.3.1.5. Enfermedad fistulizante.....	98

8.3.1.6. Enfermedad de Crohn corticodependiente/corticorresistente.....	99
8.3.2. <i>Tratamiento de mantenimiento</i>	99
8.4. Tratamiento de la colitis ulcerosa en relación con la gravedad y localización.....	102
8.4.1. <i>Inducción de la remisión</i>	102
8.4.2. <i>Tratamiento de mantenimiento</i>	106
8.5. Tratamiento quirúrgico.....	109
8.5.1. <i>Tratamiento quirúrgico en la enfermedad de Crohn</i>	109
8.5.2. <i>Tratamiento quirúrgico en la colitis ulcerosa</i>	112
9. Situación actual del tratamiento con fármacos biológicos. Farmacocinética e inmunogenicidad.....	115
9.1. Fallo primario al biológico.....	115
9.2. Fallo secundario al biológico.....	116
9.3. Anticuerpos frente al fármaco biológico.....	116
9.4. Relación entre niveles de fármaco y concentraciones plasmáticas de anticuerpos.....	117
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	120
1. Hipótesis	120
2. Objetivo principal	120
3. Objetivos secundarios	121
CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO.....	122
1. Diseño del estudio	122
1.1. Ámbitos y sujetos del estudio.....	122
1.2. Criterios de inclusión.....	122
1.3. Criterios de exclusión.....	123
1.4. Tamaño muestral.....	123
1.5. Marco temporal del estudio.....	123
2. Variables de estudio	123
2.1. Variable principal o dependiente.....	123
2.2. Variables secundarias o independientes.....	124
2.2.1. <i>Sociodemográficas</i>	124

2.2.2. Descriptivas de la enfermedad.....	124
2.2.3. Fármacos concomitantes.....	125
2.2.4. Datos sobre el uso de fármacos biológicos.....	125
2.2.5. Parámetros clínicos de actividad.....	126
2.2.6. Parámetros analíticos de actividad.....	126
2.2.7. Datos de imagen.....	126
2.2.8. Actividad de la enfermedad.....	126
2.2.9. Valoración de niveles de fármaco y anticuerpos.....	127
2.2.10. Valoración farmacocinética e inmunogénica.....	127
2.2.11. Actitud terapéutica recomendable.....	128
2.2.12. Estado del paciente al año.....	128
3. Instrumentación.....	129
3.1. Determinaciones clínicas.....	129
3.2. Determinaciones analíticas.....	131
3.3. Determinaciones ecográficas.....	133
3.4. Determinaciones endoscópicas.....	133
4. Desarrollo del estudio y recogida de datos.....	134
5. Análisis de los datos.....	136
6. Aspectos éticos del estudio.....	136
CAPÍTULO IV: RESULTADOS.....	139
1. Análisis descriptivo.....	139
2. Niveles de fármacos y asociación con las distintas variables del estudio.....	145
3. Niveles de fármacos y anticuerpos y asociación con el tratamiento inmunomodulador concomitante.....	149
4. Correlación entre los índices clínicos y datos analíticos con la actividad de la enfermedad.....	150
5. Variación de la actitud en relación con la farmacocinética y la inmunogenicidad.....	154
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN.....	160
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES.....	173
CAPÍTULO VII: BIBLIOGRAFÍA.....	175

ANEXOS.....205

Capítulo I: Introducción

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una enfermedad caracterizada por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal que engloba a tres entidades: la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y la colitis indeterminada (CI). Quedan excluidas de este término las enfermedades intestinales, de etiopatogenia no conocida, que no presentan alteraciones endoscópicas ni radiológicas características de la EII, como son las colitis microscópicas (colitis colágena y colitis linfocítica). La cronicidad en el curso de la EII consiste en una alternancia de episodios de actividad clínica de diferente intensidad denominados brotes o recidivas, con otros de inactividad o quiescencia denominados episodios de remisión.

DEFINICIONES Y TIPOS¹:

Colitis ulcerosa: En la CU la inflamación se limita a la mucosa del colon, existe afectación rectal prácticamente siempre (es excepcional la preservación rectal) y desde aquí el proceso se extiende en sentido ascendente y sin solución de continuidad (sin tramos intermedios no afectados ni mucosa sana interlesional) hasta un determinado segmento del colon.

Endoscópicamente la mucosa del colon presenta una apariencia granular, con pérdida del patrón vascular, eritema difuso, ulceraciones superficiales de pequeño tamaño (en casos graves pueden describirse úlceras grandes y profundas), exudado y hemorragia espontánea o al roce del endoscopio.

Histológicamente existe un importante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas, junto a neutrófilos que se disponen formando microabscesos entorno a las criptas. Es muy típica la distorsión de las criptas, con disminución de sus ramificaciones y del número de células caliciformes.

Puesto que la enfermedad se limita a la mucosa del colon, es excepcional la aparición de fístulas, estenosis o engrosamientos transmurales.

Según la extensión de la enfermedad podemos clasificar la CU en 3 subgrupos²: proctitis ulcerosa (30-40% de los pacientes) cuando la enfermedad se limita al recto, colitis izquierda (30-40% de los pacientes) si la afectación llega al ángulo esplénico del colon sin rebasarlo y colitis extensa (aproximadamente 20% de los pacientes) cuando la afectación mucosa sobrepasa el ángulo esplénico.

Se ha descrito tanto la progresión como la regresión, entre estos 3 subgrupos, a lo largo del tiempo³.

Podemos igualmente clasificar la CU en función de la gravedad de los brotes, para ello, generalmente utilizamos el índice de actividad Truelove-Witts modificado (Tabla 1), aunque disponemos de otros índices, entre ellos el surgido tras la clasificación de Montreal (Tabla 2)²

Índice de Truelove-Witts modificado

Variable		3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones		>6	4-6	<4
Sangre en las deposiciones		++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)	Hombre	<10	10-14	>14
	Mujer	<10	10-12	>12
Albúmina (g/l)		<30	30-32	>32
Fiebre (°C)		>38	37-38	<37
Taquicardia (lat./min)		>100	80-100	<80
VSG		>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1000)		>13	10-13	<10
Potasio (mEq/l)		<3	3-3,8	>3,8
Valoración del índice: Inactivo: <11 Brote leve: 11-15 Brote moderado: 16-21 Brote grave: 22-27				

Tabla 1. Índice de Truelove-Witts modificado

Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa

Extensión	E1. Proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto E2. Colitis izquierda o CU distal. Afectación distal al ángulo esplénico E3. Colitis ulcerosa extensa/Pancolitis. Afectación proximal al ángulo esplénico
Gravedad (Severity)	S0. Remisión clínica, asintomático S1. Leve. Cuatro o menos deposiciones diarias con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y marcadores de inflamación normales S2. Moderada. Cinco o más deposiciones diarias, pero con mínimos signos de afectación sistémica S3. Grave. Al menos seis deposiciones diarias, taquicardia de más de 90 l.p.m. Temperatura de más de 37,5°C, hemoglobina menor de 10,5 g/100 ml y VSG mayor de 30 mm/h

Tabla 2. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa

Enfermedad de Crohn: En la EC el proceso inflamatorio es transmural (engloba todo el espesor de la pared) y puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. La afectación es segmentaria, con áreas de intestino sanas entre segmentos afectados. La zona más frecuentemente afectada es el íleon terminal y el ciego. Como aspecto diferencial con la CU es característica la preservación rectal, aunque conviene recordar que el recto está afecto en un porcentaje importante de pacientes (especialmente en los casos en los que se asocia a enfermedad perianal).

Endoscópicamente las lesiones se distribuyen de forma asimétrica y parcheada, con ulceraciones de diferentes tamaños: aftoides, serpiginosas o en sacabocados, adoptando en ocasiones la mucosa un aspecto en empedrado (islotas de mucosa normal entre grandes ulceraciones).

Histológicamente el hallazgo más característico es la aparición de granulomas no caseificantes, aunque es importante recordar que no son patognomónicos de la enfermedad y que su ausencia no excluye el diagnóstico, pues se detectan en menos del

60% de los casos. La inflamación afecta a todas las capas de la pared y puede aparecer distorsión de las criptas de forma discontinua.

La afectación transmural explica el desarrollo de complicaciones evolutivas, como fístulas, abscesos y estenosis.

De acuerdo con la clasificación de Montreal², modificación de la clasificación de Viena previa, podemos agrupar a los pacientes en diferentes subgrupos en función de 3 variables: la edad al diagnóstico (A), la localización (L) y el comportamiento evolutivo (B).

Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn

A. Edad de comienzo (Age)	A1: comienzo hasta los 16 años inclusive A2: comienzo entre los 17 y los 40 años A3: comienzo por encima de los 40 años
L. Localización (Location) Para definir un segmento como afecto es necesaria al menos la presencia de aftas, no es suficiente que haya lesiones menores, como eritema y edema	L1: afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad L2: afecta a colon L3: afecta a íleon distal y colon L4: se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto (de boca a íleon proximal)
B. Comportamiento (Behaviour) Debe permitirse un periodo de observación, ya que hay cambios de B1 a B2 o B3	B1: comportamiento ni estenosante ni perforante B2: comportamiento estenosante B3: comportamiento perforante (incluye la masa abdominal) p: se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn

Al igual que en la CU, podemos clasificar la EC en función de la gravedad de los brotes; existen diferentes índices, el más utilizado (pese a sus claras limitaciones) sigue siendo el Índice de Actividad de la EC (CAI) (tabla 4).

CDAI. Índice de Actividad de Enfermedad de Crohn

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x Factor = Subtotal
1. Nº heces líquidas o muy blandas	_____								= ____ x 2 = _____
2. Dolor abdominal (0=No; 1=leve; 2=moderado; 3=grave)	_____								= ____ x 5 = _____
3. Estado general (0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible)	_____								= ____ x 7 = _____
4. Número de las siguientes manifestaciones clínicas: · Artritis/artralgia · Iritis/uveítis · Eritema nodoso/pioderma/aftas · Fisura anal/fístula/absceso · Otras fístulas · Fiebre > 38,5 en la última semana									_____ x 20 = _____
5. Tomando antidiarreicos (0=No; 1=Sí)									_____ x 30 = _____
6. Masa abdominal (0=No; 2=Dudosa; 5=Sí)									_____ x 10 = _____
7. Hematocrito Hombre (47%) – Valor actual Mujer (42%) – Valor actual									_____ x 6 = _____
8. Peso corporal (1 – peso/peso estándar) x 100 (añadir o sustraer según el signo)									_____ x 1 = _____
									CDAI = _____

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta

Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a:

- CDAI < 150 : No activo
- CDAI 150-220 : Brote leve
- CDAI > 220 y < 450 : Brote moderado
- CDAI > 450 : Brote grave

Tabla 4. CDAI. Crohn's Disease Activity Index

Colitis inclasificable/indeterminada (CI): El concepto de colitis indeterminada se acuñó por primera vez para definir el 10-15% de casos de EII en los cuales había dificultades para distinguir entre CU y EC en piezas de colectomía tras colitis fulminante, pero la generalización actual de la endoscopia, hizo que pasara a emplearse en fases muy precoces de la enfermedad basándose en aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos.

Se ha propuesto reservar el término de colitis indeterminada exclusivamente para aquellos pacientes colectomizados, en los que el examen de la pieza quirúrgica no hace posible la diferenciación entre CU y EC, y utilizar el concepto de colitis inclasificable (o EII inclasificable) para aquellos pacientes con EII limitada al colon, en los que no podamos decantarnos ni por EC ni por CU².

Existen opiniones contradictorias acerca de si la colitis inclasificable es una entidad estable o es una colitis en evolución bien hacia CU o EC.

2.Incidencia y prevalencia

Respecto a la incidencia de la EII, clásicamente se describía un gradiente norte-sur, con mayor incidencia en Norte América, Reino Unido y países del norte de Europa. Aunque estas diferencias siguen existiendo⁴, la tendencia tiende a igualarse progresivamente, al menos en el sur de Europa, motivado por un lado por la estabilización de las tasas en los países del norte y por otro por el progresivo aumento en el número de casos en los países del sur de Europa (como el nuestro), donde la EII constituye hoy en día un problema muy frecuente⁵.

Globalmente las tasas de incidencia actual de la CU en países occidentales, si bien es variable por las diferencias metodológicas entre los distintos estudios, oscila entre 5-18 personas por 100.000 habitantes y año⁶.

La incidencia de la EC es algo menor, estimándose en los países occidentales entre 3,9-7 personas por 100.000 habitantes y año⁷.

Los estudios más recientes realizados en la población general española muestran tasas de incidencia similares, en torno a 7,2-9,6 casos por 100.000 habitantes y año para la CU y 3,9-7,5 casos por 100.000 habitantes y año para la EC. Tasas muy superiores a

las descritas en estudios previos españoles, lo que se justifica, en parte, por problemas metodológicos en los estudios iniciales y, en parte, por un aumento real de la incidencia en relación con el desarrollo socioeconómico experimentado en nuestro país⁷⁻¹⁰.

En cuanto a la prevalencia (número de casos existentes en un momento de tiempo dado) los estudios publicados son escasos, pero podemos estimar que la prevalencia es aproximadamente 10-14 veces la incidencia en la CU y 10-20 veces la incidencia en la EC.

3.Etiopatogenia

En la etiopatogenia de la EII, la aproximación multidisciplinaria (epidemiológica, histopatológica, genética e inmunológica) a sus 2 fenotipos clínicos principales, junto con los hallazgos obtenidos en diferentes modelos de enterocolitis experimentales (espontáneas, inducidas por agentes químicos, por defectos en la barrera epitelial o por manipulación genética del sistema inmunitario) permiten tener hoy algunas ideas sobre “el cómo” y “el por qué” de éstas. Así, todo inclina a pensar que la EII traduce un conflicto inmunológico entre antígenos (Ag) intraluminales procedentes fundamentalmente de la flora microbiana intestinal y el sistema inmunitario local (tanto innato como adquirido), el que, por diversas razones, ha perdido su habitual “actitud tolerante” frente a aquel ecosistema microbiano; todo esto bajo una compleja regularización poligénica, con acontecimientos mutacionales que pueden manifestarse en diferentes parcelas patogénicas, modulada por factores ambientales todavía mal conocidos(fig.1)¹¹.

Como consecuencia de aquel conflicto, se pone en marcha una respuesta inmunitaria agresiva y quizá aberrante, que origina una inflamación local crónica y recurrente, con 2 expresiones anatomoclínicas fundamentales. Por una parte, la CU como una inflamación superficial, difusa, continua, simétrica y ulcerohemorrágica a lo largo del tramo colorrectal del intestino. Y por otra, la EC como una inflamación segmentaria, asimétrica, transmural, obstructiva o fistulizante, localizada en cualquier zona del tubo digestivo, con preferencia por el íleon terminal, el colon derecho y la región perianal. Con frecuencia, ambos procesos tienden a expresarse con focos

inflamatorios en territorios extraintestinales, lo que muestra una cierta vocación de enfermedad sistémica¹²⁻²⁰.

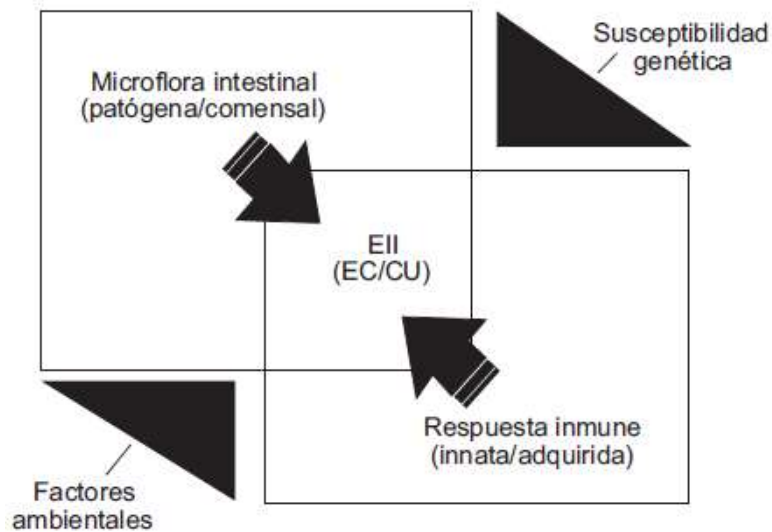


Figura 1: Etiopatogenia de la EII

Las circunstancias que ponen en marcha y cronifican la EII en sus 2 formas principales (la CU y la EC) circulan a lo largo de 3 vectores de acción: la microflora intestinal, una cierta predisposición genética y algunos factores ambientales^{12,14,20}. La acción convergente de todos ellos induce una reacción inmunológica enérgica y persistente, cuya consecuencia final es la inflamación crónica de algún segmento del tubo digestivo.

3.1. La microflora intestinal

Éste parece ser el vector etiológico más importante en el desarrollo de la EII. Hay toda una serie de datos clínicos y experimentales que apoyan fuertemente la importancia de la microflora intestinal en el desarrollo de la EII²¹⁻²⁹. Entre éstos destacan los siguientes:

a) la localización preferente de las lesiones en el íleon terminal y en el colon, donde la densidad microbiana es máxima.

b) el parecido histológico de las lesiones granulomatosas de la EC y las de algunas infecciones por micobacterias, entre ellas, la enfermedad de Johne de los rumiantes.

c) el que los antibióticos de amplio espectro mejoren la inflamación de la EC ileocólica.

d) la posibilidad de disminuir las recidivas postoperatorias de la EC al tratar a los pacientes con metronidazol u ornidazol.

e) la prevención de las recidivas de la CU al manipular la flora intestinal con prebióticos.

f) el hecho de que, en pacientes con EC, el aislamiento quirúrgico de algún segmento del íleon terminal mejore la lesión inflamatoria, mientras que la reinfusión del contenido intestinal en la zona excluida reactive la inflamación en pocos días.

g) el que los pacientes de EII exhiban respuestas serológicas y de sus células T frente a numerosas bacterias entéricas propias, cosa que no ocurre en los sujetos normales.

h) el descubrimiento de que ciertas mutaciones de genes que codifican la síntesis de proteínas receptoras de estructuras moleculares bacterianas por parte del sistema inmunitario innato se asocian a una mayor susceptibilidad de tener EC.

i) el que los defectos en la función bactericida de la barrera epitelial del intestino de ratones favorezca el desarrollo de enterocolitis experimentales.

j) el argumento más convincente a favor del papel etiológico de la microflora intestinal procede de la imposibilidad de producir cualquier modelo de enterocolitis experimental cuando los ratones objeto de éste se estabulan en ambientes asépticos, completamente libres de gérmenes, y bastan sólo unos días en un ambiente normalmente séptico para que la inflamación intestinal se desarrolle en estos roedores. Este hecho definitivo justifica la afirmación coloquial entre investigadores del tema de que “sin bacterias no hay colitis”, aunque en modo alguno se pueda hablar de “colitis bacteriana”.

Aunque ni la EC ni la CU cumplen los postulados de Koch para que se las considere enfermedades infecciosas propiamente dichas, desde su descubrimiento se

han postulado numerosos gérmenes como posibles patógenos causantes de éstas. Así, en algún momento puntual se ha sospechado de microorganismos como *Escherichia coli*, *Clostridium*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Yersinia enterocolitica*, alguna micobacteria y ciertos virus (citomegalovirus, herpes, etc.). Sin embargo, sólo 2 de estos microorganismos han recibido alguna consideración particular: *Mycobacterium paratuberculosis* y las cepas enteroadherentes e invasivas de *E. coli*^{24,30}.

- La lesión granulomatosa que caracteriza a la inflamación de la EC recuerda mucho a la que provoca el bacilo tuberculoso en los seres humanos y, sobretodo, a la inflamación de la enfermedad de Johne en los rumiantes, provocada por *M. paratuberculosis*. Fue hace 20 años cuando se cultivó este germen a partir de piezas de resección intestinal de algunos pacientes afectados de EC. A partir de entonces, se han publicado numerosos trabajos en los que se han comunicado datos, poco contrastados y a veces contradictorios, sobre la posible asociación de esta micobacteria y la EC, como el hallazgo de este germen en la sangre, del ácido desoxirribonucleico (ADN) de éste en los tejidos de pacientes afectados de EC o la respuesta favorable (en alguna ocasión) a agentes tuberculostáticos, etc. El hecho de que este germen estuviese presente en la leche pasteurizada procedente de vacadas infectadas y en el suelo en el que se mueven y viven estos rumiantes apuntaba a la posibilidad de una infección zoonótica. Sin embargo, y a pesar de todos estos datos, nunca se han obtenido pruebas histoquímicas de la infección intestinal por parte de este microorganismo en pacientes con EC; el ADN de éste no se ha localizado preferentemente en el íleon terminal de estos pacientes, como cabría esperar; una infección por micobacterias se agravaría al tratarla con fármacos inmunosupresores (corticoides, anti-TNF “tumor necrosis factor antibodies/anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral” (anti-TNF), etc.), cosa que no ocurre en la EC y, por último, cuando se realizó en Australia un estudio ciego bien aleatorizado entre pacientes tratados con una combinación de antibióticos eficaz contra *M. paratuberculosis* y un placebo, se vió, que después de un año de tratamiento, no hubo diferencias significativas entre ambas ramas del estudio. A la vista de las numerosas publicaciones sobre esta posibilidad

etiológica, la idea más razonable es que quizá este germen puede desempeñar algún papel como inductor de la EC, junto con el conjunto de bacterias comensales entéricas, en un subgrupo de pacientes genéticamente susceptibles, sobre todo en aquellos que exhiben un defecto para eliminar gérmenes de crecimiento intracelular. También podría ocurrir que este germen, relativamente frecuente en ciertos ambientes, colonizase selectivamente la mucosa lesionada de la EC. Pero sea como fuere, parece poco probable que se lo pueda responsabilizar de ésta³¹⁻³⁶.

- En los últimos años, se ha identificado una cepa especialmente virulenta de *E. coli* en más del 20% de las biopsias mucosas de pacientes con EC, con lesiones recurrentes crónicas en la zona del íleon terminal. Se trata de una cepa enteroadherente e invasiva de *E. coli*, que sólo se encuentra en el 6% de los controles. Debido a su dotación de pelos tipo 1, estos gérmenes se adhieren con facilidad a las células epiteliales del intestino que, a su vez, muestran una hiperexpresión del receptor membranario específico para esta cepa, la CEACAM-6 (carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule “molécula de adherencia 6 del Ag carcinoembrionario”). Esta adherencia facilita la invasión microbiana de los macrófagos (MFG) residentes en la lámina propia de la mucosa intestinal, hecho que induce en estas células la producción de TNF- α , y en los linfocitos T (LT) la secreción de interferón gamma (IFN-g), citosinas prominentes entre las biomoléculas activas en la EC³⁷⁻⁴⁰.

Además, parece que los pacientes con EC son más sensibles a la infección por este tipo de cepa adherente e invasiva de *E. coli*, ya que estos sujetos exhiben con frecuencia mutaciones del gen NOD2/CARD15 que codifica, una proteína receptora específica del muramil dipéptido (MDP) de los peptidoglucanos bacterianos. Aquellas mutaciones deterioran la función defensiva de los MFG frente a bacterias intracelulares, lo que puede originar una acumulación microbiana que induce una respuesta inmunológica del sistema mononuclearfagocítico y la formación de lesiones granulomatosas. A su vez, las citosinas IFN-g y TNF- α son capaces de inducir una expresión máxima del receptor carcinoembrionario CEACAM-6 en los enterocitos, con lo que se facilita (más si cabe) la adherencia de aquella cepa de *E. coli* y

se cierra todo un “bucle” de acontecimientos, en el que la protagonista es esa cepa hipervirulenta de *E. coli* presente, a través de su ácido desoxirribonucleico (ADN), en los granulomas microdisecados de pacientes con EC.

Por tanto, parece que estas cepas adherentes e invasivas de *E. coli* se asocian con cierta frecuencia a la EC ileal, sobre todo en lesiones recurrentes posquirúrgicas (el 36% de los casos frente al 6% en los casos controles), lo que sugiere un posible papel en la iniciación de la inflamación. En cambio, la prevalencia de este germen en la EC colónica alcanza a menos del 4% de los casos, frente a un 0% en las biopsias de CU y menos de un 2% en los controles. De seguir confirmándose estos hallazgos, podría pensarse en un posible papel etiológico de estas cepas adherentes e invasivas de *E. coli* en la EC ileal de sujetos genéticamente susceptibles.

- A pesar de los datos que apuntan a la posible participación de algunos patógenos específicos (*M. paratuberculosis* y *E. coli* adherente e invasivo) es evidente que no se está ante una enfermedad infecciosa convencional, y lo más probable es que sea la microflora comensal del intestino, en su conjunto, la que un buen día pierde su actividad de “simbiosis” con el huésped que la aloja y pasa a una actividad de “disbiosis”, lo que pone en marcha una reacción inmunológica agresiva que termina inflamando de manera continua a la pared intestinal, en sujetos genéticamente predispuestos, con la ayuda evidente de numerosos factores ambientales. Es probable que puedan contribuir a esta “disbiosis” algunas alteraciones discretas en el balance de especies microbianas beneficiosas (como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, etc.) frente a especies peligrosas (*Bacterioides*, *Enterococcus*, *Klebsiellas*, etc.). También pueden contribuir a esta “disbiosis” el descenso de la biodiversidad bacteriana o la adquisición de factores de virulencia, como la hiperexpresión de flagelina por parte de ciertas especies de *Clostridium*, la adquisición de superoxidodismutasa por parte de *Enterococcus faecalis* y la misma adquisición de propiedades adherentes e invasivas por parte del *E. coli*, anteriormente comentada^{23,24,41-}

45.

3.2. Predisposición genética

La EII goza de un cierto componente hereditario no mendeliano realizado a través de un impacto poligénico complejo, cuyos protagonistas se están empezando a conocer^{6,19,46-49}. Los datos de los que hoy se dispone sobre este argumento proceden de 2 fuentes principales: por una parte, la epidemiología descriptiva del proceso y, por otra, la identificación de genes de susceptibilidad.

3.2.1. Epidemiología descriptiva

El perfil epidemiológico de la EII apoya la idea de un significativo factor hereditario en ésta. Así, en principio se pensó que esta enteropatía inflamatoria era más frecuente en la población caucásica que entre etnias no caucásicas (asiáticas, afroamericanas, etc.). Sin embargo, con el paso del tiempo se ha ido comprendiendo que esta distinta frecuencia depende, en gran parte, de las diferencias en el estilo de vida y en las condiciones ambientales más que en auténticas diferencias genéticas. No obstante, lo que sí es evidente es que los sujetos de etnia judía muestran una prevalencia de la EII 2 a 4 veces superior a la de cualquier otro grupo caucásico y esta prevalencia es más acusada entre judíos ashkenazitas que entre sefarditas^{6,49,50}. Este dato epidemiológico, de origen genético, viene avalado (desde la patología animal) por la incidencia preferente de enterocolitis inflamatorias espontáneas similares a la EII humana en ciertas cepas de ratones (C3H/HeJBIR y Samp1/Yit).

Apunta también, en el sentido de una cierta incidencia hereditaria, el hecho de que la EII se asocie a algunos síndromes genéticos. Así, se sabe que un 3% de los sujetos que presentan síndrome de Turner y un 16% de los sujetos que presentan síndrome de Hermansky-Pudlak presentan concomitantemente una EII^{51,52}.

Es notoria la agregación familiar de la EII, ya que en un 10 a un 20% de los pacientes es posible encontrar algún miembro de la familia afectado y, en ocasiones, se ha comprobado concordancia familiar para el tipo EII e incluso para la localización de ésta^{6,49,53-55}. El riesgo de que se dé este proceso entre los hijos cuando ambos padres lo presentan llega a alcanzar al 33% de ellos.

Los estudios en gemelos son los que han proporcionado más información sobre el peso del vector genético en el desarrollo de la EII. La tasa de concordancia es mucho mayor entre gemelos monocigotos que entre gemelos dicigotos, y es más llamativa en la EC que en la CU^{6,49,56,57}. Así, se ha comunicado una concordancia genética que se sitúa entre el 20 y el 50% para el caso de gemelos monocigotos, cuando uno de ellos desarrolla la EC, y del 10% para el caso de gemelos dicigotos, mientras que para pacientes con CU esta concordancia baja a un 16% para gemelos monocigotos y a un 4% para gemelos dicigotos. En resumen, se puede decir que el impacto genético es sensiblemente mayor en la EC que en la CU, aunque en gemelos univitelinos raras veces alcanza al 50% de los casos, lo que apunta a la gran importancia de los factores ambientales en el desarrollo de la EII, al margen de la predisposición genética.

Ambas formas anatomoclínicas de EII, la CU y la EC, pueden coexistir en algunas familias. Así, se calcula que el riesgo de que un paciente con CU tenga familiares afectados de EC es del orden de 1,72 veces lo normal, y el riesgo de que pacientes con EC tengan familiares con CU es del orden de 3,85 veces lo normal⁵⁴. Este hallazgo habla a favor de que ambos fenotipos de EII, a pesar de sus diferencias clinicopatológicas, deben compartir algunos genes de susceptibilidad.

En los pacientes afectados de EII se ha descubierto una serie de marcadores biológicos subclínicos que, de alguna manera, son más o menos específicos de cada fenotipo. Así, se han descrito marcadores de permeabilidad intestinal aumentada en la EC y marcadores séricos en forma de ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibodies ‘anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos’) con patrón perinuclear (pANCA) en la CU. Todos ellos son más frecuentes en familiares sanos de pacientes con EII que en el resto de la población, incluidos entre esta última los cónyuges de aquéllos, dato que habla de cierta concordancia genética familiar^{49,58,59}.

3.2.2. Identificación de genes de susceptibilidad

Durante los últimos 20 años, varios grupos de investigadores han practicado amplios estudios del genoma en algunas cohortes de hermanos afectados de determinada forma de EII. De esta manera, se han ido identificando algunas regiones cromosómicas compartidas, en las que se sospecha que puedan estar localizados genes

cuya mutación propiciaría el desarrollo del proceso. Estas regiones se han denominado con las siglas IBD (inflammatory bowel disease) y un sufijo numérico correlativo, de acuerdo con el orden cronológico de descubrimiento⁴⁹.

De esta manera, se han localizado las regiones IBD1 (cromosoma 16q); IBD2 (cromosoma 12q); IBD3 (cromosoma 6p); IBD4 (cromosoma 14q); IBD5 (cromosoma 5q); IBD6 (cromosoma 19p) e IBD7 (cromosoma 1p). De todas maneras, aunque sean importantes estos hallazgos de regiones cromosómicas “sospechosas”, hay que reconocer que se encuentran a gran distancia del objetivo final, que no es otro que la identificación de genes concretos cuya mutación pueda crear un grado mayor o menor de susceptibilidad de desarrollo de algún tipo de EII. La dificultad estriba en el hecho de que en cada una de estas regiones IBD pueden situarse centenares de genes candidatos a desarrollar aquella función patogénica.

Dos, fueron los sistemas iniciales de investigación utilizados para la identificación de genes concretos en enfermedades de etiología multigénica: la clonación posicional, mediante la utilización de estudios de “ligamiento”, y la aproximación a genes presuntamente candidatos, mediante la utilización de estudios de asociación de casos y controles. Con estas herramientas de trabajo se empezó a localizar algunos genes.

En la región IBD1 se ha identificado el primer gen relacionado con la susceptibilidad de presentar EC. Se trata del llamado gen NOD2 (nucleotide oligomerization domain 2) actualmente rebautizado como CARD 15 (caspase recruitment domain 15), localizado en el cromosoma 16q1.2. En condiciones normales, el gen NOD2/CARD15 codifica la síntesis de una proteína que actúa como receptora citosólica, en células del sistema inmunitario innato (MFG y células dendríticas (CD)) de peptidoglucanos bacterianos a través de su componente MDP.

En el año 2001, 2 grupos de investigadores comunicaron la asociación entre mutaciones de ese gen y la aparición de una EC de localización ileal y evolución fibroestenótica^{28,29}. Aunque se ha descubierto una treintena de posibles mutaciones del gen NOD2/CARD15, hoy se sabe que sólo 3 de ellas se asocian a un 25-35% de pacientes de ancestro europeo afectados de EC, sin que esta asociación se dé en pacientes de etnias asiáticas ni tampoco en sujetos afectados de CU^{49,60-65}. Estas mutaciones se producen por la sustitución de un solo aminoácido en una región rica en

repeticiones de leucina responsable del reconocimiento de la molécula MDP, que es la “zona biológica activa” de los peptidoglucanos bacterianos.

Parece, que cuando se presenta una mutación de este gen, el riesgo de tener una EC es de 2 a 3 veces lo normal; pero este riesgo sube de 20 a 40 veces lo normal cuando se presentan 2 mutaciones. Al ser la prevalencia de la EC en los países de Europa occidental del orden de 1 a 2 casos por cada 1.000 habitantes, se puede calcular que la susceptibilidad de presentar una EC con 2 mutaciones del gen NOD2/CARD15 oscila entre un 4 y un 8% de los sujetos. A la vista de estos cálculos de epidemiología genética, puede afirmarse que se está ante un acontecimiento mutacional con poca penetrancia, dado que en menos del 10% de las personas portadoras de 2 mutaciones del citado gen se desarrolla una EC. Este hecho apunta con claridad a que son necesarias otras anomalías genéticas de susceptibilidad y, sobre todo, del efecto de factores ambientales, para poner en marcha el proceso inflamatorio de la EC.

En el año 2004, se descubrió, que 2 variantes funcionales de los genes OCTN (organic cation transporter)1 y OCTN2, localizados en la región IBD5 (cromosoma 5q3.1), se asocian a una susceptibilidad incrementada de tener una EC por parte de los individuos que presentan acontecimientos mutacionales en el segmento de transcripción del primero y en la región promotora del segundo. Ambos acontecimientos afectan a la transcripción y función de las proteínas transportadoras de cationes orgánicos⁶⁶. Ese mismo año, se identificó un tercer gen también relacionado con la EC. Se trata del gen DLG5, localizado en el cromosoma 10, que en condiciones normales codifica la síntesis de una proteína que asegura el andamiaje celular y que parece ayudar a mantener la integridad epitelial. Se han encontrado variaciones mutacionales de este gen en el 10% de los pacientes afectados de EC⁶⁷.

Algunas variantes del gen PPARG (peroxisome proliferative-activated receptor gamma) parecen ser las causantes de la colitis crónica esporádica que tienen los ratones de la raza SAMP1/Yit. Igualmente, parece que algunos raros polimorfismos de este gen, situado en los seres humanos en el cromosoma 3, se asocian de alguna manera a la EC humana. Es bien conocido que la proteína codificada por el gen MDR1 (multidrug resistance gene 1) actúa normalmente como un transportador que rige el flujo transmembranario de fármacos en las células. Algunas variantes mutacionales de este gen parecen comportarse como un factor de susceptibilidad de la CU^{19,67}.

En la región IBD3 (cromosoma 6p1.3) están situados los genes que codifican la síntesis de los HLA (human leukocyte antigen ‘antígenos de histocompatibilidad’) de clase II y los de la superfamilia TNF. Al revés de lo que ocurre con otras enfermedades de patogenia inmunitaria (artritis reumatoide, diabetes mellitus tipo 1, esclerosis múltiple, etc.), la asociación entre genes del sistema HLA y la incidencia de la EII es poco consistente. De todas maneras, la CU se ha asociado al genotipo HLA-DR2 (DRB1* 1502) en pacientes japoneses, mientras que en enfermos europeos la CU parece asociarse discretamente al genotipo HLA-DR3 (DRB1* 0103). Las asociaciones de los Ag de clase II del sistema HLA a la EC son menos convincentes, aunque parece que el genotipo HLA-DR1 se ha relacionado con esta variante de la EII^{12,49,67}.

Finalmente, el gen NOD1/CARD4, localizado en el cromosoma 7p1.4, codifica la síntesis de una proteína que se comporta normalmente como un receptor citosólico con función parecida a la del receptor NOD2. Parece que un polimorfismo complejo de este gen se asocia a un incremento de susceptibilidad de presentar tanto EC como CU⁶⁷.

En los últimos años, el conocimiento creciente del genoma humano (Human Genome Project), junto con la puesta a punto de una tecnología de genotipaje de “alto rendimiento”, está permitiendo realizar investigaciones genéticas en gran escala. De esta manera, se están descubriendo con gran rapidez qué polimorfismos o variantes genéticas se asocian a un cierto riesgo de presentar enfermedades de etiología compleja (poligénica y ambiental), como el asma, la diabetes, el cáncer, la cardiopatía isquémica y, por supuesto, la EII. Se está haciendo referencia a los programas de investigación conocidos como Genome-wide Association Studies (identificados con el acrónimo GWAS), que posiblemente conducirán a dibujar la “arquitectura genética” de procesos tan complejos como la EII⁶⁸.

Con la tecnología GWAS, aparte de confirmar el papel de susceptibilidad de algunos polimorfismos genéticos identificados en la era previa (genes NOD2/CARD15, DLG5, etc.), se han descubierto otras nuevas asociaciones^{67,69-73}.

De esta manera, se conocen ya en el momento actual, cerca de 40 genes, y sus polimorfismos o variantes incrementan el riesgo de desarrollo de una EC en las personas que los exhiben en su mapa genético. Entre estos nuevos genes descubiertos con la tecnología GWAS e implicados en la EC se encuentran el gen TNF-SF15 (cromosoma 9q3), perteneciente a la superfamilia de genes TNF; el gen IL-23R

(cromosoma 1p3) que codifica la síntesis del receptor de la citosina IL-23 (con importante papel en la diferenciación de la línea celular Th-17); los genes implicados en la autofagia, ATG16L1 (cromosoma 10q2) e IRGM (cromosoma 5q3), cuyas proteínas normales desempeñan un papel importante en la defensa antimicrobiana del sistema inmunitario innato, inducen la autofagia celular y, con esto, la eliminación de patógenos intracelulares (micobacterias, etc.), acontecimiento que no realizan algunos de sus polimorfismos; también parecen desempeñar algún papel los genes PTGR4 (cromosoma 5p1), MST1 (cromosoma 3p2), PTPN2 (cromosoma 18p1), etc.

Algo menos de un tercio de estos genes cuyos polimorfismos se asocian a la EC parece que predisponen también a presentar CU. Entre ellos destacan el citado gen IL-23R, comentado anteriormente, y otros menos conocidos, como los genes IL-12B (cromosoma 5q3), JAK2 (cromosoma 9p2), STAT-3 (cromosoma 17q2), etc.

Con la tecnología GWAS, se están empezando a localizar algunos polimorfismos que podrían actuar como inductores selectivos de la CU en el cromosoma 1p36 (en los genes OTUD3 y PLA2G2E) y del cromosoma 12q15 (genes de las IL-22, IL-26 y del IFN-g).

El tremendo giro tecnológico que está significando la “era de los GWAS” para la búsqueda en gran escala de polimorfismos genéticos implicados en la susceptibilidad de presentar la EII está empezando a dar sus primeros rendimientos, como confirmar el carácter altamente poligénico de esa susceptibilidad; confirmar, igualmente, que junto con genes que parecen participar en la realización exclusiva de la EC o de la CU, hay otros que participan de manera inespecífica en la EII en su conjunto; subrayar que la carga genética de la EC es muy superior a la de la CU; descubrir que, a pesar de la escasa penetrancia de los polimorfismos del gen NOD2/CARD15 en la inducción de la EC, ellos solos son los causantes de más del 20% de la predisposición genética de ésta.

3.3. Factores ambientales

El tercer vector por el que circulan otras circunstancias etiológicas que influyen en el desarrollo de la EII está formado por el amplio manojito de factores ambientales o factores de riesgo externo que modulan la respuesta inflamatoria, al alza o a la baja^{4,6,74,75}. La importancia de este vector etiológico viene avalada por 3 hechos. En

primer lugar porque, aunque es notable la predisposición genética en la realización de la EII, sobre todo en la EC, raras veces, en este último proceso, se alcanza el 50% de concordancia entre gemelos monocigotos. En segundo lugar, por las modificaciones que las emigraciones de poblaciones humanas produce sobre la prevalencia de la EII en éstas, prevalencia que se aproxima a la del país de acogida. Y en tercer lugar, por el progresivo incremento de la incidencia de esta enfermedad en los países en desarrollo, a medida que su estilo de vida se ha ido “occidentalizando”. Hechas estas consideraciones, se intentará resumir lo que se conoce, que no es mucho, y lo que se sospecha, que es bastante, sobre este argumento.

- La lactancia materna estimula la maduración y el desarrollo de la mucosa del tubo digestivo, y algunos estudios indican que el haber recibido esta alimentación posnatal aminora el riesgo de tener EII⁷⁶. Sin embargo, los resultados de este estudio no se han confirmado.
- Hace años, algunos autores pensaron en la posibilidad de que en la patogenia de la EC desempeñase un papel un factor isquémico provocado por infartos intestinales multifocales. Al buscar motivación sobre este acontecimiento, se sugirió la posibilidad de que estas lesiones isquémicas fuesen secundarias a una vasculitis granulomatosa producida por una infección persistente por el virus del sarampión⁷⁷⁻⁸⁰. Sin embargo, las pruebas epidemiológicas, inmunohistoquímicas o serológicas a favor de este argumento han sido muy dispares y, en general, poco convincentes. Por otra parte, parece que el antecedente de gastroenteritis infecciosa aguda incrementa el riesgo de tener una EII⁸¹.
- Por el contrario, se ha especulado con la posibilidad de que algunos factores ambientales podrían actuar como “protectores” contra el desarrollo de la EII. Así, se ha sugerido que el contacto con animales estabulados en granjas (ganado vacuno, caballo, etc.) durante los primeros años de la vida, disminuye el riesgo de tener una EII^{4,75}. Esta observación no confirmada, casa con la hipótesis de que la exposición a parásitos (helminths, etc.) y microorganismos potencialmente patógenos de los que son portadores aquellos animales, en la primera infancia, confiere protección a estos niños de tener enfermedades mediadas por reacciones inmunitarias (alérgicas, inflamatorias o autoinmunitarias), tal como sugiere la llamada “hipótesis de la higiene”.

- En un metaanálisis publicado en el año 2000 que recoge los resultados de 17 estudios epidemiológicos de tipo casos y controles, se ha concluido que la apendicectomía practicada en la infancia disminuye en un 69% el riesgo de desarrollo posterior de una CU, pero es muy dudoso el efecto de esta intervención sobre la incidencia de una EC^{6,82-84}. Lo mismo ocurre en el modelo experimental que más se parece a la CU humana: los ratones deficientes en el TCR- α (T cell receptor alpha 'receptor alfa de las células T'), en los que se desarrolla una colitis espontánea a las 3 o 4 semanas de vida, acontecimiento que se evita practicando la apendicectomía precoz.
- El tabaquismo, en forma de hábito de fumar cigarrillos, es el factor exógeno que muestra un efecto más claro sobre la incidencia de la EII, y curiosamente este efecto es opuesto sobre la CU y la EC. En el mejor metaanálisis publicado sobre este tema, que comprende 9 estudios de pacientes con EC y 13 estudios de casos de CU, se ve con claridad que el hábito sostenido de fumar incrementa el riesgo de tener la EC al doble de lo normal y, por el contrario, aminora el de tener la CU a la mitad de lo normal. Cuando se abandona este hábito se invierten aquellas tendencias^{6,85-87}.
- Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos en busca de la posible existencia de alguna relación entre la toma persistente de anticonceptivos orales y el desarrollo de la EII⁸⁸⁻⁹⁰. Se pueden resumir los hallazgos de estos trabajos diciendo que con la primera generación de anticonceptivos, tomados en las dosis habituales de aquella época, parece que había una cierta asociación con el desarrollo de una EC. Por el contrario, este efecto es más dudoso con las dosis menores utilizadas con los anticonceptivos de la segunda y tercera generación.
- Se ha sospechado el posible papel etiológico de algunos componentes de la dieta^{6,91-95}. Así, se ha comentado que la inclusión en el régimen alimentario de azúcar refinado propicia el desarrollo de la EC, y el uso de margarina en exceso se ha asociado al desarrollo de la CU. Una dieta pobre en verduras y fruta aumentaría el riesgo de EC. Lo mismo ha ocurrido en Japón, donde la incidencia de EC ha aumentado en estos 50 últimos años, lo que ha coincidido con el descenso del consumo de pescado (rico en grasas poliinsaturadas omega-3) y su sustitución por proteínas cárnicas (ricos en ácidos grasos poliinsaturados

omega-6). Sin embargo, hoy no se tienen pruebas concluyentes de que la dieta desempeñe algún papel en la etiología de la EII.

- Es controvertido el posible efecto adverso de la toma crónica de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en la incidencia de la EII o en la exacerbación de ésta, efecto sorprendente para unos fármacos a los que se califica de “antiinflamatorios”^{96,97}. Es posible que este hecho guarde relación con el aumento de la permeabilidad del epitelio intestinal que provocan estos fármacos.
- Cada vez se conoce mejor que las entidades que integran la EII son más prevalentes en países desarrollados del llamado mundo occidental que en países subdesarrollados. Este hecho podría guardar relación con el mejor nivel higiénico y sanitario de los primeros y, con esto, con un descenso drástico de infecciones parasitarias (helmintos y protozoos) que suelen originar respuestas inmunitarias de tipo Th2, con secreción de citocinas antiinflamatorias (IL-4, IL-5 e IL-13). En ausencia de este tipo de acontecimiento inmunológico sería más fácil el desarrollo de una EII (“teoría de la higiene”)^{98,99}.

3.4. Disfunción epitelial y respuesta inmunitaria

En condiciones funcionales normales, esta extensa frontera representa una “interfase inteligente” entre 2 mundos condenados a vivir en paz: el de los Ag microbianos y alimentarios, por parte del espacio intraluminal, y el del sistema celular inmunocompetente (innato y adquirido), por parte del espacio mucoso. Cuando por alguna razón se deteriora esta barrera, aquellos Ag atraviesan el epitelio intestinal y se rompe el estado de “tolerancia inmunitaria”, que permitía la coexistencia pacífica de aquellos 2 mundos. Al ocurrir esto, se provocan respuestas inmunitarias capaces de originar la inflamación crónica de la pared intestinal^{99,100}.

3.4.1. Disfunción epitelial

- En pacientes afectados de EC como en sus familiares directos asintomáticos, se ha detectado un incremento de la permeabilidad intestinal, lo que indica una

disfunción epitelial de naturaleza genética. Esta disfunción no se ha detectado en la CU^{19,47,100,101,102}.

- El conocimiento de que ciertos acontecimientos genéticos concretos incrementan el riesgo de presentar una EC o una CU a través de mutaciones de genes que codifican la síntesis de proteínas implicadas en el mantenimiento de la integridad funcional del epitelio intestinal^{46,47,66,67,69}. Así ocurre con los genes OCTN1 y OCTN2, cuyas proteínas se comportan como eficaces transportadoras de cationes orgánicos a través del epitelio; con el gen DLG5, que codifica la síntesis de la guanilato-cinasa, molécula responsable del mantenimiento de la polaridad de las células epiteliales y con esto de su integridad, y con el gen MDR1, cuya proteína gobierna el flujo transmembranario de fármacos en las células. El común denominador de las mutaciones de estos genes es que, de alguna manera, facilitan el desarrollo de la EC (genes OCTN y gen DLG5) o de la CU (gen MDR1) a través de un cierto grado de disfunción epitelial.
- El gen NOD2/CARD15 codifica la síntesis de una proteína receptora de los peptidoglucanos bacterianos a través de su componente MDP, y mutaciones de este gen propician la aparición de la EC de localización ileal en colectivos de pacientes caucasianos. Pero además, se sabe que la proteína NOD2 se expresa también en las células de Paneth del intestino delgado y que, de alguna manera, su correcta expresión favorece la secreción de defensinas por parte de esta familia de células epiteliales. Ciertas mutaciones del gen NOD2/ CARD15 no sólo deterioran el reconocimiento bacteriano por parte de MFG y CD, sino que también disminuye la secreción de defensinas beta-2, beta-3, alfa-5 y alfa-6 por parte de las células de Paneth ileales. Sobre la base de estos hallazgos se ha sugerido la posibilidad teórica de que la EC fuese un “síndrome de inmunodeficiencia especial” por déficit de defensinas^{19,47,103-107}.
- Parece que el efecto adverso de la administración de AINE (aspirina, indometacina, etc.) a pacientes con EC se podría atribuir al incremento de la permeabilidad intestinal que provocan estos fármacos^{19,100,108}. El hecho de haber encontrado, en alguna ocasión, defectos de esta permeabilidad en parientes asintomáticos de enfermos con EC, tras la administración de AINE, indica la posibilidad de un trastorno genético primario.

- En algún momento se ha citado la existencia de una capa de moco anormalmente delgada sobre el epitelio colónico de pacientes con CU¹⁰⁹. De confirmarse este hecho, podría deteriorar la permeabilidad del epitelio colorrectal en esta EII y quizá se explicaría el efecto beneficioso que sobre ella ejerce el tabaquismo mantenido a través de un incremento de la secreción de ese moco, por las células caliciformes, inducida por la nicotina.
- La hiperexpresión de la estructura molecular CEACAM-6 (relacionada con el Ag carcinoembrionario) en las células del epitelio ileal de pacientes con EC facilita la ligazón y posterior penetración de cepas de *E. coli* “adherente e invasivas” en estos pacientes, con probable efecto patógeno sobre la pared intestinal. Es posible que la hiperexpresión de aquella molécula receptora sea inducida directa o indirectamente por la propia cepa de *E. coli*. Pero, sea como fuere, es un nuevo ejemplo de cómo las modificaciones funcionales de la barrera epitelial pueden influir, en algún momento, en la patogenia de la EII^{39,40,110,111}.
- La realización de algunas enterocolitis crónicas más o menos parecidas a la EII humana es también debida a lesiones del epitelio intestinal de los ratones involucrados en alguno de los modelos experimentales^{16,18}. Como por ejemplo: la ileítis espontánea que se desarrolla en los ratones de la cepa SAMP-1/Yit, es debida a una deficiencia congénita de la claudina-2, molécula involucrada en la conexión interepitelial de los enterocitos; la ablación del gen que codifica la síntesis de la N-caderina en ratones es la causante de un modelo experimental de colitis espontánea, produciendo una disfunción epitelial; el déficit del gen de la IL-10 y del gen MDR1, produce un aumento de la permeabilidad intestinal; la lesión tóxica de la barrera epitelial provocada por la administración continuada de sulfato sódico de dextrano. Todos estos modelos experimentales muestran, de manera clara, el papel que una barrera intestinal deteriorada por distintos caminos puede desempeñar en la realización de algo parecido a lo que, en los seres humanos, es la EII. Parece lógico extrapolar estos hallazgos en apoyo del argumento defendido de que en la barrera intestinal se puede desarrollar una parcela patogénica importante para algunas variantes etiológicas de la EII humana.

3.4.2. Respuesta inmunitaria

En la mucosa intestinal se sitúa el sistema celular inmunocompetente que hace frente al desafío constante de los Ag intraluminales, fundamentalmente microbianos. Este dispositivo celular se despliega en 2 líneas defensivas que actúan escalonadamente: una primera línea de acción inmediata formada por las células encargadas de la llamada inmunidad innata, pertenecientes de manera dominante al sistema mononuclear fagocítico. Una segunda línea, de acción retardada, es responsable de la llamada inmunidad adquirida o adaptativa y su labor corre a cargo de la población celular linfoide, que trabaja desde sus 2 brazos funcionales responsables de la inmunidad adquirida celular que realizan los LT y de la inmunidad adquirida humoral que protagonizan los linfocitos B (LB). Una cierta proporción de mastocitos y granulocitos eosinófilos completa la discreta expresión de células residentes inmunorreactivas que traducen la situación de “inflamación fisiológica permanente” en la que vive la mucosa intestinal como consecuencia de la vecindad del mundo antigénico intraluminal^{112,113}.

3.4.2.1. Inmunidad innata

La proteína NOD2 actúa como receptora intracitoplásmica del MDP, derivado de los peptidoglucanos de la pared de la mayoría de las bacterias, y con esto se activa el NF-kB que induce a una serie de genes para codificar la síntesis de citosinas y quimiocinas proinflamatorias. Las mutaciones del gen NOD2/CARD15 inducirían una hiperproducción de citoquinas proinflamatorias^{19,114}.

También se han comunicado alteraciones puntuales en la expresión de algunas proteínas de las familia TLR en la EII^{19,48,115,116}. Así, parece que la proteína TLR-3 se expresa de manera reducida en las células epiteliales intestinales de la EC, sin modificación sensible en la CU. Por otra parte, se ha comunicado una hiperexpresión de la proteína TLR-4 en las células epiteliales del intestino, tanto en la EC como en la CU. Y también se ha publicado que la presencia de ciertos polimorfismos genéticos de los receptores TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-6 y TLR-9 se asocian a la EII. De todas maneras, hoy se desconoce el papel patogénico que podrían desempeñar todas estas variantes mutacionales en la EII.

Se han encontrado relación entre algunos serotipos y genotipos del sistema HLA y la predisposición a tener EC o CU en determinadas etnias^{19,48}. No sería descabellado pensar que ciertas modificaciones en la operatividad de los Ag de clase II del sistema HLA situados en la membrana de las células presentadoras de Ag (CPAg) (CD, MFG, etc.) del sistema inmunitario innato podrían “distorsionar” la oferta antigénica al brazo celular de la inmunidad adquirida, con efectos lesivos sobre el entorno celular. Aunque esto no está probado.

3.4.2.2. Inmunidad adquirida celular.

Los pacientes con EC exhiben un perfil de citosinas en la lesión propia de una sublínea Th-1 preferente, con hiperexpresión de citosinas proinflamatorias clásicas, como el IFN-g y el TNF-a, y otras menos conocidas como las IL-21 e IL-27. Además, también se encuentra una tasa elevada de citosinas inmunorreguladoras como las IL-12 e IL-18 que, junto con el factor de transcripción T-bet (perteneciente a la familia de los factores de transcripción T-box), desempeñan un papel crucial en la diferenciación de células Th-0 en Th-1. La fuerte representación de las citosinas IL-23 e IL-17 en las lesiones de este proceso hablan a favor de una participación de la vía inmunopatogénica Th-17 en el desarrollo de la EC^{99,113,117-119}. A su vez, los LT de la lesión mucosa de pacientes con EC son especialmente resistentes a la apoptosis debido a la hiperexpresión en éstos de la molécula antiapoptótica Bcl-2, lo que conduce a la “inmortalización” de estos linfocitos, hecho que facilita la cronificación del proceso.

Por el contrario, en la CU, la oferta antigénica por parte de las CPAg del sistema inmunitario innato a la población de LT-CD4+ promueve una “seudodiferenciación” Th-2 algo difícil de caracterizar por ser incompleta, atípica y excepcional. Es una evolución Th-2 incompleta porque, aunque la mucosa colorrectal afectada es rica en IL-5 e IL-13 (citosinas Th-2 clásicas), no suele expresar un incremento de la IL-4. Es una evolución Th-2 atípica por la probable participación en la patogenia de la lesión mucosa de la CU de una pequeña fracción de linfocitos citolíticos naturales posiblemente causante de la secreción de la IL-13 con una clara actividad citotóxica sobre el epitelio colónico, hasta el punto de considerar a esta última como la citosina efectora clave de la CU. Por último, se está ante una evolución Th-2 excepcional, porque a los

acontecimientos que se han comentado se suma una pincelada exótica de autoinmunidad serológica avalada por la presencia frecuente de autoanticuerpos (auto-Ac)^{19,20,99,113,120}.

3.4.2.3. Inmunidad adquirida humoral

La inmunidad adquirida de tipo humoral en el intestino corre a cargo de la polimorfa celularidad de LB y de su último escalón madurativo: las células plasmáticas secretoras de Ac “antigenoespecíficos”, fundamentalmente de tipo IgA.

La inmunidad adquirida humoral del intestino que protagonizan los LB es de tipo IgA dimérica secretora. En cambio, en la EII, se pasa a una inmunidad sistémica de tipo IgG dominante, con cierto predominio de los Ac de tipo IgG1 e IgG3 en la CU y de tipo IgG2 en la EC. Así, en los pacientes con EII es frecuente encontrar Ac circulantes dirigidos contra Ag intraluminales microbianos.

El desarrollo, en los pacientes afectados de CU, de un patrón de auto-Ac séricos, en algún momento ha llegado a plantear la posibilidad de que este proceso pudiese realizarse a través de un mecanismo patogénico autoinmunitario. Como por ejemplo el Ac sérico de tipo IgG frente a una isoforma de la tropomiosina, o el auto-Ac sérico dirigido contra la región perinuclear del citoplasma de los neutrofilos (pANCA)^{13,14,121-125}. La respuesta probablemente distorsionada de las células del sistema inmunitario innato (MFG y CD) y del brazo celular del sistema inmunitario adquirido (LT-CD4+) al desafío de la microflora intestinal, de algunos Ag alimentarios y a veces de ciertos auto-Ag, provoca la producción de una serie de moléculas solubles bioactivas que riegan la mucosa intestinal, y al menos en la EC, los espacios transparietales, con el impacto tisular de citocinas. Todo este grupo de moléculas son las que provocan, de manera inespecífica, el daño inflamatorio intestinal y no son muy diferentes de las que se encuentran como respuesta a cualquier agresión exógena. Lo excepcional en la EII es la ausencia de un claro “culpable” de la agresión y el carácter crónico y recurrente de la lesión inflamatoria^{126,127}.

Podemos distinguir distintos mediadores moleculares de la inflamación:

- Citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6, IL-17, IL-23, IFN-g, TNF-a, etc.
- Citocinas inmunorreguladoras: IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-18, etc.

- Quimiocinas: péptido activador de los neutrófilos (IL-8), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), etc.
- Moléculas de adherencia: ICAM-1 (intercellular adhesión molecules-1 ‘molécula de adherencia intercelular-1’), ELAM-1 (endothelial leucocyte adhesión molecule-1 ‘molécula de adherencia endotelioleucocitaria-1’), etc.
- Factores de crecimiento: TGF- β , FGF (fibroblast growth factor ‘factor de crecimiento fibroblástico’), KGF (keratinocyte growth factor ‘factor de crecimiento queratinocítico’), PAF (platelet-activating factor ‘factor activador de las plaquetas’), etc.
- Eicosanoides: prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LTN).
- Radicales libres de oxígeno y nitrógeno: anión superóxido ($O^{\cdot-}$), radical hidróxilo (OH) y óxido nítrico.

El riesgo tisular por citosinas y otras moléculas solubles bioactivas es el escalón final de una secuencia multifásica de acontecimientos biológicos que terminan con el desarrollo de una inflamación crónica, con reactivaciones periódicas y con las imágenes de fibrosis, necrosis y angiogénesis, que caracteriza a las entidades anatomoclínicas de la EII^{14,113,128,129}. El entramado de todas estas moléculas dibuja un sistema extraordinariamente complejo de fuerzas biológicas “enredadas” entre sí, que parecen moverse al borde del caos. Aunque hay un amplio común denominador de todas ellas en la EII, parece que el despliegue y la expresión de éstas es algo diferente en la EC y la CU.

Una vez más, lo que se conoce sobre esta parcela patogénica, se ha aprendido del estudio cuidadoso de la patología humana de la EII y de la extrapolación a ésta de los hallazgos obtenidos a partir de algunos modelos experimentales de enterocolitis que recuerdan la EC y la CU humanas^{14,16,18,113,128}.

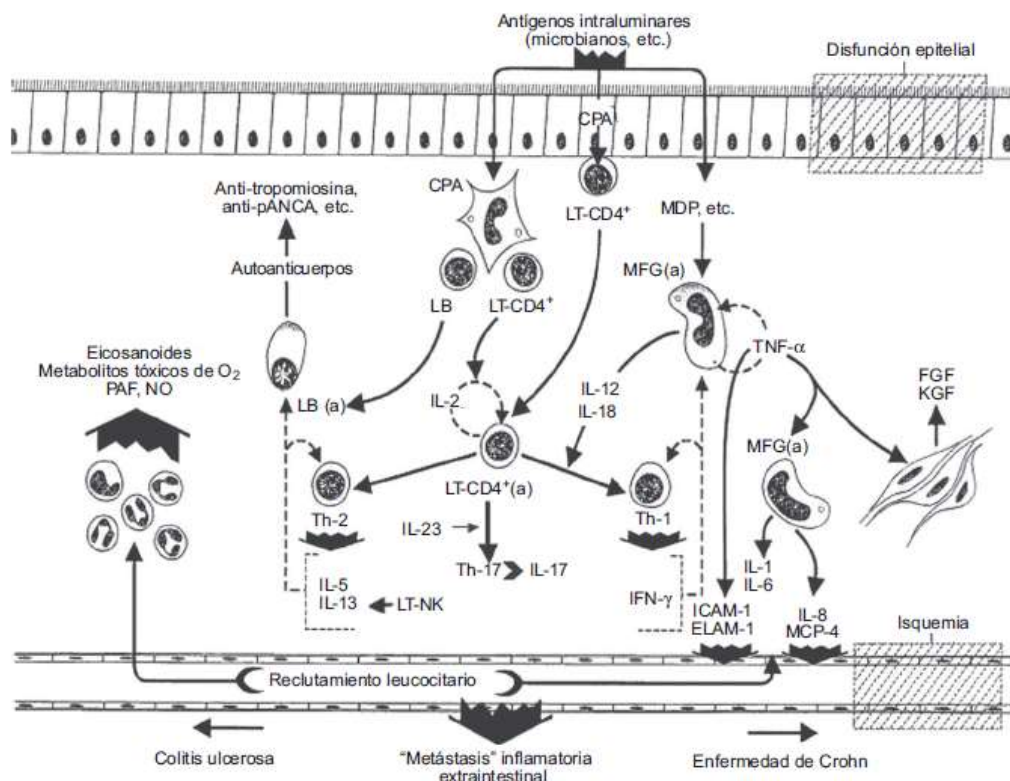


Figura 2. Acontecimientos citomoleculares protagonistas de la patogenia de la EII¹¹.

4. Manifestaciones clínicas

4.1. Enfermedad de Crohn¹

La presentación clínica en la EC es muy heterogénea, la tríada clásica de presentación con diarrea, dolor abdominal y pérdida ponderal sólo aparece en una cuarta parte de los casos¹³⁰. A menudo el inicio es típicamente insidioso, sobre todo en niños, lo que explica habituales retrasos diagnósticos.

Diarrea crónica

Es el signo más frecuente de presentación en el momento del diagnóstico¹³¹, y puede estar relacionada con la propia actividad inflamatoria o con otras causas como el sobrecrecimiento bacteriano, la malabsorción intestinal o la presencia de sales biliares (ante afectación ileal). Su carácter crónico (duración superior a 6 semanas) hace fácil su

diferenciación con procesos de origen infeccioso, generalmente de curso agudo autolimitado. La presencia de sangre o moco con las deposiciones puede verse hasta en el 50% de los pacientes con EC localizada en el colon, si bien este dato es más característico de la CU. Igualmente la presencia de urgencia defecatoria y tenesmo rectal puede igualmente verse, pero dada la característica preservación rectal en la EC, estos síntomas son mucho menos frecuentes que en la CU.

Dolor abdominal

También puede tener diferentes causas, sus características varían en función de su origen y localización. En pacientes con estenosis ileales el dolor suele ser cólico, situado en la fosa ilíaca derecha, con distensión abdominal y sensación nauseosa con o sin vómitos. La aparición de abscesos o plastrones también provoca dolor, pero de características continuas y asociado con sensación de masa abdominal, fiebre y signos variables de irritación peritoneal. Ante la afectación gastroduodenal se han descrito cuadros que impresionan de origen péptico, con epigastralgias que a menudo mejoran con la ingesta y antisecretorios.

Pérdida de peso

Es mucho más frecuente que en la CU, se debe tanto a la situación de catabolismo generada por la propia inflamación, como a otros factores como la malabsorción existente por la afectación del intestino delgado y la hiporexia y el miedo a comer que con frecuencia presentan estos enfermos. En niños puede acompañarse de retraso en la maduración sexual.

Fiebre

Es otro signo de frecuente presentación, en ocasiones de forma aislada (más frecuente en niños), sin ninguno de los “síntomas guía” reseñados (diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso), por lo que la EC debe tenerse en cuenta en el estudio de un paciente con fiebre de origen no aclarada.

Afectación perianal

Con fístulas y abscesos, se describen en el 10% de los pacientes en el momento del diagnóstico¹³² y pueden preceder a la aparición de los síntomas digestivos, de ahí la importancia de realizar una minuciosa exploración anorrectal ante la sospecha de EC.

4.2. Colitis ulcerosa

Los síntomas típicos que se observan en la colitis ulcerosa son fundamentalmente los derivados de la afección de la mucosa del colon¹³³.

Rectorragia

Es el síntoma más frecuente pero presenta una gran variabilidad tanto en el aspecto de la sangre emitida como en la cantidad.

Diarrea

Es una diarrea típicamente de colon, con un número frecuente de deposiciones de escasa cantidad. Se debe conocer el número de deposiciones, cuándo se producen, la relación con la ingesta, la consistencia y si presentan un carácter nocturno.

Tenesmo

Los pacientes lo describen como una sensación de que el recto está ocupado y sienten presión que les produce un deseo de defecar pero que no se alivia con el deseo de defecar.

Urgencia defecatoria

Es el síntoma que más problemas les puede producir, puesto que en muchas ocasiones la necesidad de defecar inmediatamente les lleva a presentar incontinencia fecal. Este síntoma obliga a los pacientes a tener ansiedad por tener un baño cerca, e

incluso, en muchas ocasiones, les impide el desplazamiento para sus actividades cotidianas.

Dolor

Suele ser un dolor en hipogastrio y en fosa ilíaca izquierda de características cólicas, habitualmente antes de realizar la deposición y que puede o no ceder tras la deposición.

La fiebre, el malestar general y la pérdida de peso suelen ser otras manifestaciones clínicas asociadas a la CU.

4.3. Manifestaciones extraintestinales

Otro conjunto de manifestaciones clínicas a tener en cuenta son las llamadas manifestaciones extraintestinales, que pueden preceder a las manifestaciones digestivas, acompañarlas o presentarse de forma independiente. Están presentes hasta en el 30% de los pacientes con EC¹³⁴. Son más características en la EC de colon que en otras localizaciones. Las más frecuentes son las manifestaciones musculoesqueléticas, seguidas de las cutáneas y oculares.

Las principales manifestaciones extraintestinales se pueden agrupar por su relación con la actividad inflamatoria intestinal en:

- **Relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal**
 - Artritis periférica tipo I (pauciarticular)
 - Epiescleritis
 - Eritema nodoso
 - Estomatitis aftosa
- **Parcialmente relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal**
 - Artritis periférica tipo II (poliarticular)
 - Uveítis anterior
 - Pioderma gangrenoso
- **No relacionadas con la actividad inflamatoria intestinal**
 - Espondilitis anquilopoyética

- Sacroileítis
- Colangitis esclerosante primaria

5. Diagnóstico

El punto de partida para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal es la anamnesis en busca de las manifestaciones clínicas, que aunque no son patognomónicas, si pueden ayudar al enfoque diagnóstico. En la CU o la EC de colon, la presentación habitual suele ser la aparición de diarrea, consistente en varias deposiciones diarias líquidas, frecuentemente con restos de sangre roja mezclada, precedida de dolor abdominal cólico, generalmente en hipogastrio y flancos, en los cuadros de mayor gravedad con fiebre y mayor número de deposiciones.

En otras ocasiones, el paciente refiere síntomas o signos aislados. En caso de afectación rectal leve, la enfermedad se puede manifestar como rectorragia terminal repetida. Si el paciente presenta actividad en íleon terminal, puede aparecer dolor fijo en la fosa ilíaca derecha como único síntoma^{135,136}.

El diagnóstico de enfermedad se establece con una combinación no estrictamente definida de datos clínicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos y de hallazgos en pieza quirúrgica. Se utilizan los criterios de Lennard-Jones¹³⁷. (Ver tablas 5 y 6).

Se considera “enfermedad de Crohn definida” cuando concurre la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, existencia de 3 criterios. Se define la enfermedad como “probable” con 2 criterios en ausencia de granulomas.

Deben cumplirse al menos 2 criterios para diagnosticarse la colitis ulcerosa.

Criterios de Lennard-Jones para Enfermedad de Crohn

<p>Criterios clínicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal recurrente • Diarrea • Pérdida de peso • Masa abdominal • Fiebre/febrícula • Enfermedad perianal • Fístulas • Manifestaciones extraintestinales
<p>Criterios radiológicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosas, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes • Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones
<p>Criterios endoscópicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotas de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne. • En afectación de íleon: aftas, úlceras y/o estenosis
<p>Criterios anatomopatológicos (se considera enfermedad de Crohn definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios; se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal) • Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Tabla 5. Criterios de Lennard-Jones para Enfermedad de Crohn

Criterios de Lennard-Jones para colitis ulcerosa

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

Tabla 6. Criterios de Lennard-Jones para colitis ulcerosa

5.1. Diagnóstico de laboratorio

La evaluación de un paciente con EII debe incluir la realización de hemograma, velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), bioquímica de sangre, que incluya determinación de electrolitos, pruebas de función hepática, función tiroidea, hierro, ferritina, transferrina y proteína C reactiva (PCR). Característicamente, podemos encontrar anemia ferropénica, leucocitosis, trombocitosis, elevación de las cifras de PCR, VSG o alfa-1-glicoproteína, en mayor o menor medida según la gravedad del brote.



Algunos marcadores serológicos también pueden ser útiles en el diagnóstico. Los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) se encuentran elevados en la mayoría de los pacientes con CU y en el 10-30% de quienes presentan una EC del colon. Los anticuerpos anti-*Saccharomyces* (ASCA) se encuentran presentes en el 50-70% de los casos de EC y en el 6-14% de los que presentan CU¹³⁸.

Debe realizarse cultivo de heces y determinación de toxina de *Clostridium difficile* en ellas, para descartar otras etiologías.

5.2. Diagnóstico endoscópico

El diagnóstico definitivo de afección colorrectal lo establece la endoscopia digestiva baja con toma de biopsias.

Si el cuadro es leve o moderado, se puede explorar con seguridad todo el colon¹³⁹. Pero si el paciente presenta síntomas o signos de actividad severa, se debe realizar únicamente rectosigmoidoscopia para minimizar el riesgo de perforación.

La exploración endoscópica permite diferenciar entre los dos tipos de EII y determinar la extensión y gravedad de la actividad inflamatoria¹⁴⁰.

5.2.1. Diagnóstico endoscópico de la colitis ulcerosa

La CU se caracteriza por una afectación difusa consistente en edema, eritema, friabilidad, fragmentación del reflejo luminoso, borramiento del dibujo vascular acompañado, en las formas leves, de múltiples úlceras puntiformes y, en las severas, de úlceras de mayor tamaño, más o menos excavadas. Habitualmente comienza en el recto distal y se extiende proximalmente de una manera difusa, en la proctitis sólo afecta al recto; en la proctosigmoiditis, al recto y el sigma; en la colitis izquierda, a descendente, sigma y recto; en la extensa, hasta el ángulo hepático, y en la pancolitis, o CU universal, a la totalidad del colon y el recto¹⁴¹.

No es necesario repetir la exploración endoscópica cada vez que el paciente presente un brote de actividad, puesto que éste se sospecha por la clínica. Sólo es necesario si la respuesta al tratamiento no es óptima, ya que permite descartar

sobreinfección por citomegalovirus (CMV) o extensión proximal de la enfermedad en colitis distales.

5.2.2. Diagnóstico endoscópico de la enfermedad de Crohn

En la EC, por el contrario, la actividad no es difusa, sino segmentaria, y en ella se aprecian en la mucosa úlceras de diferentes tamaños, desde pequeñas úlceras aftoides (milimétricas, redondeadas, con halo eritematoso) hasta grandes úlceras geográficas y confluentes, separadas por áreas de mucosa normal. Con frecuencia el recto está respetado y, si hay afección ileal, se puede acceder al íleon por la válvula ileocecal y observar estos hallazgos en la mucosa de intestino delgado. En la CU puede haber ileítis por reflujo en los últimos 5 cm de íleon hasta en el 10-20% de los casos pero, a diferencia de la EC, se caracteriza únicamente por la aparición de eritema, pérdida del dibujo vascular e incluso erosiones, aunque sin úlceras, y en el estudio anatomopatológico no se observan los hallazgos característicos de EC.

En fases avanzadas, tanto de la CU como de la EC, puede observarse una disminución de la haustración del colon (haustras menos marcadas), lo que le confiere una morfología tubular, y presencia de pseudopólipos o pólipos inflamatorios.

La gastroscopia no es un procedimiento endoscópico de rutina en el estudio de pacientes con EC, salvo que se sospeche afectación gastroduodenal.

La enteroscopia no debe realizarse de forma sistemática, salvo que se sospeche afectación del intestino delgado proximal.

5.2.3. Cápsula endoscópica

Esta técnica, aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) e introducida en nuestro país en 2001, consiste en que el paciente ingiere una cámara, en forma de cápsula ovalada, que realiza fotogramas de todo el intestino. Permite evaluar fundamentalmente el intestino delgado, puesto que por el esófago pasa rápidamente, y sólo se valora adecuadamente la transición esofagogástrica, en el estómago suele quedar retenida en el antro, enfocando únicamente el píloro, y en el colon la visualización no es posible por la existencia de heces.

Su única contraindicación son las estenosis intestinales, en las que podría quedar atrapada la cápsula, por lo que es recomendable descartar su existencia mediante un estudio radiológico antes de realizar la exploración. Algunos de los hallazgos encontrados son aftas, erosiones, úlceras o denudación vellositaria que, aunque inespecífica, suele ser el hallazgo más precoz¹⁴².

5.3. Diagnóstico histológico

5.3.1. Diagnóstico histológico de la colitis ulcerosa

Los hallazgos histopatológicos de la CU incluyen intenso infiltrado de neutrófilos en la mucosa y en la luz de las criptas, abscesos crípticos y depleción de moco. En la fase quiescente, la mucosa presenta un infiltrado inflamatorio menos denso y las criptas se encuentran acortadas y ensanchadas¹⁴³.

5.3.2. Diagnóstico histológico de la enfermedad de Crohn

En la EC se produce una inflamación transmural. Los nódulos linfoides submucosos penetran en la mucosa produciendo las características úlceras aftoides, descritas en la endoscopia. En la submucosa existe fibrosis y proliferación histiocítica y en la mucosa, infiltrado polimorfonuclear, abscesos crípticos, con distorsión de la arquitectura críptica y granulomas no caseificantes que, aunque son diagnósticos, se encuentran sólo en el 10-30% de los casos¹⁴³. Es recomendable tomar muestras para biopsia tanto de las áreas afectadas como de la mucosa macroscópicamente normal, que puede presentar edema y aumento de mononucleares en la lámina propia.

5.4. Diagnóstico radiológico

5.4.1. Radiografía simple de abdomen

En la radiografía simple de abdomen, si el cuadro es leve o moderado, no se suele encontrar datos que respalden el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo,

permite descartar la existencia de complicaciones, como perforación o megacolon tóxico, caracterizado por dilatación aguda del colon^{144,145}.

5.4.2. Enema opaco

En general, no es recomendable solicitar este estudio si se sospecha EII, dado que el contraste tarda en eliminarse e interfiere con la exploración endoscópica. Otras limitaciones de la técnica son que no detecta lesiones superficiales, puede subestimar la extensión de la enfermedad y no se correlaciona bien con su actividad. En pacientes con afección grave puede desencadenar la aparición de megacolon tóxico.

Si se realiza, las alteraciones que se observan son, en fases iniciales, granularidad o nodularidad de la mucosa y disminución de la distensibilidad, y en fases avanzadas, engrosamiento de las haustras y ulceraciones¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

5.4.3. Tránsito de intestino delgado

Esta técnica se utiliza cuando se sospecha afección de intestino delgado por EC. En estadios iniciales se observan úlceras aftoides. Si la enfermedad avanza, aumentan de tamaño, confluyen y toman una morfología serpigínea. Como se ha comentado, a diferencia de la CU, la inflamación es transmural, lo que puede desembocar en la aparición de fístulas o estenosis intestinales. La sensibilidad y la especificidad de la técnica en estos 2 hallazgos son superiores a las del estudio endoscópico. Si la estenosis afecta a un largo segmento, se la conoce como “signo de la cuerda”¹⁴⁸⁻¹⁵⁰.

5.4.4. Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal

En la CU esta exploración puede ser de gran ayuda para determinar la extensión de la inflamación en los pacientes en que la colonoscopia esté contraindicada y permite descartar masas en caso de estenosis colónicas. En la EC está indicada cuando se sospecha complicaciones como la aparición de abscesos¹⁴⁸.

5.4.5. Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y la resonancia magnética nuclear (RMN) con o sin enterocclisis

Nos permiten descartar complicaciones asociadas como el desarrollo de abscesos y fístulas y obtener información adicional de la pared intestinal y la vascularización mesentérica^{151,152}. Con una u otra técnica siempre debemos evaluar el intestino delgado para una adecuada valoración de la extensión de la enfermedad.

5.4.6. Ecografía de abdomen

La ecografía abdominal permite, aunque muy influenciada por la experiencia del explorador, descartar complicaciones y evaluar las diferentes capas de la pared de determinados tramos del colon e intestino delgado¹⁵³. Su principal ventaja es la accesibilidad y la ausencia de irradiación.

5.4.7. Ecografía endoanal y RMN pélvica

La ecografía endoanal y la RMN pélvica son de gran utilidad para el manejo de la enfermedad perianal.

5.4.8. Gammagrafía con leucocitos marcados

La gammagrafía con leucocitos autólogos marcados con ⁹⁹Tc-HMPAO permite estimar de forma no invasiva la extensión de la enfermedad y diferenciar entre estenosis inflamatorias (donde se observa captación) y estenosis fibróticas¹⁵⁴.

6. Papel de los marcadores biológicos

6.1. Proteína C reactiva (PCR)

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita¹⁵⁵. Tiene una vida media corta, en comparación con otros reactantes de fase aguda, de tan sólo 19 h, por lo que se

eleva precozmente tras el comienzo del proceso inflamatorio y también disminuye con celeridad tras su resolución¹⁵⁵⁻¹⁵⁹.

La EC se asocia con una notable respuesta de esta proteína, mientras que la CU se acompaña de una elevación menor. La sensibilidad y la especificidad medias de la PCR para el diagnóstico de EII entre los pacientes con clínica compatible son del 80 y el 83%, respectivamente. No obstante, si consideramos sólo la precisión para el diagnóstico de la EC, estas cifras se incrementan hasta el 100 y el 91%, mientras que son de tan sólo el 55 y el 81% cuando el objetivo es diagnosticar una CU¹⁶⁰⁻¹⁶³.

En la EC, los valores séricos de PCR, han mostrado una estrecha correlación con la actividad de la enfermedad, mientras que en el caso de la CU la utilidad de este marcador es mucho más limitada. Debido a su mencionada vida media corta, las cifras de PCR parecen correlacionarse aceptablemente bien con los cambios en el grado de actividad de la EC. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los pacientes con EC y criterios clínicos de actividad presentan valores de PCR persistentemente normales¹⁶⁴⁻¹⁷².

La probabilidad de recidiva de la EC, es superior en los pacientes que tienen cifras elevadas de PCR, en comparación con los pacientes en quienes este marcador biológico es normal. Aunque no todos los autores coinciden en ello y, en todo caso, la capacidad predictiva de este parámetro dista mucho de ser perfecta, pues un número considerable de pacientes (aproximadamente un tercio en algunos estudios) que sufren una recidiva tenían previamente concentraciones normales de PCR, mientras que un porcentaje similar de pacientes tienen cifras elevadas de PCR y, a pesar de ello, no presentan posteriormente recidiva de la enfermedad¹⁷³⁻¹⁷⁵.

Una ventaja de la PCR, es que sus valores no se ven influidos por el tratamiento con fármacos antiinflamatorios ni inmunomoduladores, por lo que las modificaciones de este marcador observadas durante el tratamiento de la EII serían consecuencia únicamente del efecto de dichos fármacos sobre la inflamación o proceso patógeno subyacente¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

En el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la EII, la persistencia en la elevación de las cifras de PCR, sugeriría que el tratamiento administrado no está controlando el proceso inflamatorio subyacente. Por otra parte, recientes estudios han

señalado que una PCR elevada se asocia con una mayor respuesta de la EII al infliximab u otros agentes biológicos¹⁷⁶⁻¹⁷⁹.

6.2. Velocidad de sedimentación glomerular (VSG)

La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar. La presencia de reactantes de fase aguda acelera dicha velocidad, aunque la VSG depende también de otros factores, como el número y el tamaño de los hematíes. Por tanto, la presencia concomitante de anemia afectará a sus valores¹⁸⁰, lo que supone una limitación importante para la interpretación de este parámetro en la práctica clínica. Por otra parte, se ha descrito una elevación de la VSG con la edad, el hábito tabáquico o el empleo de algunos fármacos, como los salicilatos¹⁸¹.

Comparada con la PCR, presenta una mayor latencia desde que se produce el evento inflamatorio hasta que se eleva la VSG, consecuencia de su prolongada vida media. De igual modo, el descenso de la VSG también requiere un período relativamente prolongado, de varios días, para recuperar la normalidad tras la resolución del proceso inflamatorio¹⁸¹.

Las limitaciones previamente mencionadas de la VSG, en especial su carácter inespecífico y su prolongada vida media, explican que su determinación no suponga una ayuda relevante para el diagnóstico de la EII, presentando una sensibilidad y especificidad bajas¹⁶⁰.

La VSG muestra también una correlación positiva con la actividad de la EII en algunos estudios, pero conviene tener presente que puesto que la vida media de las proteínas que contribuyen a su aumento es larga, su valor decae lentamente tras la mejoría clínica^{167,182-186}.

Con respecto a la predicción de la recidiva en la EII, los estudios, no han encontrado un valor predictivo de la misma, excepto en uno de ellos¹⁸⁷⁻¹⁹¹.

Tampoco se ha encontrado utilidad de la VSG, para la monitorización de la respuesta terapéutica.

6.3. Calprotectina fecal

La calprotectina pertenece a la familia de las lipocalinas, proteínas de estructura tridimensional capaces de unirse y transportar moléculas hidrofóbicas^{192,193}. La cuantificación de leucocitos marcados con ¹¹¹indio en heces se ha empleado clásicamente como prueba de referencia para medir el grado de actividad de la EII. La calprotectina es una proteína que está presente en el citoplasma de los neutrófilos, y representa el 60% de las proteínas citosólicas de los granulocitos¹⁹². Por tanto, la presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Por consiguiente, se ha descrito una estrecha correlación entre la concentración de calprotectina fecal y la excreción leucocitaria cuantificada mediante ¹¹¹indio¹⁹⁴⁻¹⁹⁷.

Los marcadores fecales, como la calprotectina, tienen la ventaja teórica de disponer de una mayor especificidad para el diagnóstico de las enfermedades gastrointestinales, como es el caso de la EII, al no elevarse en otros procesos de localización extradiagética^{156-158,198,199}. Otra ventaja potencial de los marcadores fecales es que, en caso de correlacionarse estrechamente con las lesiones mucosas colónicas, podrían evitar la necesidad de realizar una exploración endoscópica con intención de estimar la actividad de la enfermedad^{156-158,198,199}. Su cuantificación se realiza mediante una técnica de ELISA, sencilla y barata, con la que se obtienen unos valores que se consideran normales si son menores de 50 mg/l^{192,193,200}, aunque algún autor ha recomendado otros puntos de corte más elevados (entre 60 y 100 mg/l) al constatar que éstos son más precisos^{201,202}. Una desventaja de la calprotectina fecal es que se eleva tras la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos o inhibidores de la bomba de protones, y que se modifica con la edad²⁰²⁻²⁰⁶.

Aunque la calprotectina es un marcador bastante sensible de la presencia de un proceso orgánico en el tracto digestivo, su especificidad para identificar una EII como causa de dicha afección es menor de lo que sería deseable, pues diversas enfermedades diferentes de la EC y la CU, entre las que destacan las neoplasias colorrectales o las infecciones gastrointestinales, pueden también incrementar su eliminación fecal. En cualquier caso, una concentración fecal elevada de calprotectina supone un argumento de peso para realizar una colonoscopia y, de este modo, descartar la presencia de una EII u otra enfermedad orgánica.

A partir de los estudios que evalúan la exactitud de la calprotectina para el diagnóstico de CU y EC entre los pacientes con clínica compatible, se calcula una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%^{195,196,199,201,202,205,207-210}.

Se ha confirmado un paralelismo entre los valores de calprotectina fecal y la actividad de la EII evaluada por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos. Las concentraciones de calprotectina se correlacionan más estrechamente con los hallazgos histológicos que con los macroscópicos (endoscópicos)²¹¹, lo que sugiere que este marcador biológico es más sensible que la endoscopia para evaluar la actividad de la EII^{195,199,200-202,211-218}.

Aunque, la capacidad de la calprotectina fecal para predecir la recidiva de la EII es un aspecto prometedor, es evidente que se precisan más estudios para confirmar su verdadera utilidad, y para valorar las diferencias entre el poder predictivo en la CU y en la EC, los aspectos cronológicos de la aparición de recidivas tras la determinación de este marcador y, por último, el punto de corte más adecuado para definir el riesgo de recidiva. En este último sentido, el umbral establecido para la calprotectina fecal ha oscilado de unos estudios a otros, desde 50 mg/l hasta 150 mg/l²¹⁹. En uno de los estudios pioneros sobre este tema, Tibble et al¹⁸⁷ observaron que, entre los pacientes con EII (tanto con CU como con EC) que estaban en remisión clínica, el 90% de los que tenían unas concentraciones elevadas de calprotectina fecal al inicio del estudio recidivaron en el plazo de un año, mientras que esto sólo ocurrió en aproximadamente el 10% de los que presentaban unos valores bajos de calprotectina; dicho de otro modo, la sensibilidad y la especificidad de la calprotectina fecal para predecir la recidiva de la EII fue del 90 y el 83%, respectivamente.

Costa et al¹⁹⁰, al evaluar también a los pacientes con EII que se encontraban en remisión clínica, han descrito una probabilidad de recidiva 2 y 14 veces mayor, respectivamente en la EC y en la CU, en los pacientes que tenían una concentración inicial de calprotectina fecal elevada.

En el caso de la calprotectina fecal, se ha sugerido que la normalización de sus valores fecales en pacientes con EII que reciben tratamiento es un indicador fiable de que se ha logrado la curación endoscópica²¹⁶.

6.4. Lactoferrina fecal

La lactoferrina es una glucoproteína transportadora de hierro presente en los neutrófilos activados, lo que justifica que diversos estudios hayan evaluado la utilidad de este marcador en las heces, tanto para diagnosticar la EII como para estimar su actividad^{192,193}. La lactoferrina ha demostrado ser muy estable en las heces.

La concentración de lactoferrina en heces está también incrementada en los pacientes con EII, aunque se encuentra también elevada en otros procesos digestivos, como las enteritis infecciosas. Por tanto, como ocurría con la calprotectina, una concentración fecal elevada de lactoferrina debería impulsarnos a realizar una colonoscopia, para diagnosticar o descartar una EII u otra enfermedad orgánica. De este modo, la sensibilidad y la especificidad media de la lactoferrina para el diagnóstico de EII entre los pacientes con clínica compatible es del 82 y el 93%, respectivamente^{196,198,220-222}.

A pesar de que algún estudio ha confirmado un paralelismo entre los valores de lactoferrina y la actividad de la EII, se produce una notable superposición entre las concentraciones fecales de los pacientes con una enfermedad activa y quiescente, lo que limita el empleo de esta prueba^{192,221}.

No se ha demostrado utilidad de la lactoferrina fecal, en la predicción de la recidiva en la EII.

Un único estudio ha evaluado la utilidad de la lactoferrina fecal en el seguimiento de la respuesta al tratamiento de la EII. Buderus et al²²³ trataron con infliximab a un grupo de pacientes con EC, y constataron un paralelismo entre la mejoría de la actividad de la enfermedad y el descenso de los valores fecales de lactoferrina. No obstante, el reducido número de pacientes incluidos en este estudio (sólo 5) y la falta de un grupo control (sin demostración de mejoría clínica) obligan a interpretar estos resultados con cautela y a confirmarlos en futuros estudios.

7. Valoración de la actividad inflamatoria

La gravedad es un concepto clínico y como tal viene definido por los síntomas que presenta el paciente²²⁴, mientras que la actividad de la enfermedad la marca el

proceso inflamatorio que puede reflejarse de forma directa o indirecta por el resultado de determinadas pruebas de imagen (especialmente la endoscopia) y determinados parámetros analíticos.

No siempre existe una adecuada correlación entre la gravedad clínica y la actividad inflamatoria, siendo habitual la existencia de síntomas y complicaciones no relacionadas con inflamación intestinal.

Con el objetivo de complementar la valoración clínica que el médico realiza acerca del estado del paciente, se han desarrollado diferentes índices de actividad.

7.1. Índices de actividad en Enfermedad de Crohn

7.1.1. Índices clínico-biológicos de actividad

La actividad inflamatoria y la gravedad clínica no siempre van parejas por lo que se precisan índices de actividad específicos para cada situación clínica. Se han desarrollado diferentes índices de actividad.

7.1.1.1. Índice de Best o CDAI

El más utilizado en los ensayos clínicos es el CDAI (Crohn's Disease Activity Index)²²⁵, que incluye 8 variables independientes, siete de ellas clínicas, y sólo un parámetro analítico. Como principales limitaciones presenta su difícil aplicación en la práctica clínica (pues precisa 7 días para la recogida de los datos), su gran variabilidad interobservador y la escasez de variables objetivas como la VSG, albúmina o PCR. Presenta una elevada subjetividad (el dolor abdominal y el estado general suponen el 39% del valor de la ecuación).

Tiene un score de 0 a 600 puntos aproximadamente. Si la puntuación es menor de 150 se considera enfermedad inactiva, entre 150 y 219 brote leve, entre 220 y 450 brote moderado y > 450 brote grave.

El CDAI ha sido utilizado para evaluar la eficacia terapéutica a corticoides, budesonida, mesalazina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, metronidazol e infliximab.

Índice de Best o CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x Factor = Subtotal
1. Nº heces líquidas o muy blandas	_____								= ____ x 2 = _____
2. Dolor abdominal (0=No; 1=leve; 2=moderado; 3=grave)	_____								= ____ x 5 = _____
3. Estado general (0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible)	_____								= ____ x 7 = _____
4. Número de las siguientes manifestaciones clínicas: · Artritis/artralgia · Iritis/uveítis · Eritema nodoso/pioderma/aftas · Fisura anal/fístula/absceso · Otras fístulas · Fiebre > 38,5 en la última semana									_____ x 20 = _____
5. Tomando antidiarreicos (0=No; 1=Sí)									_____ x 30 = _____
6. Masa abdominal (0=No; 2=Dudosa; 5=Sí)									_____ x 10 = _____
7. Hematocrito Hombre (47%) – Valor actual Mujer (42%) – Valor actual									_____ x 6 = _____
8. Peso corporal (1 – peso/peso estándar) x 100 (añadir o sustraer según el signo)									_____ x 1 = _____
									CDAI = _____
Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta									
Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a:									
– CDAI < 150 : No activo									
– CDAI 150-220 : Brote leve									
– CDAI > 220 y < 450 : Brote moderado									
– CDAI > 450 : Brote grave									

Tabla 4. CDAI. Crohn's Disease Activity Index

7.1.1.2. El índice de Harvey y Bradshaw

El índice de Harvey-Bradshaw puntúa 5 variables clínicas. El diseño fue prospectivo, realizado en 112 pacientes²²⁶. Presenta una correlación positiva con el CDAI. Es, por su sencillez, el índice más utilizado en la valoración clínica de los pacientes hospitalizados.

Índice de Harvey-Bradshaw

Variables	Puntos
1. Estado general	0 Muy bueno 1 Regular 2 Malo 3 Muy malo 4 Malísimo
2. Dolor abdominal	0 No 1 Ligero 2 Moderado 3 Intenso
3. Número de deposiciones líquidas diarias (n puntos)	
4. Masa abdominal	0 No 1 Dudosa 2 Definida 3 Definida y dolorosa
5. Complicaciones	1 Artralgia 1 Uveítis 1 Eritema nodoso 1 Aftas 1 Pioderma gangrenoso 1 Fístula anal 1 Otras fístulas 1 Abscesos
Puntuación: < 6 leve; 6-12 moderada; > 12 grave.	

Tabla 7. Índice de Harvey-Bradshaw

7.1.1.3. Índice de Van Hees

El índice de Van Hees evalúa 8 variables clínico-analíticas y la existencia de resección intestinal previa. Presenta 2 objeciones: fue basado en un diseño retrospectivo y con una muestra pequeña (68 pacientes)²²⁷.

Índice de Van Hees

Parámetro	Multiplicar por
Albúmina sérica (g/L)	__ x -5,48 = _____
V.S.G.	__ x 0,29 = _____
Masa abdominal (No= 1; Sí= 5)	__ x 7,83 = _____
Sexo (Varón= 1; Mujer= 2)	__ x -12,3 = _____
Temperatura (°C)	__ x 16,4 = _____
Consistencia heces (1= formada a 3= líquida)	__ x 8,46 = _____
Resección previa (No= 1; Sí= 2)	__ x -9,17 = _____
Lesiones extraintestinales (No= 1; Sí= 52)	__ x 10,7 = _____
10 x peso/altura ²	__ x - 0,22 = _____
Suma total	= _____
Valor del índice = Suma total - 209 = _____	
Índice < 100 :	Enfermedad inactiva
Índice > 100 y < 150 :	Brote leve
Índice > 150 y < 210 :	Brote moderado
Índice > 210 :	Brote grave

Tabla 8. Índice de Van Hees

7.1.1.4. Índice PDAI (Perianal Disease Activity Index)

Para la enfermedad perianal disponemos de un índice específico, el PDAI (Perianal Disease Activity Index)²²⁸, el índice de actividad de la enfermedad perianal. Es un índice funcional de actividad que valora aspectos esenciales de la calidad de vida. Evalúa 5 categorías que pueden verse afectadas por la presencia de fístulas: drenaje, dolor, restricción de la vida sexual, tipo de enfermedad perianal y grado de induración.

Cada categoría está graduada con una escala de 5 puntos (no síntomas= 0; síntomas severos= 5). A mayor puntuación, mayor gravedad. No está validado.

Índice de actividad de enfermedad perianal (PDAI)

Descarga <ol style="list-style-type: none">0. Ausente1. Mínimo mucoso2. Moderado moco o pus3. Importante4. Incontinencia fecal
Dolor/restricción actividades <ol style="list-style-type: none">0. No restricción actividades1. Escaso disconfort, no restricción2. Moderado disconfort, algunas limitaciones3. Marcado disconfort y restricción4. Severo dolor y limitación
Grado de induración <ol style="list-style-type: none">0. No induración1. Induración mínima2. Induración moderada3. Induración marcada4. Fluctuación/absceso
Restricción actividad sexual <ol style="list-style-type: none">0. No restricción actividad sexual1. Restricción leve2. Limitación moderada3. Limitación marcada4. Limitación total
Tipo de enfermedad perianal <ol style="list-style-type: none">0. Ausente/colgajos cutáneos1. Fisura anal o desgarro mucoso2. <3 fístulas perianales3. ≥3 fístulas perianales4. Ulceración esfínter anal

Tabla 9. Índice de actividad enfermedad perianal PDAI (Perianal Disease Activity Index)

7.1.1.5. Índice de Present

El índice de Present es útil en pacientes cuyo síntoma primario es el drenaje de fístulas enterocutáneas o perianales ya que a menudo presentan un CDAI bajo. Fue utilizado por Present en 1999 para la valoración de la respuesta terapéutica al infliximab en la enfermedad de Crohn fistulizante²²⁹.

Índice de Present

Valoración	Definición
	El cierre de fístula individual se define como la ausencia de drenaje a pesar de compresión digital
Mejoría	Descenso $\geq 50\%$ de fístulas que drenaban durante al menos 2 visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Remisión	Cierre de todas las fístulas que drenaban en al menos 2 visitas consecutivas (al menos 4 semanas)

Tabla 10. Índice de Present.

7.1.2. Índices endoscópicos de actividad

La valoración de la actividad debe completarse con la evaluación endoscópica de las lesiones, para lo que también disponemos de índices endoscópicos de actividad.

7.1.2.1. Índice CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity)

El Índice CDEIS incluye la valoración de 4 variables en los distintos segmentos intestinales explorados. Está validado para la valoración de la afectación colónica de la EC²³⁰.

Índice CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity)

	Segmentos explorados					Suma =	
	Recto	Sigma y colon izdo.	Trans- verso	Colon dcho.	Íleon		
Úlceras profundas (12 puntos en cada casilla si presentes, 0 si no)							Total 1
Úlceras superficiales (6 puntos en cada casilla si presentes, 0 si no)							Total 2
Longitud afecta (en cm) en cada segmento explorado							Total 3
Superficie ulcerada (en cm) en cada segmento explorado							Total 4
Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 =						<input type="text"/>	Total A
Número de segmentos total o parcialmente explorados =						<input type="text"/>	n
Total A/n =						<input type="text"/>	Total B
Añadir 3 puntos si existen estenosis ulceradas, 0 si no =						<input type="text"/>	C
Añadir 3 puntos si existen estenosis no ulceradas, 0 si no =						<input type="text"/>	D
CDEIS: Total B + C + D =						<input type="text"/>	

Tabla 11. Índice CDEIS (Crohn's disease endoscopic index of severity)

7.1.2.2. Índice SESCD (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease)

Dado que el cálculo del CDEIS es complejo se ha desarrollado un índice más simple, reproducible y fácil de aplicar que presenta buena correlación con el CDEIS, como es el *simplified endoscopic activity score for Crohn's disease* (SESCD)²³¹. Estos índices no tienen especial aplicabilidad clínica y su utilidad se limita a la valoración de

la actividad endoscópica y de la remisión en el contexto de ensayos clínicos controlados.

Índice SESCO (Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's disease)

	Recto	Sigma y colon izquierdo	Transverso	Colon derecho	Íleon	Total
Presencia y tamaño de las úlceras (puntuar de 0 a 3) 0→No 1→Úlceras aftosas (0,1-0,5 cm) 2→Úlceras grandes (0,5-2 cm) 3→Úlceras muy grandes (>2 cm)						
Extensión de superficie ulcerada (puntuar de 0 a 3) 0→No 1→<10% 2→10-30% 3→>30%						
Extensión de superficie afectada (puntuar de 0 a 3) 0→Ninguna 1→<50% 2→50-75% 3→>75%						
Presencia y tipo de estenosis (puntuar de 0 a 3) 0→No 1→Única con paso 2→Múltiple franqueable 3→Infranqueable						
					TOTAL	
SES-CD total (rango 0-60) = suma de las puntuaciones en el íleon, colon derecho, transverso, izquierdo y recto para cada variable (rango 0-15 puntos en cada segmento)						

Tabla 12. Índice SESCO (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease)

7.1.2.3. Índice de Rutgeerts

El índice de Rutgeerts es útil en la valoración de la recurrencia postquirúrgica. La aplicación de este índice tiene significado pronóstico y puede modificar la actitud terapéutica en los pacientes intervenidos²³²⁻²³⁴. Domenech, realizó una modificación de dicho índice.

Índice de Rutgeerts

Grado	Hallazgo endoscópico
0	Sin lesiones
1	< 5 aftas
2	>5 aftas o lesiones ulceradas a menos de 1 cm de la anastomosis
3	Ileítis aftosa difusa en mucosa inflamada
4	Úlceras, nódulos o estenosis

Tabla 13. Índice de Rutgeerts

Índice de Rutgeerts modificado por Domenech

Grado	Hallazgos endoscópicos
i0	No lesiones
i1	< 5 aftas
i2a	Lesiones confinadas a la anastomosis (< 1 cm)
i2b	> 5 aftas con mucosa normal entre las lesiones o áreas salteadas de lesiones más extensas
i3	Ileítis aftosa difusa sobre mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o estenosis

Tabla 14. Índice de Rutgeerts modificado por Domenech

7.2. Índices de actividad en Colitis Ulcerosa

7.2.1. Índices clínico-biológicos de actividad

7.2.1.1. Índice Truelove-Witts

El índice clínico-biológico más utilizado en la práctica clínica habitual es el de Truelove-Witts. Es un índice cualitativo que diferencia entre enfermedad inactiva y brote leve, moderado y grave y fue diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. Incluye 5 variables sencillas de calcular. Este índice no valora la extensión de las lesiones, por lo que en casos con afectación limitada al recto, no es aplicable²³⁵.

Índice de Truelove-Witts original

Variable	Actividad leve	Actividad grave
Número de deposiciones	< 4	> 6
Sangre en las deposiciones	Intermitente	Frecuente
Temperatura (°C)	Normal (afebril)	> 37,5°C
Pulso (latidos/minuto)*	Normal	> 90 lpm
Hemoglobina	Normal	< 75% del valor normal
VSG (mm/ 1ª hora)	< 30	> 30

Brote leve: cuando todas las variables se encuentran en la categoría leve. Brote grave: cuando todas se encuentran en grave. Cuando hay variables en ambas categorías, el brote es moderado.

**En el momento de la exploración o en 2 de los últimos 4 días.*

Tabla 15. Índice Truelove-Witts original

En algunas publicaciones, particularmente españolas, se ha modificado de forma semicuantitativa, obteniéndose el índice Truelove-Witts modificado:

Índice Truelove-Witts modificado

Variable		3 puntos	2 puntos	1 punto
Número de deposiciones		>6	4-6	<4
Sangre en las deposiciones		++/+++	+	-
Hemoglobina (g/l)	Hombre	<10	10-14	>14
	Mujer	<10	10-12	>12
Albúmina (g/l)		<30	30-32	>32
Fiebre (°C)		>38	37-38	<37
Taquicardia (lat./min)		>100	80-100	<80
VSG		>30	15-30	<15
Leucocitos (x 1000)		>13	10-13	<10
Potasio (mEq/l)		<3	3-3,8	>3,8
Valoración del índice: Inactivo: <11 Brote leve: 11-15 Brote moderado: 16-21 Brote grave: 22-27				

Tabla 1. Índice Truelove-Witts modificado

En realidad, el índice Truelove-Witts no ha sido validado formalmente en ningún estudio, y su utilización puede resultar controvertida²³⁶. De hecho, no se dispone de ningún índice clínico de actividad de referencia, por lo que es preciso conocer varios para interpretar los resultados de los estudios^{236,237}.

7.2.1.2. Índice de SEO

El índice de SEO es un índice validado desarrollado mediante técnicas de regresión¹⁸⁴. Ha demostrado ser útil en la evaluación de la respuesta terapéutica y en la predicción de la remisión y de la necesidad de colectomía²³⁸ y también ha mostrado una buena correlación con la actividad endoscópica²³⁹.

Índice de SEO

Variable	Valoración
Nº de deposiciones $\leq 4 = 1$ $5-7 = 2$ $\geq 8 = 3$	x 13 =
Sangre en heces No o poca = 0 Presente = 1	x 60 =
VSG (mm/h)	x 0,5 =
Total A (sumatorio previos)	=
Hemoglobina (g/dl)	x 4 =
Albúmina	x 15 =
Total B (sumatorio previos)	=
<i>Índice de actividad Seo; total A – total B + 200 = ...</i>	
Valoración índice de Seo	Puntuación
Remisión o actividad leve	<150
Moderado-grave	150-220
Grave	>220

Tabla 16. Índice de SEO

7.2.1.3. Índice de Rachmilewitz

El índice de Rachmilewitz o índice de actividad clínica es también un índice cuantitativo. Construido para valorar la eficacia de mesalazina frente a sulfasalazina para el tratamiento de la colitis ulcerosa. El índice de actividad clínica (*Clinical activity index –CAI–*) valora 7 variables clínicas, dos variables analíticas (VSG y Hb) y la valoración subjetiva del investigador, otorgando a cada una de las variables una puntuación. La puntuación de este índice varía desde 0 a 29 puntos, mayores puntuaciones indican una mayor gravedad de la enfermedad. Valores superiores a 6 corresponden a enfermedad activa. Ha sido validado y la remisión se define como un descenso en la puntuación de 4 puntos²⁴⁰.

Índice de Rachmilewitz o Índice de actividad clínica

Variable		Puntuación
Número de deposiciones semanales	<18	0
	18-35	1
	36-60	2
	> 60	3
Sangrado con las deposiciones	No	0
	Ocasional	2
	Frecuente	4
Valoración médica de estado clínico	Bueno	0
	Regular	1
	Malo	2
	Muy malo	3
Dolor abdominal	Ausente	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3
Temperatura (°C)	37-38	0
	> 38	3
Manifestaciones extraintestinales	Eritema nodoso	3 por cada una
	Artritis	
	Iritis	
Datos de laboratorio	VSG > 50 mm/1ª hora	1
	VSG > 100 mm/1ª hora	2
	Hemoglobina < 10 g/dl	4

Tabla 17. Índice de Rachmilewitz o Índice de actividad clínica (CAI)

7.2.1.4. Índice de Lichtiger

El índice de Lichtiger fue diseñado para valorar la respuesta a ciclosporina en el brote grave de CU refractario a corticoides. Incluye datos objetivos y subjetivos. Tiene una puntuación de 0 a 21 puntos. La respuesta clínica ha sido definida con un valor < 10 en 2 días consecutivos y la remisión una puntuación de ≤ 3 . No está validado²⁴¹.

Índice de Lichtiger

Síntomas	Puntos	
Diarrea	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	10	4
Diarrea nocturna	No	0
	Sí	1
Sangre visible en las heces (%)	0	0
	<50	1
	>50	2
	100	3
Incontinencia	No	0
	Sí	1
Dolor abdominal o retortijón	Ninguno	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3
Estado general	Perfecto	0
	Muy bueno	1
	Bueno	2
	Aceptable	3
	Malo	4
	Muy malo	5
Reacción peritoneal	Ninguna	0
	Leve y localizada	1
	Leve-moderada y difusa	2
	Grave o rebote	3
Necesidad de antidiarreico	No	0
	Sí	1
Valoración del índice: Máxima puntuación: 21 puntos Puntuación < 10 durante 2 días consecutivos, indica respuesta clínica (en la referencia original a ciclosporina, brote grave resistente).		

Tabla 18. Índice de Lichtiger



7.2.1.5. Índice de Walmsley

El índice de Walmsley, conocido como *Simple Activity Index*, es un índice sencillo, clínico cuya interpretación y correlación con índices más complejos como el Powell-Tuck es adecuada. Está construido a partir de otros índices, utiliza 6 variables clínicas. Su puntuación es de 0 a 19 puntos. Una puntuación < 2 puntos se considera remisión y una disminución de ≥ 2 (algunos autores proponen ≥ 3) puntos sobre la puntuación basal se considera respuesta²⁴².

Índice de Walmsley o Simple Activity Index

Variable		Puntuación
Número deposiciones diurnas	1-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	> 9	3
Número deposiciones nocturnas	1-3	1
	4-6	2
Urgencia defecatoria	No	0
	Inmediatez	1
	Incontinencia	2
Sangre en las heces	No	0
	Ocasional	1
	Franca	2
Estado general	Bueno	0
	Regular	1
	Malo	2
	Muy malo	3
	Terrible	4
Complicaciones extraintestinales	Cada manifestación	1

Tabla 19. Índice de Walmsley (Simple Activity Index)

7.2.1.6. Índice PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

El índice PUCAI es en realidad el único con una validación metodológica correcta, pero solo se ha utilizado en población pediátrica. No incluye valores de laboratorio ni endoscopia²⁴³. La puntuación varía entre 0 y 85. Una puntuación < de 10 indica remisión, de 10 a 34 actividad leve, de 35 a 64 moderada y una puntuación > de 65 un brote grave. Se considera respuesta clínica un descenso en la puntuación > de 20 puntos.

Índice PUCAI o Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index

	Variable	Puntuación
Dolor abdominal	No	0
	Puede ser ignorado	5
	No puede ser ignorado	10
Rectorragia	No	0
	Pequeña cantidad en <50% deposiciones	10
	Pequeña cantidad en la mayoría de las deposiciones	20
	Gran cantidad (>50% contenido deposiciones)	30
Consistencia de la mayoría de las deposiciones	Formada	0
	Parcialmente formada	5
	No formada	10
Número de deposiciones cada 24 h	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	>8	15
Deposición nocturna (cualquier episodio que despierte al niño)	No	0
	Sí	10
Actividad diaria	No limitación de actividad	0
	Limitación ocasional	5
	Limitación total	10
Valoración del índice: Brote grave ≥ 65 puntos Brote moderado: 35-64 puntos Brote leve: 10-34 puntos Remisión (sin actividad): < 10		

Tabla 20. Índice PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index)

7.2.2. Índices endoscópicos de actividad

Los índices endoscópicos valoran y cuantifican la presencia de lesiones en la mucosa colónica. La correlación con los índices clínico-biológicos es buena²⁴⁴. No suelen utilizarse en la práctica clínica pero si para la inclusión y definición de actividad activa o remisión en ensayos clínicos²⁴⁵⁻²⁴⁷. La remisión clínica se acompaña de remisión endoscópica en más del 70% de los casos y el riesgo de recidiva clínica disminuye cuando existe curación endoscópica. En la siguiente tabla se describen los más utilizados.

Índices endoscópicos de la colitis ulcerosa

Powell-Tuck	0	No hemorragia
	1	Hemorragia al roce
	2	Hemorragia espontánea
Shuderland	0	Mucosa normal
	1	Friabilidad leve
	2	Friabilidad moderada
	3	Exudación, sangrado espontáneo
UCEIS Patrón vascular	1 - Normal	Capilares normales o márgenes borrosos
	2 - Borramiento parcheado	Borramiento parcheado
	3 - Borrado	Borramiento completo
Sangrado	1 - No	No se observa sangre
	2 - Mucoso	Restos de sangre coagulada que se lavan
	3 - Luminal leve	Escasa sangre fresca en la luz intestinal
	4 - Luminal grave	Sangrado franco o sangre rezumando
Erosiones/ Úlceras	1 - No	Mucosa normal
	2 - Erosión	Defectos de continuidad <5 mm
	3 - Úlcera superficial	Úlceras superficiales >5 mm borde plano
	4 - Úlcera profunda	Úlcera profunda con borde sobreelevado
Sninsky	0 - Quiescente	Distorsión o ausencia del patrón vascular
	1 - Leve	Eritema focal o continuo. Friabilidad
	2 - Moderado	Moco o pus. Úlceras < 5 mm
	3 - Grave	Úlceras > 5 mm. Hemorragia espontánea
Baron modificado	0	Mucosa normal
	1	Granularidad. Alteración patrón vascular
	2	Friabilidad de la mucosa
	3	Microulceraciones sangrado espontáneo
	4	Úlceras profundas

Tabla 21. Índices endoscópicos de la colitis ulcerosa

7.2.3. Índices histológicos de actividad

Los índices histológicos, se han utilizado en el contexto de ensayos clínicos y presentan una pobre correlación con los índices clínico-biológicos y los endoscópicos. Hay descritos al menos 22 índices histológicos en la colitis ulcerosa, aunque los dos más empleados son el índice de Ryely y el índice de Geboes. El índice de Geobes es el mejor validado y predice la recidiva en pacientes con enfermedad quiescente²⁴⁴.

Índices histológicos en la colitis ulcerosa

Riley	0	Normal
	1	Infiltrado inflamatorio leve sin destrucción epitelial
	2	Infiltrado inflamatorio moderado sin destrucción epitelial
	3	Marcado infiltrado inflamatorio con leve destrucción epitelial
	4	Marcado infiltrado inflamatorio con evidente destrucción epitelial
Geboes	0	Solo cambios estructurales
	1	Inflamación crónica
	2	Neutrófilos en lámina propia
	3	Neutrófilos en epitelio
	4	Destrucción en criptas
	5	Erosiones o úlceras

Tabla 22. Índices histológicos en la colitis ulcerosa

7.2.4. Índices clínico-endoscópicos de actividad

Los dos índices que se han aplicado con mayor frecuencia en los ensayos clínicos son el Índice de actividad de la colitis ulcerosa (UCDAI)²⁴⁶ y el “Mayo score o DAI”²⁴⁸, ambos combinan características clínicas y endoscópicas.

Los estudios que analizan la concordancia inter-observador de diferentes índices, concluyeron que el índice más reproducible es el Score de Mayo, siendo mayor la correlación entre endoscopistas expertos^{249,250}. La concordancia entre diferentes índices es excelente, incluso aplicada a las diferentes categorías (actividad leve, moderada o grave)²⁵¹. En la CU existe una excelente correlación entre los síntomas que refiere el

paciente y los hallazgos endoscópicos, por lo que la valoración endoscópica en un paciente que presenta síntomas típicos no está justificada, reservando la utilización de los índices endoscópicos para los ensayos clínicos de nuevos tratamientos²⁵². Se ha empleado este índice sin incluir la puntuación endoscópica (índice de Mayo parcial) con una buena correlación con el índice completo. Ni el índice ni las definiciones de respuesta o remisión han sido validados.

Índice de Mayo o DAI

Parámetro		Puntos	Subtotal		
Frecuencia de deposiciones	Normal para el paciente	0			
	1-2 más que lo habitual	1			
	3-4 más que lo habitual	2			
Hemorragia rectal	Ninguna	0			
	Algunas trazas de sangre	1			
	Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones	2			
	Solo sangre	3			
Hallazgos sigmoidoscópicos	Normal o enfermedad inactiva	0			
	Eritema, leve friabilidad	1			
	Eritema marcado, friabilidad evidente	2			
	Hemorragia espontánea	3			
Evaluación global del médico	Normal	0			
	Enfermedad leve	1			
	Enfermedad moderada	2			
	Enfermedad grave	3			
<i>Valoración global del índice de Mayo</i>		<i>Síntomas</i>	<i>Endoscopia</i>	<i>Médico</i>	<i>Suma total</i>
Leve		1-3	1	1	3 a 5
Moderado		3-6	1-2	2	6 a 10
Grave		>6	>2	3	>10

Tabla 23. Índice de Mayo o DAI

8. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo la curación de la mucosa y tejidos enfermos, lo que habitualmente se sigue de una mejoría o desaparición de los síntomas del paciente. Son muchos los tratamientos médicos de que disponemos para tratar de minorar la respuesta inflamatoria y, consecuentemente, controlar los síntomas del paciente. Desde los fármacos de acción tópica sobre la mucosa intestinal enferma (corticoides orales de efecto local, aminosalicilatos), pasando por los inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexate fundamentalmente) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimus) hasta los biológicos de más reciente introducción (infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab). La potencia antiinflamatoria va en aumento, pero también el coste sanitario y los posibles efectos adversos que el paciente puede experimentar. En la actualidad el análisis de las circunstancias clínicas particulares del paciente y sus factores de riesgo de enfermedad agresiva (aún no definitivamente determinados) nos guía sobre cómo de agresivo ha de ser el tratamiento ya desde los primeros compases de la enfermedad ²⁵³⁻²⁵⁷.

8.1. Fármacos disponibles.

8.1.1. Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos son fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina). Son uno de los principales agentes en el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa (CU), tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma, habiendo también demostrado ser eficaces en la profilaxis del desarrollo de carcinoma colorrectal en los pacientes con EII y afectación colónica.

Presentaciones y dosis

El primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la CU fue la sulfasalazina, un medicamento que combina dos principios activos que son la

sulfapiridina y el 5-ASA. Posteriormente se descubrió que la sulfapiridina actuaba fundamentalmente como transportador del 5-ASA, permitiendo que este llegara al colon para ejercer su acción, y aportaba más efectos secundarios que ventajas a la combinación de ambos fármacos. Esto llevó al desarrollo de diferentes formulaciones (tanto orales como de administración rectal) que contenían únicamente 5-ASA (ver tablas 24 y 25). Estas presentaciones permiten la llegada de dosis altas de 5-ASA al colon mediante recubrimientos o formas de liberación específicas que las protegen de la degradación gástrica o de la liberación muy proximal; también las formulaciones tópicas anales (supositorio, espuma y suspensión rectal –enema–) permiten alcanzar concentraciones elevadas de 5-ASA en la mucosa colónica distal.

Las dosis habitualmente empleadas son:

- Vía oral (preferiblemente en dosis única diaria para favorecer el cumplimiento terapéutico):
 - Sulfasalazina a dosis de 4 g/d (con la sulfasalazina la administración en dosis única diaria puede ser muy mal tolerada) para inducir la remisión y 2 g/d para mantenimiento.
 - 5-ASA: dosis mínima de 2,4 g/d (probablemente mejor si usamos ≥ 3 g/d) para inducción de remisión y dosis mínima de 1,5 g/d de 5-ASA para mantenimiento.
- Vía rectal (en todos los pacientes con brotes, sea cual sea su extensión; no hay sulfasalazina rectal disponible en España): supositorios en proctitis, espuma en rectosigmoiditis y enemas en colitis izquierda o extensa; dosis mínima de 1 g/d para inducción de remisión y de 1 g, 2 o 3 veces por semana para el mantenimiento de la misma.

Presentaciones de aminosalicilatos orales

Tipo	Recubrimiento/ Sistema de liberación	Forma galénica	Presentación	Lugar de liberación
Sulfasalazina				
Salazopyrina®	Recubrimiento gastrorresistente (5ASA-sulfapiridina mediante enlace "azo")	Comprimidos	500 mg	Colon
Mesalazina (5-ASA)				
Claversal®	Eudragit-L	Comprimidos	500 mg	Yeyuno-íleon-colon
Lixacol®	Eudragit-S	Comprimidos	400 mg	Íleon-colon
Asacol®	Eudragit-S	Comprimidos	800 mg	Íleon-colon
Pentasa®	Microgránulos de etilcelulosa	Sobres de gránulos	1 g y 2 g	De duodeno a recto
Salofalk®	Eudragit-L con matriz granular	Sobres de gránulos	500 mg, 1 g, 1,5 g y 3 g	Íleon distal y colon
Mezavant®	Eudragit-S con sistema multimatrical	Comprimidos	1,2 g	Íleon terminal y colon

Tabla 24. Presentaciones de aminosalicilatos orales

Presentaciones de aminosalicilatos tópicos rectales

	Tipo	Dosis	Alcance
Mesalazina (5-ASA)			
Claversal®	Supositorio	500 mg	Recto
	Espuma	1 g	Recto-sigma
Pentasa®	Supositorio	1 g	Recto
	Suspensión rectal	1 g/100 ml	Recto-sigma-descendente
Salofalk®	Supositorio	1 g	Recto
	Espuma	1 g	Recto-sigma
	Suspensión rectal	4 g/60 ml	Recto-sigma-descendente

Tabla 25. Presentaciones de aminosalicilatos tópicos rectales



Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del 5-ASA, descrito recientemente, se basa en su efecto como agonista del PPAR- γ , un factor de transcripción que juega un papel crucial en el mantenimiento de la integridad mucosa intestinal ²⁵⁸.

Indicaciones

- Aminosalicilatos orales: inducción (siempre combinados con tratamiento tópico) y mantenimiento de la remisión en el brote leve-moderado de CU (excepto afectación aislada rectal que puede tratarse solo con tratamiento tópico).
- 5-ASA tópico: inducción de remisión en CU de cualquier extensión (asociados a 5-ASA oral en todos los casos excepto en proctitis) y mantenimiento de la remisión en CU distal.
- Se puede valorar el empleo de sulfasalazina en pacientes con EC leve con afectación colónica; no existe evidencia sólida para recomendar el empleo de 5-ASA en pacientes con EC.

Efectos secundarios

- Sulfasalazina: la mayoría de los efectos adversos aparece en los primeros meses de tratamiento, y su incidencia disminuye con su empleo continuado. Los efectos adversos más frecuentes (aparecen hasta en el 33% de los pacientes) se producen sobre el sistema nervioso central (cefalea y vértigos) y a nivel digestivo (anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal). En un 10-20% de los casos obligan a suspender la medicación. También se ha descrito oligospermia en el 72% de los varones tratados, que es reversible tras 3 meses de suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos menos frecuentes son: toxicidad hematológica (macrocitosis, leucopenia, neutropenia y anemia megaloblástica), anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6PDH, toxicidad renal, toxicidad hepática, y muy raras veces neumonitis o miocarditis en el contexto de un cuadro de hipersensibilidad sistémico.

- 5-ASA: la mesalazina tiene un excelente perfil de seguridad. Sus efectos secundarios son raros, pudiendo producir cuadros por hipersensibilidad (neumonitis, miocarditis), y nefritis intersticial.

Monitorización

En pacientes con insuficiencia renal previa, comorbilidad relevante o cotratamiento con fármacos nefrotóxicos, se recomienda control periódico analítico de función renal. En el resto de pacientes no existe acuerdo, pero muchos autores recomiendan control analítico semestral de la función renal.

8.1.2. Corticoides

Los esteroides son fármacos de primera línea para el control de los brotes moderados-graves de los pacientes con EII. Son, probablemente, los medicamentos que más remisiones han inducido en las fases agudas de la EII (y más vidas han salvado) y que más efectos secundarios han producido por prolongar su uso de forma incorrecta.

Presentaciones y dosis

Existen dos tipos fundamentales de corticoides empleados en la EII: los “clásicos”, con una gran biodisponibilidad y una toxicidad muy significativa, y los “nuevos corticoides” (corticoides de baja disponibilidad), que tienen una gran potencia esteroidea en determinadas localizaciones del intestino y colon, pero con un gran metabolismo de primer paso hepático que bloquea de forma muy importante su paso a la circulación sistémica (ver tablas 26 y 27).

Corticoides sistémicos

Principio activo	Dosis equivalente (mg)	Potencia mineral corticoide	Presentaciones disponibles (ejemplos)
Orales			
Hidrocortisona	20	1	Actocortina® 100 mg i.v.
Prednisona	5	0,8	Dacortín®, Prednisona Alonga® (2,5, 5, 10, 30, 50 mg v.o.)
6-metilprednisolona	4	0,5	Urbason®, Solumoderin® (20, 40 mg i.v.)
Deflazacort	6-7,5	0,5	Dezacor®, Zamene® (10, 30 mg v.o.)
Tópicos			
Triamcinolona	4	0	Proctosteroid® aerosol espuma 10 mg

Tabla 26. Corticoides sistémicos

Corticoides de baja disponibilidad

Principio activo	Presentaciones disponibles
Orales	
Budesonida	Entocord® cápsulas 3 mg; Intestifalk® 3 cápsulas 3 mg; Intestifalk® uno granulado 9 mg
Dipropionato de beclometasona	Clipper® 5 mg comprimidos
Tópicos	
Budesonida	Entocord® enemas 2 mg; Intestifalk® espuma rectal 2 mg
Dipropionato de beclometasona	Becloenema® 1 mg

Tabla 27. Corticoides de baja disponibilidad

La dosis habitual de corticoides sistémicos orales para el manejo de un brote moderado de EII es de 1 mg/kg/d de prednisona v.o. y en casos de brote grave se trataría con 1 mg/kg/d i.v. La budesonida oral se emplea a dosis de 9 mg/d (habitualmente 3 comprimidos de 3 mg en dosis única matutina). El dipropionato de beclometasona (DPB) se usa a dosis de 5 mg/d en comprimidos, aunque en determinados pacientes se puede plantear usarlo a dosis de 10 mg/d inicialmente.

Es muy importante en los pacientes con CU grave evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo a los 3-7 días del inicio del mismo, ya que existen escalas predictivas de riesgo de colectomía en función del grado de respuesta precoz a los esteroides. En aquellos pacientes con EII en tratamiento esteroideo que se vayan a someter a una intervención quirúrgica debe calcularse el incremento de dosis para hacer frente al estrés relacionado con la intervención y vigilar datos de insuficiencia suprarrenal postquirúrgica.

El descenso de dosis de los esteroides sistémicos, una vez alcanzada la remisión, se suele realizar reduciendo la dosis de 10 en 10 mg/d cada 7 días hasta llegar a 20 mg/d y luego de 5 en 5 mg/d cada 7 días hasta suspender; nunca se deben suspender bruscamente los esteroides en pacientes que lleven más de 7-10 días de tratamiento. La budesonida oral no debe tampoco interrumpirse de forma brusca, existiendo diferentes pautas para su reducción. Una opción es: 9 mg/d un mes, luego 6 mg/d un mes, luego 3 mg/d un mes y luego suspender. Otra opción es reducir a 6 mg/d una semana y luego a 3 mg/d otra semana, antes de suspender el tratamiento, tal y como refleja la ficha técnica del fármaco.

El DPB se puede interrumpir bruscamente si se ha iniciado a dosis de 5 mg/d, pero en el caso de que se haya planteado empezar con dosis de 10 mg/d, se puede completar la reducción del tratamiento con un mes a dosis de 5 mg/d.

Respecto de los esteroides tópicos, la dosis de administración depende del fármaco empleado: Proctosteroid® 10 mg 1 aplic/1-2 veces/d; Becloenema® 1 mg 1 aplic/1-2 veces/d; Entocord® enemas 2 mg (1 aplic/d); Intestifalk® espuma rectal 2 mg (1 aplic/d).

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto por el que los corticoides ejercen su acción antiinflamatoria no se conoce completamente. Su efecto final viene determinado por un bloqueo de la vía del ácido araquidónico a través de la inhibición de la fosfolipasa A mediante mediadores como la lipomodulina o macrocortina.

Indicaciones

Inducción de la remisión

- Brote moderado de CU: corticoide clásico (valorar empleo de DPB en determinados pacientes, sobre todo aquellos con brote leve que no responde a 5-ASA en combinación y que no tenga afectación rectal aislada).
- Brote leve-moderado de EC ileocecal/colon derecho: budesonida oral o corticoides clásicos.
- Brote moderado de EC no ileal: corticoide clásico.
- Brote leve moderado de CU distal: valorar empleo de corticoides rectales en pacientes sin respuesta o con contraindicaciones para 5-ASA rectal.
- Brote grave de CU o EC: corticoides clásicos i.v.

Mantenimiento de la remisión

- Los corticoides nunca deben plantearse como tratamiento de mantenimiento en pacientes con EC o CU.

Efectos secundarios

Los corticoides tienen un importante número de efectos secundarios, sobre todo en determinados pacientes y en los casos en que se prolonga su uso de forma innecesaria. Se pueden dividir en:

- Agudos: HTA, hipercolesterolemia, retención hídrica, “cara de luna llena”, acné, aumento de vello, redistribución de la grasa corporal (“giba de búfalo”), intolerancia a la lactosa (descompensación de diabetes previamente controlada),

leucocitosis (reacción leucemoide), insomnio, labilidad emocional, y brotes psicóticos. Estos efectos secundarios desaparecen al retirar el fármaco.

- Crónicos: miopatía proximal, neuropatía, infecciones, catarata subcapsular posterior, glaucoma, necrosis avascular ósea, atrofia suprarrenal, retraso del crecimiento y pérdida de densidad mineral ósea (DMO).

Monitorización

Recomendamos control estricto de glucemia y cifras de PA en pacientes con DM e HTA previas. Atención a los pacientes con psicopatología de base por si los esteroides los descompensaran. Vigilar el efecto de los esteroides sobre la DMO: asociar calcio y vitamina D y valorar seguimiento evolutivo de DMO mediante densitometría ósea.

8.1.3. Antibióticos

Los antibióticos más frecuentemente empleados en el manejo de los pacientes con EII son el ciprofloxacino y el metronidazol.

Presentación y dosis:

El ciprofloxacino está comercializado en comprimidos de 250, 500 y 750 mg; el metronidazol está disponible en comprimidos de 250 mg. También existen formulaciones para administración endovenosa de ambos fármacos. Se recomienda administrar el ciprofloxacino a dosis de 500 mg cada 12 h y el metronidazol a dosis de 20 mg/kg/d repartido en 3 tomas.

Indicaciones

- Inducción de la remisión: EC perianal (asociado a drenaje quirúrgico, si precisa); reservoritis aguda y crónica.
- Prevención de la recurrencia postquirúrgica en EC: valorar el empleo de metronidazol, pero vigilar tolerancia y toxicidad.
- Situaciones especiales: complicaciones sépticas, síntomas atribuibles a sobrecrecimiento bacteriano, megacolon tóxico y sospecha de perforación.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes del ciprofloxacino son los gastrointestinales (náuseas, vómitos), pudiendo también favorecer la aparición de diarrea por *Clostridium difficile*. Otros efectos secundarios a tener en cuenta son: alteraciones neurológicas, dérmicas, hematológicas y toxicidad hepática. Si se emplea en pacientes en tratamiento con ciclosporina deberá tenerse especial control de la función renal.

El metronidazol suele producir a corto plazo disgeusia, sabor metálico e intolerancia digestiva. También puede aparecer diplopía, síntoma alarmante para los pacientes pero que desaparece sin secuelas una vez terminado el tratamiento. A largo plazo puede producir toxicidad neurológica, en forma de neuropatía sensitiva, vértigo y convulsiones.

8.1.4. Probióticos

Los datos publicados sobre el empleo de probióticos en pacientes con EII son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de los estudios y los diferentes tipos de probióticos empleados. Actualmente su única indicación se limita a la reservoritis para mantener la remisión (6 g/d) o para prevenir su aparición (3 g/d). En España está comercializado el VSL#3, que es una mezcla patentada de 8 especies bacterianas con efecto probiótico.

8.1.5. Inmunomoduladores

Se estima que entre el 10 y el 30% de pacientes con EII, tanto EC como CU, son refractarios al tratamiento esteroideo convencional, y que entre el 20 y el 30% desarrollan una enfermedad corticodependiente. Además, hasta el 70% de los pacientes con EC presentan una recidiva clínica durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad; en este contexto parece razonable la instauración de un tratamiento de mantenimiento eficaz lo más precoz posible. Los inmunomoduladores clásicos, en especial azatioprina y mercaptopurina, se consideran los fármacos de elección para el manejo de estas situaciones. Por otra parte, la ciclosporina A ha sido, hasta que hemos

tenido evidencia de la eficacia del infliximab, el principal fármaco para el tratamiento del brote agudo grave de la CU refractaria a esteroides.

Las principales características de los inmunomoduladores disponibles en nuestro medio se resumen en la tabla 28.

Inmunomoduladores

Presentación	Dosis
<i>Azatioprina</i> (Imurel®, comp. 50 mg)	2,5 mg/kg/día
<i>Mercaptopurina</i> (Mercaptopurina®, comp. 50 mg)	1,5 mg/kg/día
<i>Metotrexato</i> (Metotrexato®, comp. 2,5, 5, 10 y 50 mg) (Metoject®, jer. 12,5, 15 y 25 mg)	25 mg/semanal s.c., inducción 12,5-15 mg/semanal v.o. o s.c., mantenimiento
<i>Ciclosporina A</i> (Sandimmun® i.v. 250 mg/5 ml) (Sandimmun neoral®, comp. 25, 50 y 100 mg)	2 mg/kg/día i.v., inducción 8 mg/kg/día v.o., mantenimiento
<i>Tacrolimus</i> (Prograf® amp. 5 mg/ml, comp. 0,5, 1 y 5 mg)	0,01-0,02 mg/kg/día i.v., inducción 0,1-0,2 mg/kg/día v.o., mantenimiento
<i>Micofenolato mofetil</i> (Cellcept®, caps. 250 y 500 mg)	15-20 mg/kg/día

Tabla 28. Inmunomoduladores.

Tiopurinas: azatioprina, mercaptopurina, tioguanina

La azatioprina (AZA) y su derivado, la mercaptopurina (MP), son los inmunomoduladores convencionales más ampliamente utilizados en el tratamiento de la EII. La tioguanina (TG), que evita el paso de conversión a 6-metil-mercaptopurina y por tanto muestra un hipotético mejor perfil de seguridad, no está comercializada en España²⁵⁹.

Indicaciones

Según ficha técnica, la AZA y la MP están indicadas en el tratamiento de la EII (tanto EC como CU) moderada a grave, cuando el paciente no responda a los esteroides, cuando la dosis de esteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los esteroides estén contraindicados. En la práctica clínica, las situaciones en las que se utilizan los inmunomoduladores tiopurínicos en pacientes con EII son las siguientes:

- EII corticorrefractaria y corticodependiente.
- Pacientes con contraindicaciones o que desarrollan efectos secundarios significativos de los esteroides.
- Retraso del crecimiento en niños con EII activa.
- Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC.
- EC con patrón fistulizante, como tratamiento de primera línea.
- Reservoiritis refractaria a tratamiento antibiótico y/o esteroideo.

Mecanismo de acción

Las tiopurinas son antimetabolitos derivados de las bases purínicas que constituyen los ácidos nucleicos; inhiben la síntesis de purinas de novo interfiriendo en la estructura del DNA y, por tanto, en la proliferación celular. La función inmunomoduladora de las tiopurinas parece estar relacionada con su capacidad de desencadenar la cascada mitocondrial de la apoptosis de los linfocitos T CD4+, en un proceso que podría estar relacionado con la inhibición de la activación de la proteína Rac1²⁶⁰.

Farmacodinamia, presentaciones, posología recomendada

La absorción de las tiopurinas se lleva a cabo en el tracto gastrointestinal alto. La azatioprina se metaboliza in vivo, en los hematíes y el hígado principalmente, para formar MP y metil-nitro-tioimidazol, en un proceso que está regulado por la presencia de moléculas como la cisteína y el glutatión. La MP cruza las membranas celulares fácilmente y se convierte intracelularmente en purinas tioanálogas, que incluyen el principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La oxidación de la MP a un metabolito

inactivo, el ácido tiourico, se lleva a cabo por la xantino-oxidasa; esta enzima es inhibida por el alopurinol. La MP se elimina principalmente en forma de este metabolito oxidado inactivo mediante excreción renal. Sobre la MP actúan, asimismo, la tiopurina-metiltransferasa (TPMT), que la transforma en el metabolito inactivo 6-metil-MP y constituye el paso limitante de la detoxificación (Fig. 3).

Metabolismo de la azatioprina

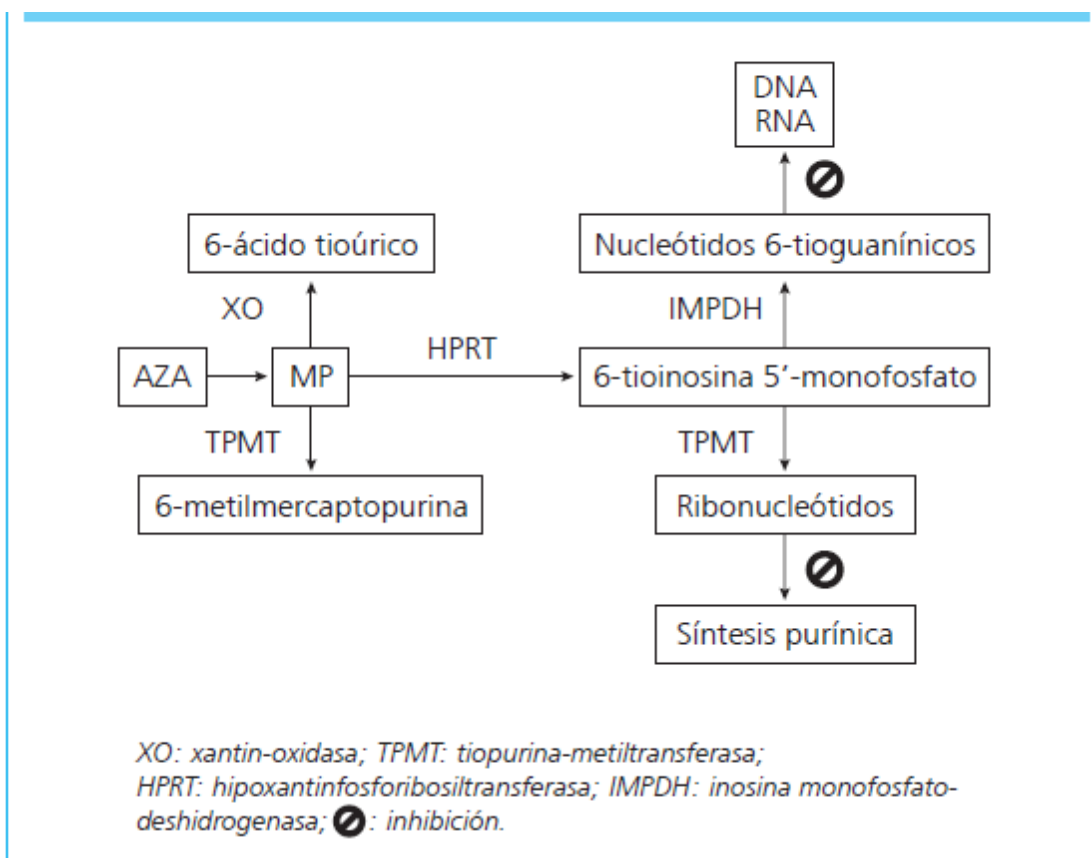


Figura 3. Metabolismo de la azatioprina.

Tanto la AZA (Imurel®) como la MP (Mercaptopurina Aspen®) están comercializadas en comprimidos orales de 50 mg. La dosis efectiva de AZA en el tratamiento de la EII es de 2,5 mg/kg/día; la de MP es de 1.5 mg/kg/día, debiendo ser ajustadas en ambos casos en función de la tolerancia hematológica. Es recomendable administrar estos fármacos junto con alimentos para disminuir la intolerancia digestiva, pudiendo administrarse la dosis completa en una toma única o dividida. En la práctica

clínica el tratamiento con inmunomoduladores tiopurínicos se mantiene, obviamente en caso de respuesta favorable y ausencia de efectos secundarios que obliguen a su interrupción, de forma indefinida, debido al elevado riesgo de recidiva clínica tanto de la EC como de la CU. Uno de los principales inconvenientes del uso de esos fármacos es su lentitud de acción, debiendo esperar hasta 6 meses para descartar la ausencia de respuesta a los mismos.

Efectos adversos

- **Mielosupresión.** El acúmulo intracelular de 6-tioguanin nucleótidos, relacionado con una actividad deficiente o ausente de la TPMT, parece ser el principal responsable de la toxicidad hematológica de estos fármacos, que se manifiesta más frecuentemente en forma de leucopenia dosis-dependiente; se ha descrito, no obstante, mielosupresión independiente de la actividad TPMT. Los pacientes que estén en tratamiento con AZA o MP, especialmente en combinación con esteroides u otros inmunosupresores, presentan por tanto un incremento de la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo infecciones graves por microorganismos oportunistas. Por otra parte el tratamiento con estos fármacos se asocia a incrementos reversibles y dosis-dependientes del volumen corpuscular medio (VCM).
- **Neoplasias.** Se ha descrito un incremento de riesgo de linfomas no Hodgkin, carcinoma basocelular de piel y carcinoma de de cérvix en pacientes tratados con inmunomoduladores tiopurínicos.
- **Hepatotoxicidad y pancreatitis aguda.** Se ha descrito la aparición de hepatitis aguda colestásica, con carácter reversible tras la retirada del fármaco. La pancreatitis aguda relacionada con AZA o MP es una reacción idiosincrática, reversible tras la retirada de los mismos, y que en la mayoría de los casos recurre tras la reintroducción de cualquiera de los dos fármacos.
- **Toxicidad gastrointestinal, frecuente, en forma de sintomatología dispéptica y náuseas.** Estas molestias pueden aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas.
- **Otros:** se han descrito varios casos de pacientes tratados con AZA o MP que desarrollaron cuadros clínicos compatibles con manifestaciones

idiosincrásicas de hipersensibilidad; el cuadro, que en muchas ocasiones se ha confirmado tras la reintroducción del fármaco, incluye malestar general, mareos, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, exantema cutáneo, mialgias y artralgias diseminadas. Se ha descrito además neumonitis intersticial

- reversible. La alopecia es un efecto secundario frecuentemente referido, aunque en general leve.

Situaciones especiales

- Embarazo y lactancia. Aunque ambos fármacos atraviesan la barrera placentaria, no se ha descrito un aumento significativo de riesgo de aborto, teratogenicidad o bajo peso al nacer en hijos de madres tratadas con AZA o MP. Hoy en día no se recomienda la interrupción del tratamiento durante el embarazo aunque la indicación de estos fármacos en este contexto debe consensuarse con las pacientes. Se ha identificado MP en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina, aunque en cantidades mínimas, por lo que actualmente no se desaconseja la lactancia materna en mujeres tratadas con AZA o MP.
- Vacunas. La actividad inmunosupresora de AZA y MP podría dar lugar a una respuesta potencialmente nociva frente a vacunas vivas; en consecuencia, la administración de vacunas vivas a pacientes, y a recién nacidos de pacientes, que están recibiendo estos fármacos está contraindicada. Por otra parte, es conocida la reducción de la respuesta a vacunas, tal como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, hecho que debe tenerse en cuenta; en el caso de la vacuna de la hepatitis B, la administración de doble dosis a pacientes tratados con inmunomoduladores se ha demostrado eficaz.
- Interacciones. El alopurinol inhibe la xantino-oxidasa, enzima encargada de la oxidación de la MP a su metabolito inactivo, el ácido tiourico, y por tanto incrementa el riesgo de mielotoxicidad de AZA y MP; se recomienda reducir sus dosis a la mitad en casos en los que es necesario el tratamiento concomitante.

Monitorización

- Previa al inicio del tratamiento. Los individuos con déficit hereditario de la enzima TPMT presentan un elevado riesgo de mielosupresión precoz asociada al uso de AZA y MP. Se estima que el 0.3% de los individuos caucásicos muestran una ausencia completa de actividad de la enzima debido a una mutación homocigota del gen que la codifica, mientras que un 11% presenta actividad intermedia de la misma debido a una mutación heterocigota. El análisis genético para estimar la actividad de la TPMT se utiliza en la práctica clínica de forma cada vez más extendida, y las guías de la *American Gastroenterological Association* así lo recomiendan. La ECCO deja a criterio del facultativo su determinación.
- Durante el tratamiento. Es recomendable la monitorización hematológica y hepática estrecha (con periodicidad semanal) durante el primer o dos primeros meses de tratamiento. Aunque la incidencia de toxicidad medular y hepática es mayor durante las primeras semanas de tratamiento, se recomienda continuar con la realización de hemogramas trimestrales durante toda la duración del tratamiento, independientemente del genotipo de TPMT. En casos de leucopenia, trombopenia o anemia leves, se aconseja reducir las dosis de AZA o MP y realizar un seguimiento analítico más estrecho. La determinación de metabolitos tioguanínicos se ha propuesto para valorar la adherencia al tratamiento y para ajustar la dosis de estos fármacos; su uso no está extendido hasta la fecha.

Metotrexato

Indicaciones

Según ficha técnica, el metotrexato está indicado en la enfermedad de Crohn leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas. Su empleo está avalado por guías clínicas europeas y norteamericanas. En la práctica clínica, la principal indicación de este fármaco en la EII es la EC refractaria a inmunomoduladores tiopurínicos, o en pacientes intolerantes a los mismos. La evidencia disponible en la actualidad no permite una clara recomendación para el tratamiento de la CU.

Mecanismo de acción

El metotrexato ejerce su efecto citotóxico y antiproliferativo mediante la inhibición de la dihidrofolato-reductasa y la consiguiente síntesis de ácido fólico. No obstante, este efecto no explica por sí mismo su acción antiinflamatoria, que parece estar relacionada con su capacidad de inhibir la síntesis de citoquinas y eicosanoides pro-inflamatorios por mecanismos no aclarados.

Farmacodinamia, presentaciones, posología recomendada

El metotrexato está comercializado en España en formulaciones orales y parenterales (para uso i.m. o s.c.) (Bertanel®, Ebetrexat®, Emthexate®, Metoject®, así como varias presentaciones genéricas) en diferentes dosis. La dosis recomendada es de 25 mg semanales durante 16 semanas para la inducción de la remisión, seguida de 12,5 a 15 mg semanales, en principio de manera indefinida, como régimen de mantenimiento. Debe asociarse ácido fólico (1 mg semanal 1 o 2 días tras la administración del metotrexato) para disminuir su toxicidad. Se ha sugerido que la administración parenteral mejora la tolerancia y la biodisponibilidad del fármaco, y de ahí su aparente mayor eficacia; la administración subcutánea de formulaciones en jeringa precargada puede realizarla el propio paciente. Se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min o insuficiencia hepatocelular y bilirrubina > 5 mg/dl, el fármaco está contraindicado.

Efectos adversos y monitorización

- Toxicidad gastrointestinal. Los frecuentes efectos secundarios digestivos, que ocurren desde el inicio del tratamiento, y son en general leves a moderados, dispepsia, náuseas, hiporexia, estomatitis, disminuyen con la administración concomitante (1 o 2 días después) de ácido fólico por vía oral; son más frecuentes con las formulaciones orales que con las parenterales. En cualquier caso, más del 10% de los pacientes tratados con metotrexato tienen que interrumpir el tratamiento por este motivo.

- **Hepatotoxicidad.** El efecto adverso clásicamente asociado al empleo prolongado de metotrexato es la fibrosis hepática, que puede llegar a ser avanzada. Se ha propuesto la realización de biopsia hepática, recientemente reemplazada por la elastografía no invasiva, tras dosis acumuladas de 1,5 gramos o tras 2 años de tratamiento ininterrumpido, y en cualquier caso de elevación mantenida de transaminasas. No obstante, existe evidencia que demuestra la escasa frecuencia de fibrosis avanzada en pacientes con EII tratados con dosis acumuladas de hasta más de 5 gramos de metotrexato.
- **Otros.** La toxicidad medular grave es un efecto adverso poco frecuente, pero se recomienda la monitorización hematológica trimestral a lo largo del tratamiento con metotrexato. El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato sobre el sistema hematopoyético. La neumonitis intersticial, asociada frecuentemente a eosinofilia periférica, es un efecto adverso característico de este fármaco, pero que ocurre en menos de 3 casos por 100 pacientes/año.

Situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia.** El metotrexato es un fármaco teratógeno en humanos (categoría X de la FDA) capaz de producir malformaciones congénitas graves; su empleo está absolutamente contraindicado en el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable, así como en varones que estén intentando tener un hijo. Debe suspenderse al menos 3 meses antes de la concepción. El metotrexato se excreta en la leche humana, y han sido descritas reacciones adversas graves en neonatos.
- **Vacunas.** Al igual que otros fármacos inmunosupresores, la administración de vacunas vivas a pacientes que están recibiendo metotrexato está contraindicada.
- **Interacciones.** La administración concomitante de sulfasalazina puede provocar un aumento de riesgo de toxicidad del metotrexato por depleción de folato.

Ciclosporina A

Indicaciones

Según la ficha técnica, no existe indicación de la ciclosporina (CyA) para el tratamiento de la EII; su uso está, sin embargo, ampliamente aceptado para el tratamiento del brote agudo grave de colitis ulcerosa corticorrefractaria, y avalado por las guías clínicas de la *European Crohn's and Colitis Organization* y de la *American Gastroenterological Association*. La corticorrefractariedad en la CU grave, cuya incidencia se estima entre el 30 y el 40%, se define como la ausencia de respuesta clínica tras tratamiento con esteroides por vía i.v. a dosis equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, durante 3-7 días. En este contexto la CyA ha demostrado inducir la remisión clínica a corto plazo hasta en el 80% de los casos, con lo que resulta una alternativa eficaz a la intervención quirúrgica.

Mecanismo de acción

La CyA es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos de origen fúngico, que ejerce un rápido y reversible efecto inhibitorio de las vías de señalización del receptor de las células T (TCR) y por tanto de la activación y proliferación de los linfocitos T, merced a su capacidad de inhibir la calcineurina y por consiguiente la síntesis de IL-2 desencadenada por antígenos.

Posología recomendada

La dosis más habitualmente empleada en la inducción es de 2 mg/kg/día i.v. en perfusión continua; puede fragmentarse la administración repartiendo la cantidad total en una dosis cada 12 horas, en 250 ml de suero fisiológico o glucosado al 5%, en frasco de cristal, a pasar en 2 horas. La dosis de 4 mg/kg no ha demostrado una clara superioridad en cuanto a eficacia, y podría asociarse a una mayor frecuencia de efectos adversos. El tiempo medio de respuesta se ha estimado en 4 días, debiendo mantener el tratamiento i.v. un mínimo de 7 días; durante el mismo, en los principales estudios se mantuvieron los esteroides i.v. a dosis plenas. Aquellos pacientes que responden a CyA i.v. pueden ser tratados posteriormente con CyA oral (Sandimmun Neoral®) 8mg/kg/día

durante 3-6 meses; no obstante, se han descrito mejores resultados a largo plazo, en términos de disminución de la probabilidad de colectomía, con la coadministración de inmunomoduladores tiopurínicos como tratamiento de mantenimiento; se ha propuesto utilizar dosis menores de estos últimos en este contexto hasta la suspensión definitiva de la CyA, o incluso evitar la utilización de esta como puente, administrando tiopurinas a dosis convencionales desde el inicio. Los pacientes que reciben triple inmunosupresión (CyA, tiopurinas y esteroides) deben recibir profilaxis antibiótica frente a *Pneumocystis jirovecii*.

Efectos adversos

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de CyA, que son en general dosis-dependientes, respondiendo por tanto a su reducción, incluyen la nefrotoxicidad, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el temblor, el hirsutismo, y la toxicidad digestiva en forma de diarrea, anorexia, náuseas y vómitos. Menos frecuentemente se ha observado toxicidad hepática, neurotoxicidad grave en forma de crisis convulsivas, leucopenia o pancreatitis aguda. Los pacientes que reciben tratamiento con CyA presentan además un mayor riesgo de infecciones, incluyendo las producidas por microorganismos oportunistas.

Interacciones

El metabolismo de la CyA tiene lugar principalmente en el hígado vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Existen múltiples fármacos que aumentan o disminuyen los niveles de la CyA mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en su metabolismo de ciclosporina. Este fármaco es además un inhibidor del CYP3A4, y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de esta enzima. Los fármacos que dan lugar a un aumento o a una disminución de las concentraciones plasmáticas de CyA, o que favorecen su nefrotoxicidad, se muestran en la tabla 29. Cabe destacar, además, que la ingesta concomitante zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la CyA.

Interacciones farmacológicas de la ciclosporina

Fármacos que disminuyen la concentración plasmática de la CyA	
Fenitoína	Nafcilina
Fenobarbital	Octreótido
Carbamazepina	Cotrimoxazol
Rifampicina	Isoniazida
Fármacos que aumentan la concentración plasmática de la CyA	
Macrólidos	Quinolonas
Antifúngicos	Imipenem
Calcio antagonistas	Andrógenos
Esteroides	Anticonceptivos orales
Acetazolamida	Danazol
Etanol	Anti-H2
Colchicina	Lovastatina
Metoclopramida	Sulindac
Fármacos que potencian la nefrotoxicidad de la CyA	
AINes	Contrastes yodados i.v.
Anfotericina B	Metotrexato
Aminoglucósidos	

Tabla 29. Interacciones farmacológicas de la ciclosporina

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia. La experiencia con CyA en mujeres embarazadas es limitada. Se ha descrito un incremento de riesgo de parto prematuro. El fármaco pasa a la leche materna. La indicación de mantenerla o suspenderla durante el embarazo y lactancia debe ser individualizada.

Monitorización

Los niveles plasmáticos de CyA adecuados en la CU grave no se han determinado con precisión, aunque extrapolando estudios de respuesta a medicación oral, podrían considerarse satisfactorios niveles entre 150 y 250 ng/ml.

La monitorización de la tensión arterial durante el tratamiento con CyA i.v. debe ser estrecha, pudiendo administrar fármacos antihipertensivos o disminuir la dosis de CyA en caso de hipertensión >150/90 mmHg.

Debe realizarse también un control analítico diario de hemograma, bioquímica con función renal (debido a su potencial nefrotoxicidad) y hepática (su principal vía de metabolismo y eliminación), electrolitos incluyendo magnesio (la CyA puede producir hipomagnesemia), colesterol y albúmina.

Otros

El tacrolimus (Prograf®) es un fármaco inmunosupresor con efecto anticalcineurínico con un perfil de seguridad más favorable que la CyA, que puede administrarse por vía oral; los resultados provenientes tanto de estudios observacionales como de dos estudios japoneses controlados con placebo en pacientes con CU grave corticorrefractaria, sugieren su papel como alternativa a la CyA y al infliximab.

El micofenolato mofetil (Cellcept®) es un inhibidor potente y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa, enzima esencial en la síntesis de novo del nucleótido guanosina y, por tanto, en su incorporación al ADN. Un único estudio aleatorizado en pacientes con EC activa, publicado en 1999, demostró la no inferioridad de la combinación de micofenolato y esteroides frente a azatioprina y esteroides.

8.1.6. Agentes biológicos

A finales de los años 90 se introdujo en la práctica clínica el empleo de agentes biológicos, principalmente anticuerpos monoclonales, en el manejo terapéutico de pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, incluyendo la EII moderada-grave. Desde entonces más de un millón de pacientes en todo el mundo han sido tratados con este grupo de fármacos, cuya eficacia y razonable perfil de seguridad son manifiestos.

Anticuerpos monoclonales anti-TNF α

La diana molecular de los anticuerpos monoclonales más empleados hasta la fecha en el tratamiento de la EII es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citocina central en la cascada inflamatoria y en la respuesta inmune adaptativa. El infliximab (IFX) y el adalimumab (ADA) son fármacos aprobados en la Unión Europea

para el tratamiento de la EC y de la CU, tanto en población pediátrica como en adultos. El golimumab (GLM) ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la CU. El certolizumab pegol (CZP) está aprobado en Estados Unidos y Suiza para el tratamiento de la EC; en España está comercializado para otras indicaciones y puede emplearse mediante el procedimiento de indicación fuera de ficha como anti-TNF α de tercera línea.

Indicaciones (IFX, ADA)

- Tratamiento de la EII (CU y EC) activa de moderada a grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos. Esto incluye el tratamiento de inducción de la remisión de la EII (CU y EC) moderada a grave corticorrefractaria.
- EC con patrón fistulizante abdominal y perianal (Montreal B3 y/o p).
- Tratamiento de mantenimiento de la EII (CU y EC) tras remisión inducida por anti-TNF α .
- Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC en pacientes de mayor riesgo.
- Manifestaciones extraintestinales graves de la EII, como el pioderma gangrenoso o la espondilitis anquilosante.
- EC del reservorio ileoanal y reservoritis crónica refractaria a tratamientos convencionales.

Indicaciones (GLM)

Tratamiento de la CU activa de moderada a grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos.

Mecanismo de acción de los anti-TNF α

La neutralización del TNF tras la administración i.v. de IFX o s.c. de ADA muestra una rápida reducción de parámetros inflamatorios. Además de la acción directa sobre esta citoquina pro-inflamatoria el IFX ejerce un efecto proapoptótico sobre los linfocitos T que parece ser el responsable de la respuesta clínica prolongada.

Presentaciones, posología recomendada

El IFX (Remicade®) está comercializado en forma de viales liofilizados que contienen 100 mg de principio activo; una vez reconstituido y tras diluirlo en 250 ml de suero fisiológico, debe administrarse de forma inmediata por vía i.v. en un periodo mínimo de 2 horas. Un único estudio controlado con placebo demostró que la administración i.v. de 200 mg de hidrocortisona previa a la infusión de IFX reducía los niveles de anticuerpos anti-IFX (ATIs), y por tanto mejora su eficacia. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores tiopurínicos disminuye también la formación de ATIs, y por tanto mejora de forma significativa la eficacia del IFX a medio y largo plazo. La dosis recomendada de IFX para la inducción de la remisión es de 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, seguida de 5 mg/kg cada 8 semanas en caso de respuesta favorable, como tratamiento de mantenimiento de la remisión. En caso de pérdida de respuesta puede intensificarse la dosis, bien a 10 mg/kg cada 8 semanas, o bien a 5 mg/kg cada 4 semanas. La determinación de niveles de fármaco y de ATIs resulta de gran valor en este contexto, aunque su empleo todavía no es frecuente en nuestro medio.

El ADA (Humira®) se presenta en plumas precargadas de 40 mg que se administran por vía s.c. La dosis indicada para el tratamiento de inducción de la EII activa es de 160 mg en semana 0, seguidos de 80 mg en semana 2; para el mantenimiento de la remisión, en aquellos pacientes con respuesta favorable, la pauta es de 40 mg cada 2 semanas, independientemente del peso del paciente. En caso de pérdida de respuesta puede intensificarse el tratamiento a 40 mg semanales.

El CZP (Cimzia®) es un fragmento de un anticuerpo anti-TNF α humanizado conjugado con polietilenglicol, disponible en jeringas precargadas de 200 mg que se administran por vía s.c.; las dosis recomendadas son 400 mg al inicio y a las 2 y 4

semanas para pacientes con EC activa; ha demostrado además su eficacia como tratamiento de mantenimiento a dosis de 400 mg administradas cada 4 semanas.

El GLM (Simponi®) está comercializado en forma de plumas precargadas de 50 y 100 mg que se administran por vía s.c. La pauta de inducción incluye una dosis de 200 mg en semana 0 seguida de 100 mg en semana 2. Como tratamiento de mantenimiento, los pacientes con peso menor de 80 kilos deben recibir 50 mg cada 4 semanas; en el caso de pacientes con peso igual o mayor a 80 kilos, la dosis de mantenimiento aceptada es de 100 mg mensuales.

Efectos adversos de los anti-TNF α

- Reacciones a la infusión de IFX, en ocasiones graves, y reacciones locales a la inyección de ADA, en general leves. En caso de que aparezcan reacciones a la infusión i.v. de IFX debe procederse de la siguiente forma:
 - Disminuir el ritmo de perfusión. La mayor parte de las reacciones no mediadas inmunológicamente responden a la disminución del ritmo de perfusión; en caso de no mejorar, o en aquellos casos con semiología anafiláctica, debe suspenderse la administración del fármaco.
 - Administrar antihistamínicos por vía oral en caso de reacciones leves.
 - En caso de reacción anafiláctica, administrar expansión de volumen, 200 mg de hidrocortisona i.v. y adrenalina en caso necesario.
- Inmunogenicidad. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF α inducen la formación de anticuerpos antinucleares (hasta en el 50% de los pacientes), y en ocasiones anti-DNA de doble cadena; su mera presencia no constituye una indicación de interrupción del tratamiento. El síndrome lupus-like inducido por estos fármacos es una complicación rara, que responde habitualmente a la suspensión de los mismos. También dan lugar, como se ha mencionado previamente, a la formación de anticuerpos dirigidos contra sí mismos que se

han relacionado con la pérdida de respuesta y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad retardada.

- Aumento de susceptibilidad a infecciones, incluyendo por gérmenes oportunistas, así como reactivación de tuberculosis latente y de hepatitis B en portadores asintomáticos.

Contraindicaciones

En el caso del IFX, al ser una proteína quimérica, está contraindicado en pacientes alérgicos a proteínas de origen murino.

Los anti-TNF α están en general contraindicados en pacientes con EC y estenosis intestinales sin evidencia de componente inflamatorio, así como en pacientes con infecciones activas, que deben descartarse clínicamente, y mediante las exploraciones complementarias pertinentes, antes de cada administración. Los abscesos perianales o abdominales en pacientes con EC deben ser investigados antes de iniciar el tratamiento biológico; en caso de que existan, se recomienda su drenaje, quirúrgico o mediante técnicas de radiología intervencionista, antes de iniciar el tratamiento.

El antecedente de neoplasia maligna (excepto carcinoma basocelular cutáneo) en los 5 años previos es una contraindicación para instaurar tratamiento con anti-TNF α .

La insuficiencia cardiaca constituye también una contraindicación de este grupo de fármacos.

Situaciones especiales

- Embarazo y lactancia. Disponemos de amplia evidencia acerca de la seguridad de IFX y ADA en el embarazo, incluidos por la FDA en la categoría B. En el tercer trimestre pasan la barrera placentaria y su mantenimiento debe individualizarse.
- Vacunas. La actividad inmunosupresora de los anti-TNF α da lugar a una respuesta potencialmente nociva frente a vacunas vivas y, por tanto, su administración (por ejemplo la triple vírica o fiebre amarilla) a pacientes, y a recién nacidos de pacientes, que están recibiendo estos agentes está

contraindicada. Por otra parte, es conocida la reducción de la respuesta a vacunas inactivadas, tal como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, hecho que debe tenerse en cuenta; en el caso de la vacuna de la hepatitis B, y al igual que en el caso de la AZA y la MP, la administración de doble dosis en este contexto se ha demostrado eficaz.

Monitorización

Ver tabla 30.

Esquema de la valoración del tratamiento y seguimiento con infliximab y adalimumab

	Basal	En cada dosis	Mensual (6 meses)	Al final del tratamiento
Clínica	X	X	X	
Exploración	X	X	X	
Analítica	X	X	X	
Índice actividad	X	X	X	
Endoscopia y/o tránsito baritado	Dentro de los 6 meses previos			Opcional
Eco endoanal y/o RMN pélvica	X		3 meses tras última dosis	Solo si respuesta completa
Rx tórax	X			
PPD	X			
Test embarazo	Recomendable			
Serología VHB, VHC y VIH	X			
Serología CMV y virus VZ (varicela-zoster)	X			

ANA. A criterio de cada centro. *Viget N, et al. Gut. 2008; 57: 549-58.*

Tabla 30. Esquema de valoración del tratamiento y seguimiento con infliximab y adalimumab



Otros anticuerpos monoclonales

El natalizumab (Tysabri®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a $\alpha 4$ integrina, una molécula implicada en la adhesión leucocitaria al endotelio vascular, que ha demostrado su eficacia para el tratamiento de inducción (300 mg i.v. en semanas 0, 2 y 4) y mantenimiento (300 mg cada 4 semanas) de la EC. A pesar de estos resultados, este fármaco no ha sido aprobado en la Unión Europea para la EC debido al riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a reactivación del virus JC.

El ustekinumab (Stelara®) es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23, aprobado para el tratamiento de la psoriasis, que ha demostrado su eficacia en la inducción y, especialmente en el mantenimiento de la remisión de la EC, incluyendo a pacientes refractarios o con pérdida de respuesta a anti-TNF α .

El vedolizumab (Entyvio®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ humana, específica del endotelio intestinal, que cuenta con la aprobación para el tratamiento de la CU y de la EC moderada-grave en adultos refractarios, con pérdida de respuesta o intolerantes al tratamiento convencional o con anti-TNF α . La dosis es de 300 mg administrados mediante perfusión i.v. en las semanas 0, 2 y 6, y cada ocho semanas a partir de entonces en caso de respuesta favorable a la inducción. Este fármaco cuenta con la ventaja de ser un antagonista selectivo de integrina a nivel intestinal, sin actividad inmunosupresora sistémica identificada. No obstante, debe considerarse el potencial aumento del riesgo de infecciones para las que el intestino constituye una barrera defensora. Debe vigilarse la aparición o agravamiento de síntomas neurológicos.

8.2. Medidas generales y nutricionales²⁶¹

8.2.1. Medidas generales

8.2.1.1. Anticoagulación profiláctica

La elevada incidencia y mortalidad asociada de enfermedad tromboembólica en los pacientes con EII en brote de actividad, justifica el empleo de anticoagulación profiláctica al menos en brotes graves o brotes leve-moderados asociados a otros factores de riesgo para trombosis venosa (inmovilización, obesidad,...)²⁶².

8.2.1.2. Antibioterapia

Indicada en caso de infecciones intestinales (*Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium difficile*...). Como la propia afectación intestinal puede actuar como origen de sepsis, y a pesar de que la propia EII puede cursar con fiebre, se aconseja cobertura antibiótica de bacilos Gram negativos (BGN) y gérmenes anaerobios en caso de brote de actividad con fiebre y hemograma séptico sin otra focalidad infecciosa. La antibioterapia no aumenta la eficacia del tratamiento específico de la EII.

8.2.2. Medidas nutricionales

La EII comporta un aumento del catabolismo y de las pérdidas proteicas, así como, en ocasiones, anorexia o malabsorción intestinal. Todo ello se traduce en un aumento de los requerimientos energéticos y una elevada incidencia de malnutrición energético-proteica, más acentuada en pacientes hospitalizados y especialmente en la enfermedad de Crohn. Por esta razón, debe valorarse el soporte nutricional en todo paciente con EII activa. Es imprescindible la valoración del estado nutricional (albúmina sérica, parámetros antropométricos). En caso de que no exista malnutrición, podremos optar por dieta oral convencional, nutrición enteral o parenteral, dependiendo de la gravedad del brote de actividad, tolerancia digestiva y características del paciente (Fig. 4)^{263,264}.

Es necesario recordar que la nutrición enteral puede tener un efecto terapéutico primario sobre la EC activa, especialmente en pacientes pediátricos.

Medidas nutricionales en paciente con EII en brote de actividad

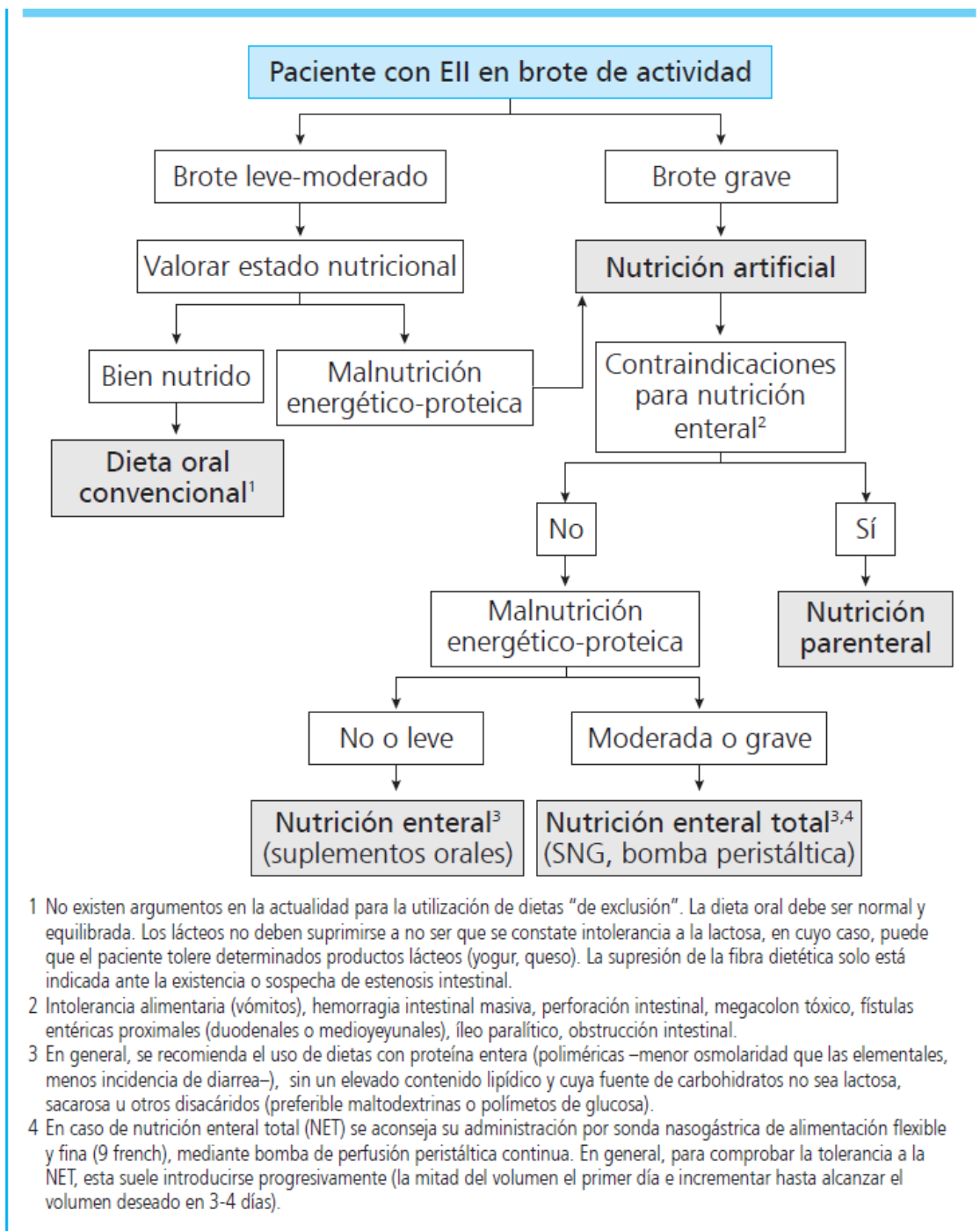


Figura 4. Medidas nutricionales en paciente con EII en brote de actividad

8.2.2.1. Suplementación con minerales y oligoelementos²⁶⁵

Potasio. Es frecuente la aparición de hipopotasemia en el contexto de brotes de actividad grave en pacientes con afectación cólica extensa.

Magnesio. Deben determinarse sus niveles en todo paciente que vaya a ser tratado con ciclosporina y suplementarse si procede, ya que su déficit aumenta el riesgo de crisis comicial.

Folatos. Su suplementación de forma sistemática está indicada en caso de tratamiento a largo plazo con salazopirina o metotrexato. Dada su igual eficacia, es preferible el uso de ácido fólico al de ácido folínico por su menor coste económico.

Calcio y vitamina D. Debe administrarse en todo paciente que deba seguir tratamiento con esteroides sistémicos durante un periodo mínimo de 2-3 meses, para prevenir la pérdida de masa ósea asociada al tratamiento.

Cobalamina. Su suplementación está indicada siempre en caso de resecciones ileales amplias o afectación amplia del íleon terminal. Deben determinarse sus niveles en caso de enfermedad ileal y proceder en consecuencia.

Hierro. Indicado en el caso de anemia ferropénica.

8.3. Tratamiento de la enfermedad de Crohn en relación con la gravedad y localización^{256,266}

La inducción de la remisión clínica asociada a la curación de las lesiones mucosas es el objetivo principal del tratamiento médico de la enfermedad de Crohn (EC). La finalidad del tratamiento es evitar la aparición de complicaciones (estenosis y/o fístulas) y el daño estructural a largo plazo, manteniendo en todo momento la calidad de vida de los pacientes.

La elección del tratamiento médico debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta la localización de las lesiones, la gravedad de los síntomas y el fenotipo de la enfermedad (inflamatorio, estenosante o fistulizante)²⁶⁷. Ante cualquier cambio de estrategia terapéutica es fundamental descartar otras causas que justifiquen los síntomas (malabsorción de sales biliares, infecciones, sobrecrecimiento bacteriano,

etc.), así como constatar de forma objetiva la presencia de inflamación mediante las exploraciones complementarias que se consideren más adecuadas en cada situación (biomarcadores, endoscopia y/o técnicas de imagen).

8.3.1. Inducción de la remisión

8.3.1.1. Enfermedad de Crohn ileocecal

Brote leve

La budesonida oral (9 mg/d) es el fármaco de elección para inducir la remisión clínica en la EC ileocecal leve. La eficacia de la mesalazina para esta indicación es discutida ya que el beneficio clínico obtenido en comparación con el placebo es muy limitado. En caso de utilizar esta medicación, la dosis diaria debe ser 4 g. El uso de antibióticos o la terapia con nutrición enteral no se recomiendan para el tratamiento en adultos.

Brote moderado

El tratamiento de elección del brote moderado ileocecal es, al igual que en el brote leve, la budesonida (9 mg/d). Este fármaco es discretamente menos eficaz que la prednisona, pero en contrapartida se asocia a una menor tasa de efectos secundarios. La asociación de antibióticos a budesonida no aporta beneficio clínico por lo que no se recomienda su uso a excepción de aquellos casos en los que se sospeche una complicación séptica. Para los pacientes en los que la budesonida no es eficaz, la pauta más adecuada es la prednisona oral (1 mg/kg/d; o equivalente). En estos casos se aconseja un descenso gradual de la dosis, generalmente entre 8 y 12 semanas, de acuerdo con la gravedad y respuesta al tratamiento. Una reducción más rápida se asocia a mayores tasas de recidiva clínica precoz. En los casos en los que se produzca una falta de respuesta al tratamiento anteriormente descrito, se debe considerar el ingreso hospitalario para tratamiento con corticoides endovenosos²⁶⁸.

Brote grave

En los casos de gravedad clínica, está indicado el ingreso hospitalario para tratamiento corticoideo endovenoso (1 mg/kg/d) con estrecha monitorización de la

respuesta. En caso de refractariedad al tratamiento con corticoides, está indicado iniciar un fármaco anti-TNF. Tanto infliximab como adalimumab han demostrado eficacia en este escenario clínico. La dosis de inducción de infliximab, de administración endovenosa, es de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. La inducción con adalimumab se realiza con dosis de 160 mg s.c. seguidos de 80 mg s.c. tras un intervalo de dos semanas. La terapia combinada con infliximab y azatioprina ha demostrado ser más eficaz que la administración de infliximab en monoterapia por lo que se aconseja iniciar ambos fármacos de forma simultánea para minimizar el riesgo de inmunogenicidad, factor asociado a la pérdida de respuesta secundaria²⁶⁹. En los casos en los que, bajo tratamiento inmunomodulador, el paciente presente un brote grave de la enfermedad, la asociación de un fármaco anti-TNF es la indicación más adecuada. En caso de intolerancia o contraindicación de tratamiento corticoideo y en aquellos casos en los que existan factores de mal pronóstico (enfermedad extensa, patrón fistulizante, enfermedad perianal asociada, etc.), está indicado iniciar tratamiento combinado con un inmunomodulador asociado a un fármaco anti-TNF. Un aspecto a tener en cuenta respecto a la terapia anti-TNF es que es más eficaz si se inicia de forma precoz (2-5 años de evolución de la enfermedad), comparado con un inicio más tardío. El uso de antibióticos se reservará para aquellos casos en los que exista una complicación séptica asociada. Finalmente, la cirugía debe indicarse en caso de refractariedad a las líneas de tratamiento médico anteriormente descritas.

8.3.1.2. Enfermedad de Crohn de colon

Brote leve

La sulfasalazina, a dosis de 4 g/d vía oral, ha demostrado un discreto beneficio clínico para el tratamiento de la EC de colon leve. Sin embargo, no se recomienda como tratamiento de primera elección debido a la elevada tasa de efectos secundarios. Los preparados de mesalazina tienen un efecto terapéutico similar, con una considerable menor incidencia de efectos adversos.

Brote moderado

El tratamiento de elección del brote moderado de la EC de colon siguen siendo los corticoides (1 mg/kg/d) sistémicos. La terapia con budesonida en su formulación actual no tiene un papel en el tratamiento de la enfermedad colónica ya que la liberación del fármaco activo se produce de forma exclusiva en íleon terminal y en colon derecho. La mesalazina no ha demostrado superioridad frente al placebo para el tratamiento del brote moderado, por lo que no tiene indicación en este escenario clínico²⁷⁰. El tratamiento con metronidazol (10-20 mg/kg/d) ha demostrado una mayor tasa de respuesta frente al placebo pero no una mayor tasa de remisión sostenida, por lo que debido a la elevada tasa de efectos secundarios (superior al 50%), tampoco se considera un fármaco adecuado para esta indicación. Su uso queda limitado al tratamiento de las complicaciones sépticas, el sobrecrecimiento bacteriano y la enfermedad perianal.

En caso de refractariedad (o contraindicación) al tratamiento corticoideo, la indicación es iniciar un fármaco anti-TNF, asociado a un fármaco inmunomodulador para aumentar su eficacia.

Brote grave

El tratamiento de primera elección del brote grave son los corticoides sistémicos administrados por vía endovenosa (1 mg/kg/d). La terapia anti-TNF, como segunda línea de tratamiento, está indicada en caso de corticorretractariedad y en caso de pérdida de respuesta del tratamiento inmunomodulador. Como primera línea de tratamiento, se puede considerar el inicio de un fármaco anti-TNF en aquellos casos en los que la enfermedad se asocia a criterios de mal pronóstico. En estos casos, como ya se ha comentado previamente, se aconseja la terapia combinada (anti-TNF + inmunomodulador) ya que ha demostrado una mayor eficacia clínica.

8.3.1.3. Enfermedad de Crohn extensa de intestino delgado

Cuando existe una afectación extensa de intestino delgado (>100 cm) la carga inflamatoria es mayor y a menudo se acompaña de deficiencias nutricionales. En esta situación clínica se considera indicado el tratamiento con corticoides y la introducción precoz de inmunomoduladores. El soporte nutricional se puede administrar como

tratamiento adyuvante o como tratamiento exclusivo si la enfermedad es leve. Sin embargo, debe considerarse también la introducción precoz del tratamiento anti-TNF, especialmente en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, ya que múltiples estudios han demostrado una mayor eficacia si se introducen precozmente en el curso de la enfermedad. En presencia de estenosis, debe considerarse una aproximación conservadora, con dilatación endoscópica, estricturoplastias o resecciones limitadas, para evitar el riesgo de síndrome de intestino corto. La cirugía mínimamente invasiva es especialmente ventajosa en estos pacientes que, a menudo, requieren intervenciones quirúrgicas repetidas. Es muy importante mantener un buen soporte nutricional antes y después de la cirugía.

8.3.1.4. Enfermedad de Crohn gastroduodenal y esofágica

La afectación del tracto digestivo alto por EC se asocia a un peor pronóstico. No existen estudios controlados que evalúen específicamente el tratamiento médico en esta localización y la evidencia procede exclusivamente de series de casos. En general, los síntomas mejoran con inhibidores de la bomba de protones pero, dado el mal pronóstico, debe considerarse también el uso de corticoides, inmunomoduladores y/o el tratamiento precoz con fármacos anti-TNF. La dilatación endoscópica o la cirugía constituyen una opción terapéutica en presencia de estenosis con importante componente fibrótico.

8.3.1.5. Enfermedad fistulizante

La enfermedad fistulizante comprende la enfermedad perianal y las fístulas intraabdominales que comunican asas intestinales con otros órganos, con la pared abdominal o con otros tramos del tracto digestivo. Los principales aspectos a tener en cuenta para establecer la estrategia de tratamiento incluyen: 1) localización del trayecto fistuloso y su anatomía; 2) evaluación del origen de la fístula (asa intestinal estenosada o inflamada); 3) exclusión de sepsis (absceso); 4) determinar qué órganos están afectados; y 5) establecer el estado nutricional del paciente. No existen estudios controlados que evalúen la eficacia del tratamiento médico para la EC fistulizante no perianal. El manejo ha de ser multidisciplinar y ha de incluir gastroenterólogos, radiólogos y cirujanos. El

tratamiento con fármacos anti-TNF se considera de elección en pacientes con fracaso previo a inmunomoduladores, aunque a menudo es necesario el tratamiento quirúrgico, especialmente en las fístulas enterovesicales. Los corticoides a dosis altas (>20 mg/d de prednisona o equivalente durante más de dos semanas) aumentan el riesgo de complicaciones sépticas postoperatorias y se debe intentar suspenderlos o reducir la dosis antes de la cirugía.

8.3.1.6. Enfermedad de Crohn corticodependiente/corticorresistente

La corticodependencia y la corticorresistencia son dos situaciones clínicas especialmente relevantes y su manejo es independiente de la localización de la enfermedad. Los inmunomoduladores son el tratamiento de elección en caso de corticodependencia, siendo las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) los fármacos de primera elección. El metotrexato está indicado en pacientes con intolerancia o refractariedad a tiopurinas. La asociación de un anti-TNF al inmunomodulador aumenta la proporción de pacientes que alcanzan respuesta y remisión clínica.

En pacientes con EC activa refractaria a corticoides el tratamiento de elección es la asociación de un inmunomodulador y un anti-TNF tras la exclusión de complicaciones locales (absceso) y la comprobación endoscópica y/o radiológica de lesiones que justifiquen los síntomas.

8.3.2. Tratamiento de mantenimiento

La elección del tratamiento de mantenimiento para prevenir la recidiva tras la inducción de remisión con tratamiento médico debe tener en cuenta 3 aspectos: 1) el curso previo de la enfermedad (presentación inicial, frecuencia y gravedad de las recidivas, fenotipo estenosante o fistulizante, cirugías previas); 2) la extensión y localización de la enfermedad (enfermedad localizada/extensa, afectación rectal, afectación del tracto digestivo alto); y 3) la eficacia y tolerancia a tratamientos previos.

El beneficio de la mesalazina como tratamiento de mantenimiento en la EC es muy marginal y solo estaría indicada (a dosis no inferiores a 2 g/d) en formas leves en las que se ha conseguido inducir la remisión con mesalazina.

Los corticoides, incluida la budesonida, no son eficaces para mantener la remisión a largo plazo y se acompañan de efectos secundarios frecuentes y graves por lo que no están indicados como tratamiento de mantenimiento.

Estudios recientes sugieren que la introducción precoz de azatioprina tras un primer brote de EC no es eficaz para mantener la remisión libre de corticoides, por lo que el tratamiento inmunomodulador debería iniciarse solo en casos de corticodependencia²⁷¹⁻²⁷³. En este escenario clínico, el tratamiento con tiopurinas permite la retirada de los corticoides y el mantenimiento de la remisión en aproximadamente un 50% de los pacientes. La duración del tratamiento no debe ser inferior a 4 años y el riesgo/beneficio de continuar o suspender el tratamiento debe ser discutido individualmente con cada paciente.

El metotrexato es eficaz para mantener la remisión en pacientes en los que se ha inducido la remisión con el mismo fármaco y está también indicado en pacientes intolerantes o refractarios a tiopurinas²⁷⁴. No existen datos acerca de cuál debe ser la duración del tratamiento de mantenimiento con metotrexato. El uso mantenido de este fármaco no se ha asociado a un mayor riesgo de hepatotoxicidad, como se ha sugerido en otras patologías.

Los fármacos anti-TNF son eficaces tanto para inducir como para mantener la remisión y son de elección en aquellos pacientes que han precisado su uso para conseguir la remisión, especialmente si ya recibían previamente tratamiento inmunomodulador. Datos recientes sugieren que el tratamiento anti-TNF podría suspenderse tras 12 meses de tratamiento combinado en un grupo muy seleccionado de pacientes, incluyendo aquellos que han mantenido la remisión clínica desde el inicio del fármaco junto con marcadores biológicos negativos y remisión endoscópica en el momento de la retirada²⁷⁵.

Tratamiento del brote leve de la enfermedad de Crohn

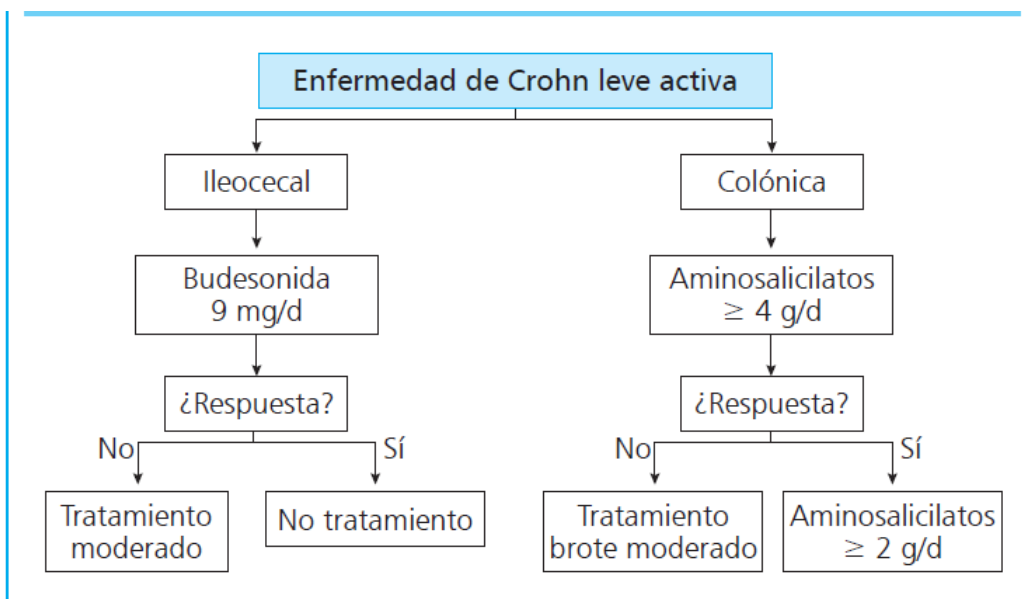


Figura 5. Tratamiento del brote leve de le enfermedad de Crohn

Tratamiento del brote moderado-grave de la enfermedad de Crohn

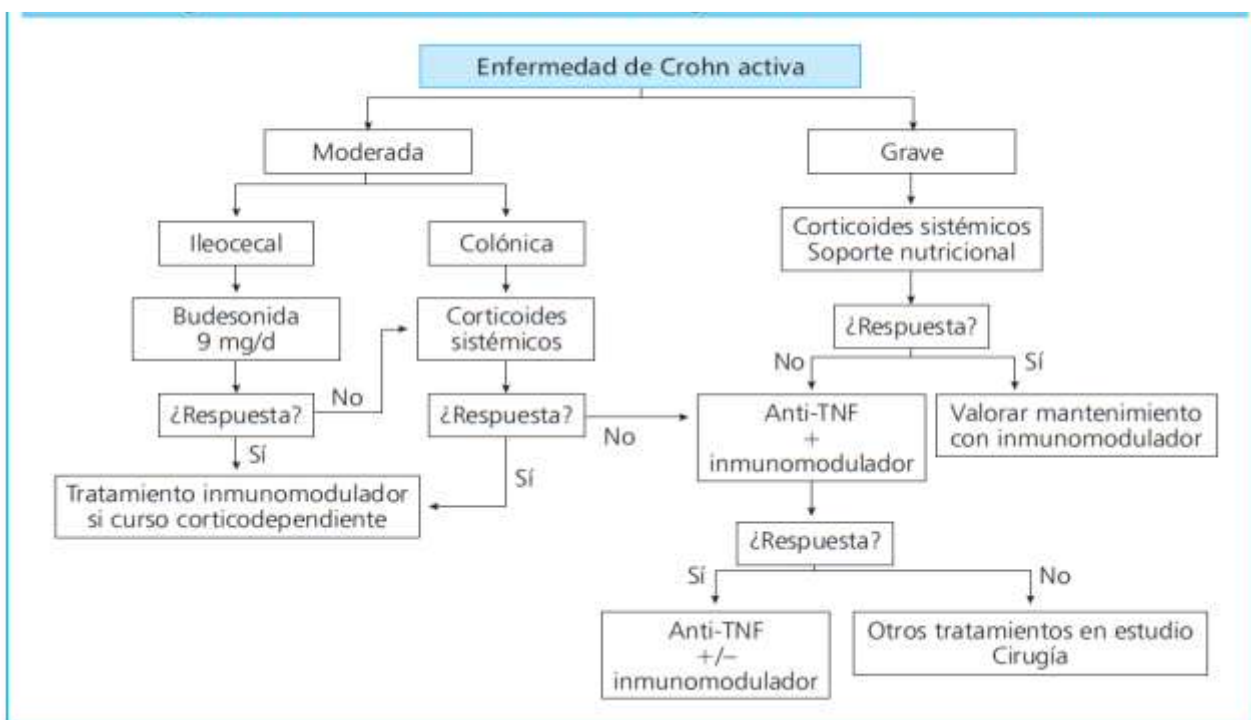


Figura 6. Tratamiento del brote mederado-grave de la enfermedad de Crohn

8.4. Tratamiento de la colitis ulcerosa en relación con la gravedad y localización^{254,257,276}

El tratamiento médico de los brotes de actividad de la colitis ulcerosa (CU), además de las medidas generales y el aporte nutricional, debe tener en cuenta dos factores primordiales: la gravedad y la extensión de la enfermedad, definidos por la clasificación de Montreal o la de París en caso de edad pediátrica. Ambos determinarán los fármacos a utilizar y su vía de administración (tópica o sistémica). Tanto la gravedad como la extensión son variables en cada paciente a lo largo del tiempo y, por tanto, la definición de una situación clínica concreta debe tener en cuenta estos dos factores en ese momento.

8.4.1. Inducción de la remisión

Tratamiento del brote grave de CU

Los brotes graves obligan al ingreso hospitalario y desde el primer momento hay que plantear una estrategia que incluya las alternativas si el tratamiento indicado fracasa, así como las medidas para el mantenimiento de la remisión una vez obtenida, y se debe colaborar desde el principio con el cirujano.

Los fármacos de elección en este escenario son los corticoides sistémicos por vía endovenosa, a dosis de 1 mg/kg de prednisona/día o equivalente. No se han hallado diferencias en eficacia o seguridad según la forma de administración (dosis única, perfusión continua, dosis fragmentadas). En pacientes con sintomatología rectal importante, el tratamiento tópico asociado es clave.

Dada la probabilidad de requerir terapia de rescate en un breve plazo de tiempo (20-40%), deben realizarse serologías de citomegalovirus (CMV) (IgG), virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg, HBcAc, HBsAc), virus de Epstein-Barr, prueba de la tuberculina (con *booster* en caso de tratamiento inmunosupresor de base si el test inicial es negativo) o test IGRA (p. ej., Quantiferon®), radiografía (Rx) de tórax y una anamnesis dirigida (contactos de tuberculosis recientes, antecedente de hipertensión arterial, nefropatía). Esto sería aplicable a todos los pacientes que inician un tratamiento con corticoides y, en el caso del brote grave, es además imprescindible realizar

basalmente una Rx simple de abdomen y repetirla de forma seriada durante la evolución, para diagnosticar precozmente complicaciones (perforación cólica o megacolon tóxico), y una rectoscopia con biopsia.

La respuesta a los corticoides debe valorarse continua y específicamente tras los primeros 3 días de tratamiento. La persistencia de un elevado número de deposiciones (>6 al día) con sangre, junto a niveles elevados de proteína C reactiva (>45 mg/dl) a las 72 horas, permiten predecir con gran exactitud (>80%) y precozmente la corticorrefractoriedad. En los pacientes con serología IgG positiva a *CMV* debe descartarse una infección cólica activa, histológicamente, causa descrita (y tratable) de refractoriedad a corticoides. Si existe infección cólica por *CMV*, se debe añadir ganciclovir endovenoso al tratamiento, durante un mínimo de 1 semana, seguido de valganciclovir oral durante 2-3 semanas antes de una nueva toma de biopsias. Si no hay infección por *CMV* consideraremos iniciar ya terapias de rescate, con las siguientes alternativas: ciclosporina, infliximab o colectomía.

Ciclosporina e infliximab tienen una eficacia muy similar, evitando la colectomía en 2 de cada 3 pacientes aproximadamente. La elección de una u otra dependerá de diversos factores individuales. El fracaso previo de tiopurinas, la presencia de contraindicaciones para la ciclosporina (HTA grave, insuficiencia renal), o la imposibilidad de medir niveles de ciclosporina favorecen al infliximab; una infección TBC latente favorecería a ciclosporina. En el resto de los casos, la experiencia del equipo y las preferencias del paciente son factores a tener en cuenta para la decisión. La ciclosporina endovenosa se usa a dosis de 2-4 mg/kg de peso/día. El tratamiento debe prolongarse un mínimo de 7 y un máximo de 14 días, y durante el mismo deben mantenerse las dosis previas de corticoides endovenosos. Infliximab (IFX) se usa a dosis estándar (5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6), aunque en este escenario es muy habitual la necesidad de intensificar el tratamiento, doblando la dosis por infusión o los periodos inter-dosis, o incluso haciendo ambas cosas. Es aconsejable asociar un inmunomodulador (tiopurinas) desde el inicio del tratamiento con IFX^{277,278}.

No se puede olvidar que la colectomía constituye siempre una alternativa en el brote grave corticorrefractorio, sobre todo en caso de falta de respuesta (o contraindicación) a la terapia de rescate, por lo que siempre debe valorarse con el paciente la posibilidad quirúrgica. Estaría especialmente indicada ante una historia

prolongada de la CU mal controlada y/o presencia de displasia en controles previos, siendo a veces necesaria ante la aparición de un megacolon tóxico o una hemorragia masiva.

Tratamiento del brote leve-moderado de CU

Este escenario engloba un espectro muy amplio de situaciones, y en todos los casos hay que establecer desde el principio los plazos previstos de respuesta al tratamiento indicado. En general, cuanto más leve sea el cuadro, mayor podrá ser el plazo que se dé al fármaco elegido para obtener la remisión; no obstante, este plazo no debería superar nunca las cuatro semanas.

Se dispone de una variedad de medidas terapéuticas que, en general, se utilizan de una forma flexible, adaptadas a cada escenario clínico y paciente: más sencillas y con menos riesgos en los brotes más leves que se van ampliando si no obtienen respuesta. Los fármacos más usados en la mayor parte de los brotes leves a moderados son los salicilatos, aunque a veces estarán indicados los corticoides de baja biodisponibilidad orales (dipropionato de beclometasona) o tópicos (budesonida) o incluso los corticoides sistémicos clásicos. Se deberá escoger entre la vía rectal, la vía oral y una combinación de ambas, que dependerá fundamentalmente de la extensión de la enfermedad. Así, la actitud es completamente diferente en las proctitis, en las que el tratamiento tópico será el esencial, frente al resto de colitis (izquierda o extensa) en las que la terapia combinada tópica y oral será la norma.

Debido a la inflamación rectal, en los brotes es habitual que el paciente no sea capaz de retener el tratamiento tópico durante el tiempo adecuado. En esos casos, algunos consejos y “trucos” permitirán optimizar su administración (mantenerse en decúbito lateral izquierdo, administrar solo mitad del volumen hasta mejorar la tolerancia, cambiar las formas galénicas –supositorios, enemas líquidos, espumas,...–, o combinar formas galénicas o fármacos –mesalazina y corticoides–).

Los salicilatos orales a dosis mínima de mesalazina de 2,4 g/día y probablemente óptima >3 g/día en una dosis única diaria han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión de los pacientes con brote leve-moderado de CU de cualquier localización, siendo de elección su administración tópica (supositorios, espuma o

enemas) a dosis mínima de 1 g/día en caso de proctitis o colitis ulcerosa izquierda. El tratamiento combinado con mesalazina tópica y oral parece ser más eficaz que el oral aislado y es de elección en pacientes con CU izquierda o extensa. Siendo de igual eficacia mesalazina y sulfasalazina orales, es la mesalazina el tratamiento de elección dada la incidencia de efectos adversos considerablemente mayor de la sulfasalazina.

Los corticoides de baja disponibilidad, y en concreto el dipropionato de beclometasona oral a dosis de 5 a 10 mg/día durante 4 semanas, añadida a mesalazina, han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión del brote leve-moderado. Si la situación clínica lo permite, pueden usarse antes de indicar corticoides clásicos. No obstante, los datos son limitados y el nivel de evidencia moderada. Los corticoides rectales, por el contrario, son menos eficaces que la mesalazina rectal por lo que son de segunda elección. Ante la falta de respuesta a mesalazina rectal, la combinación de salicilatos rectales con budesonida rectal podría mejorar los resultados. En cualquier caso, respecto a los corticoides rectales, los corticoides de baja disponibilidad son de elección frente a los corticoides clásicos, por su eficacia cuando menos igual y su menor tasa de efectos secundarios.

Los corticoides orales clásicos, a dosis “plenas” (1 mg/kg/día o 40-60 mg/día, nunca inferiores) de prednisona (o equivalente), en dosis única o repartida, son de elección ante fracaso de las medidas terapéuticas previas consiguiendo respuesta clínica en el 60% de los pacientes. Cuando no se obtenga respuesta (corticorresistencia), en un tiempo que varía según la gravedad del brote (entre 1-2 semanas), se debe indicar tratamiento como un brote grave. Además, entre un 20-25% de los pacientes que responden van a presentar corticodependencia, definida como la imposibilidad de reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día tras 3 meses de su inicio por recidiva clínica o necesidad de reintroducirlos en los 3 meses siguientes a su retirada.

Tratamiento del brote de colitis ulcerosa

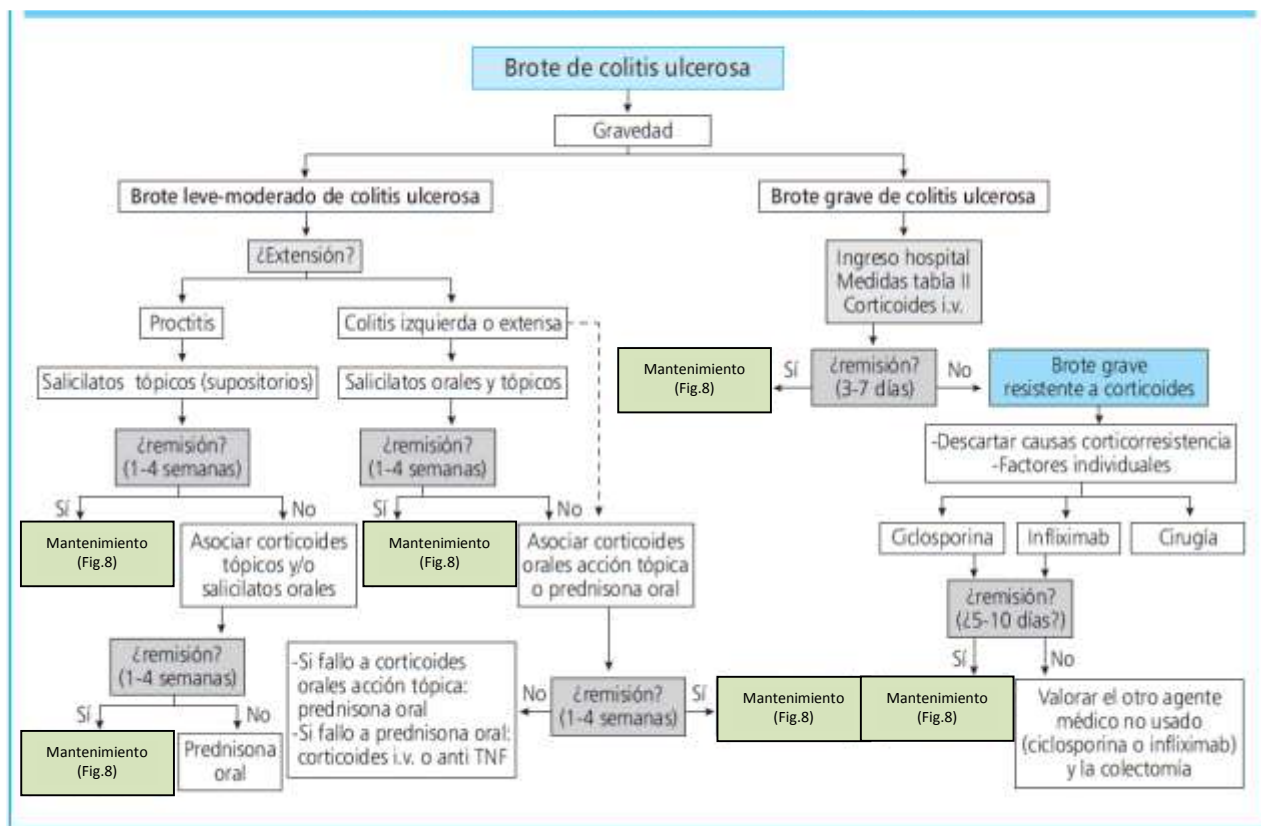


Figura 7. Manejo del brote de colitis ulcerosa

8.4.2. Tratamiento de mantenimiento

Una vez inducida la remisión clínica es aconsejable seguir tratamiento de mantenimiento de la remisión que se mantendrá, por norma general, de forma indefinida y dependerá de la gravedad del brote y del fármaco utilizado para conseguir la remisión y la respuesta clínica.

Tratamiento de mantenimiento tras brote leve-moderado de CU

Tras inducir la remisión con mesalazina o corticoides (de baja disponibilidad oral o sistémicos), el mantenimiento puede ser con salicilatos (generalmente mesalazina, por su mejor tolerancia, a dosis de 1,5 g a 3 g/día en dosis única, o sulfasalazina oral a dosis de 2 g/día en dosis separada, ambos fármacos con una eficacia similar, con tasas de recidiva del 15-50% al año). En pacientes con CU distal puede indicarse el tratamiento tópico (supositorios en caso de proctitis o enemas/espuma de mesalazina en

CU izquierda, a dosis mínimas de 1 g/2-3 veces por semana), aunque la mesalazina oral a dosis mínimas de 1,5 g/diarios también es eficaz. En aquellos casos que el brote, a pesar de haber sido moderado, haya sido refractario a corticoides y haya requerido emplear fármacos anti TNF, estos también deberán considerarse en el mantenimiento, así como las tiopurinas, o incluso su asociación.

Tratamiento de mantenimiento tras brote grave de CU (incluida corticorresistencia)

Cuando el brote grave se controló con corticoides, indicaremos salicilatos o tiopurinas, de acuerdo a factores individuales (Fig. 8).

Si, por el contrario, el brote fue corticorrefractario y requirió terapia de rescate para obtener la remisión, el mantenimiento dependerá del fármaco empleado:

- Brote grave corticorrefractario obtenida la remisión con ciclosporina: pauta descendente de corticoides (p. ej., disminuir 10 mg semanales hasta alcanzar dosis de 30-20 mg/día, a partir de la cual se reducirán 5 mg semanales hasta su retirada total) e introducción de tiopurinas, ya sea de forma inmediata tras la retirada de ciclosporina endovenosa o durante los 3 meses posteriores a su retirada siempre que se asocie a la administración de ciclosporina oral. Cuando se use ciclosporina oral, no deberá prolongarse más de 6 meses por riesgo de nefrotoxicidad irreversible y habitualmente se mantiene solo 4 a 6 semanas. Mientras el paciente se halle bajo pauta triple de inmunosupresión (tiopurinas, ciclosporina y corticoides) debe considerarse profilaxis de infección por *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol.
- Brote grave corticorrefractario obtenida la remisión con IFX: se puede continuar mantenimiento con tratamiento combinado (IFX + tiopurinas) o monoterapia (IFX o tiopurinas), sin que se disponga de datos en la actualidad que permitan recomendar cuál es la mejor estrategia y en qué subgrupos de pacientes. La terapia combinada es la más eficaz y, en casos de gravedad previa, es probablemente la alternativa más razonable los primeros seis a doce meses. A partir de ese momento, elegir la terapia combinada, o la monoterapia con

infliximab o azatioprina, dependerá de la respuesta, antecedentes del caso, y situación clínica específica.

Tratamiento de la corticodependencia

Puede aparecer y es frecuente, independientemente de la gravedad del brote. Siempre se debe tratar para evitar el uso prolongado o repetido de los corticoides, acompañado de efectos adversos inadmisibles. El tratamiento inicial son las tiopurinas (azatioprina o su metabolito, mercaptopurina), que logran la retirada de los corticoides en alrededor de 2/3 de los pacientes. Es importante recordar que son fármacos de acción lenta y se aconseja mantenerlos de 3 a 6 meses antes de aceptar su falta de eficacia. La determinación de la actividad enzimática de la tiopurina metil transferasa (TPMT), aunque no es imprescindible, puede ser útil ya que contraindica el tratamiento cuando sea inferior a 5 U/ml (riesgo elevado de mielosupresión grave). En caso de no disponer de esta determinación, se aconseja iniciar el tratamiento con 50 mg/día de azatioprina e incrementarlo 50 mg por semana hasta alcanzar dosis plenas previo control del hemograma (con fórmula leucocitaria) cada dos a cuatro semanas. La efectividad real de las tiopurinas se ve limitada por sus efectos adversos, que obligan a retirar el tratamiento en uno de cada cinco pacientes. Si no son efectivas, la alternativa más razonable en la mayoría de los casos son los agentes anti TNF. Aunque con diferente cantidad de evidencia disponible IFX y adalimumab y, más recientemente, golimumab, nos proporcionan tres alternativas²⁷⁹. Las técnicas de aféresis (granulocitoaféresis y/o leucocitoaféresis) tal vez podrían ser de utilidad en esta situación, ante la contraindicación, reacción adversa grave o pérdida de respuesta a agentes biológicos aunque la evidencia científica es realmente escasa.

Tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa

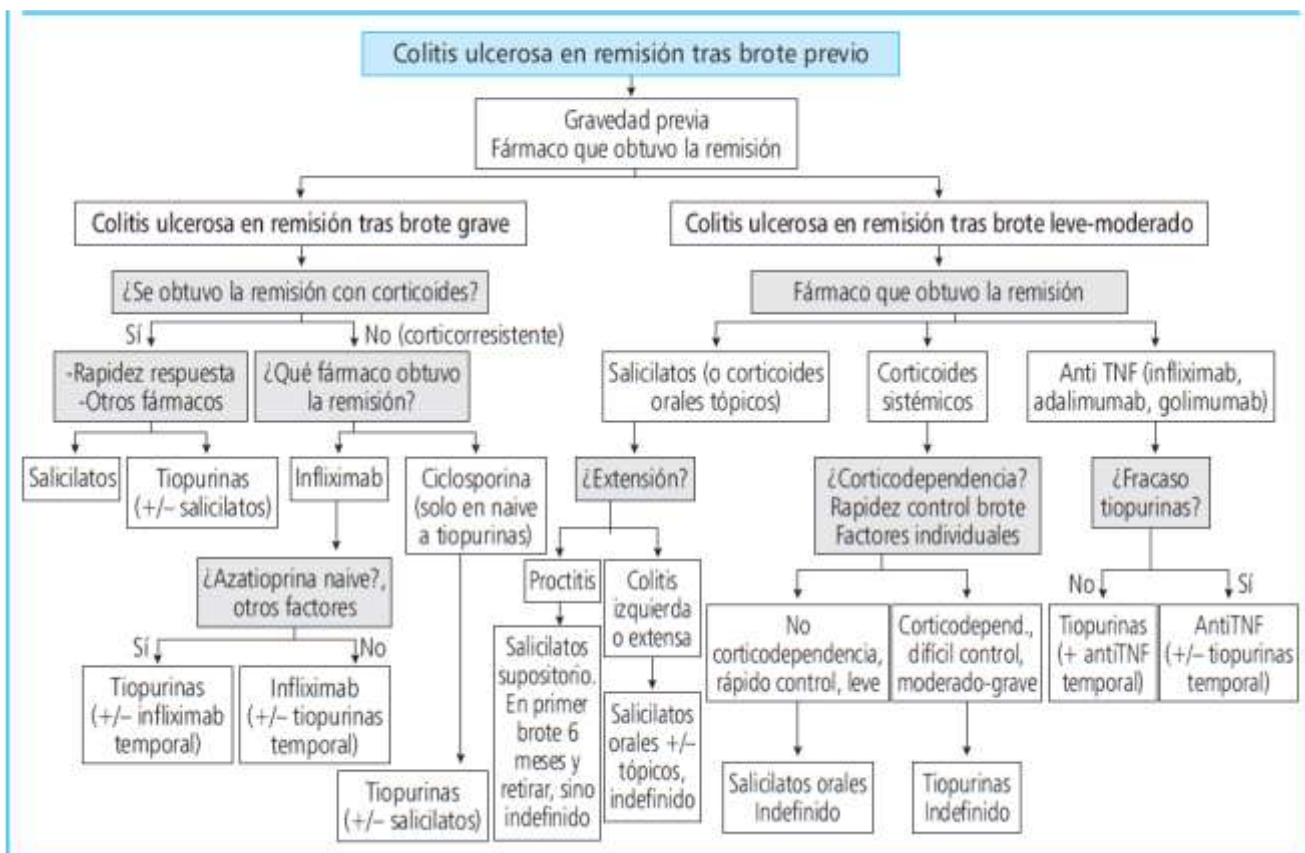


Figura 8. Manejo de la remisión tras brote de colitis ulcerosa

8.5. Tratamiento quirúrgico²⁸⁰

8.5.1. Tratamiento quirúrgico en la EC

La probabilidad de precisar un tratamiento quirúrgico en la EC sigue siendo alta. Un 74% de pacientes con EC de cualquier localización necesitarán cirugía dentro de los primeros 13 años de su enfermedad y casi la mitad de estos acabarán reinterviniéndose por recurrencia.

Indicaciones

Existe una amplia variedad de indicaciones quirúrgicas que rara vez constituyen una urgencia inmediata. Según la localización de la enfermedad se pueden dividir en:

Gastroduodenal

En esta localización la EC es muy poco expresiva, puesto que solo entre el 1-7% producirá sintomatología. Normalmente la indicación quirúrgica, cuando la EC asienta en esta zona, suele ser la estenosis, no resuelta con dilatación, o hemorragia masiva no controlable.

Yeyunoileal

Si la enfermedad se localiza aisladamente en este tramo intestinal, la indicación quirúrgica suele deberse a estenosis múltiples que producen episodios reiterados de suboclusión intestinal y, con menor frecuencia, a una estenosis única. Habrá que tratar aquellas estenosis menores de 2,5 cm de diámetro en la porción yeyunoileal que se descubran durante una intervención por EC de otra localización a pesar de que no produzcan clínica.

Ileal o Ileocecal

La EC en estas localizaciones es la más frecuente y la que origina mayor número de intervenciones.

Obstrucción intestinal

Es la indicación más frecuente de cirugía en esta localización y lo habitual es que los pacientes hayan sufrido previamente varios brotes de suboclusión. Normalmente la obstrucción no es completa y suele resolverse con tratamiento conservador, por lo que la intervención debería ser siempre programada. Cuando se establece una estenosis orgánica por fibrosis sin fenómenos inflamatorios asociados, la cirugía debe ser la norma.

Absceso, flemón o “masa” intraabdominal

Más de un 25% de pacientes con EC se intervendrán por este motivo. De estos abscesos o flemones, el 40% se asocia a fístulas y se originan en microperforaciones de

la pared intestinal. Normalmente se trata de un paciente séptico. En otras ocasiones el efecto “masa” ocurre sin existir proceso séptico y obedece a una gran dilatación de un asa intestinal preestenótica.

Fístulas

Se dividen en internas y externas. Las primeras comunican órganos vecinos y son las más frecuentes; las externas surgen del tubo digestivo y desembocan en la piel y, en general, aparecen en el postoperatorio.

Si se trata de una fístula espontánea enterocutánea con un paciente bien nutrido se debe indicar cirugía, ya que no se suelen resolver espontáneamente.

Una situación especial incluye a los pacientes con EC de larga evolución y fístulas enterocutáneas múltiples, cuyo estado nutricional, complejidad de las fístulas, grado de sepsis y tolerancia a la alimentación son variables. En estos casos, la decisión de abstencionismo o tratamiento quirúrgico debe ser valorada individualmente en función de los factores antes citados.

Las fístulas internas enteroentéricas por sí solas no constituyen indicación de cirugía, excepto si excluyen gran tramo de intestino y son sintomáticas (p. ej., ileosigmoideas).

Otras indicaciones menos frecuentes

Perforación libre a cavidad abdominal, hemorragia masiva y carcinoma ileal.

Caso especial

Laparotomía por “apendicitis”: en ocasiones, la EC ileocecal se descubre durante la laparotomía por apendicitis aguda. En este caso, si el polo cecal está sano, la actitud convencional consiste en efectuar apendicectomía, no actuar sobre el íleon e iniciar los estudios diagnósticos y el tratamiento médico. Sin embargo, muchos de estos pacientes terminarán en resección ileocólica temprana por fracaso del tratamiento médico.

Colon y recto

Cuando se trata de una pancolitis, el 70% de estos pacientes precisarán cirugía, mientras que si se trata de una afectación segmentaria, alrededor del 29% requerirán tratamiento quirúrgico. La mayoría de intervenciones por EC colorrectal son electivas como consecuencia de la falta de respuesta al tratamiento médico, por estenosis sintomáticas, por la presencia de un carcinoma o fístulas (sigmoidovesicales o rectovaginales), o bien una enfermedad anorrectal grave no controlable de ningún otro modo.

La cirugía urgente en el brote agudo grave de colitis y en el megacolon tóxico se plantea si no hay respuesta al tratamiento médico intensivo durante 3-5 días. El megacolon tóxico solo representa un 4-6% de todos los enfermos con EC de colon y, aunque puede responder al tratamiento médico, exige una monitorización cada 12-24 horas, debiendo ser intervenido ante empeoramiento o no mejoría de inmediato. Otras causas muchísimo menos frecuentes de cirugía urgente son la hemorragia masiva y la perforación libre, que en conjunto no alcanzan el 2% de las urgencias quirúrgicas de la EC.

8.5.2. Tratamiento quirúrgico en la colitis ulcerosa

Aproximadamente un 25% de pacientes con CU precisarán cirugía en algún momento de su vida, y de estos el 50% se operarán dentro de los primeros 10 años desde el comienzo de su enfermedad. Gracias al mejor manejo médico y tratamiento farmacológico de estos pacientes, una gran mayoría (>90%) se intervendrán de modo electivo. Antes de la aparición de técnicas restauradoras del tránsito intestinal (reservorio ileoanal), la proporción de pacientes que se intervenía era mucho menor. Sin embargo, estas técnicas no representan la panacea de las intervenciones para la CU, ya que tienen una morbilidad no desdeñable. La alternativa al reservorio ileoanal es la coloproctectomía total con ileostomía definitiva, que representa menos de un 5% de las intervenciones por CU. La anastomosis ileorrectal en los casos en los que el recto esté lo suficientemente conservado es una opción que, individualizadamente, puede contemplarse.

Los estudios de calidad de vida que comparan los pacientes con reservorio frente a los portadores de ileostomía muestran una calidad de vida similar, pero con menos complicaciones en el caso de la ileostomía.

A pesar de que la proporción de pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico es mucho menor que en el caso de la EC, también plantean cuestiones, a veces difíciles de resolver, como son: identificar correctamente a estos pacientes, establecer el momento óptimo de la cirugía y determinar cuál es la mejor técnica quirúrgica.

Indicaciones quirúrgicas

Se pueden agrupar en cinco grandes apartados:

- *Fracaso del tratamiento médico*: cuando existe grave y persistente afectación de la calidad de vida por una enfermedad crónica intratable o secundaria a los tratamientos farmacológicos. El 80% de las intervenciones quirúrgicas se realizan por este motivo y, al ser complejo determinar cuándo ha fracasado el tratamiento médico, se requiere un consenso tras valorar pros y contras entre el gastroenterólogo, el cirujano y el paciente.
- *Enfermedad aguda*. En este apartado las indicaciones están mejor definidas:
 - Brote grave de colitis que no responde a tratamiento médico intensivo. Representan el 25-30% de los brotes graves y supone casi el 70% de todas las intervenciones quirúrgicas urgentes. El gastroenterólogo y cirujano deben valorar diariamente al paciente y decidir si ha habido mejoría, estabilización o deterioro clínico. Si en el transcurso de 3-5 días el paciente no responde, o incluso empeora, debe practicarse una intervención urgente. Si se estabiliza durante varios días (hasta 7) sin mejoría evidente, también convendrá indicar cirugía preferente, puesto que en un futuro la probabilidad de tratamiento quirúrgico en este reducido grupo de enfermos (10-20% de brotes graves) es del 83%.
 - Hemorragia masiva incontrolable. Es muy poco frecuente (<1% de pacientes con CU), representa el 10% de las intervenciones urgentes

por CU. Se realizará una colectomía total, dejando un muñón rectal intraperitoneal para disminuir el riesgo de resangrado.

- Megacolon tóxico. Sucede en el 6-13% de los pacientes con CU. Si se presenta en el seno de un brote grave de CU, las posibilidades de perforación son muy elevadas y el paciente debe ser intervenido. Si el megacolon es la forma de debut puede tratarse durante 48-72 horas de modo intensivo, y si el paciente empeora o surge alguna complicación como perforación o hemorragia, debe ser intervenido. Se trata de una complicación grave con una morbilidad postoperatoria de hasta el 50% y una mortalidad de entre el 11-16%, la cual puede reducirse a un 2-8% si se efectúa cirugía precoz.
- Perforación. Está relacionada con la gravedad del brote y la extensión de la enfermedad. De este modo, es más frecuente en la pancolitis y en los brotes graves, llegando hasta un 20% cuando concurren estas dos circunstancias, siendo en el megacolon tóxico donde la incidencia es mucho mayor. La perforación es la complicación más letal en el brote agudo de colitis, con una mortalidad que llega al 40-50% si se demora la cirugía.
- *Profilaxis o tratamiento de cáncer.* Los enfermos con CU extensa de más de 10 años de evolución y con pancolitis presentan un riesgo significativo de padecer cáncer colorrectal que es mayor al resto de la población. La indicación quirúrgica de modo preventivo está aceptada por la mayoría de autores cuando existe displasia de alto grado sin inflamación aguda o displasia de bajo grado multifocal. La cirugía es la norma cuando se diagnostique un carcinoma.
- *Manifestaciones extraintestinales.* Rara vez constituyen un factor independiente para indicación de cirugía. El pioderma gangrenoso altamente destructivo refractario podría ser la única manifestación con indicación directa de colectomía por sí sola.
- *Retraso del crecimiento en niños.* Es una indicación absoluta de cirugía si fracasa el tratamiento médico. Si la colitis es extensa tendrá un efecto inhibitor en el crecimiento y en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La medicación con esteroides puede dar lugar a una temprana

fusión de la epífisis con la consiguiente detención permanente del crecimiento.

9. Situación actual del tratamiento con fármacos biológicos. Farmacocinética e inmunogenicidad

En torno a un 15% de los pacientes con EII de nuestros centros se encuentran bajo tratamiento con fármacos biológicos. Dicho tratamiento suele ser indicado en la EII moderada-grave, luminal y/o perianal cuando ésta es refractaria a los fármacos inmunomoduladores o cuando existe intolerancia a los mismos por parte del paciente. Hoy sabemos que el tratamiento de inducción seguido de mantenimiento periódico proporciona más beneficios que el tratamiento episódico o a demanda de síntomas respecto del control de la enfermedad. Han demostrado en los pacientes a los que se les aplica, mejorar las tasas de remisión y/o respuesta, la calidad de vida, reducir la estancia hospitalaria y las tasas de cirugías atribuibles a su enfermedad. No obstante los beneficios de los fármacos biológicos, son medicamentos muy caros y no están exentos de potenciales efectos adversos, entre los cuales las infecciones comunes y oportunistas, el riesgo de desarrollo de neoplasias (especialmente importantes las linfoproliferativas) y de fenómenos de autoinmunidad, son de especial importancia.

9.1. Fallo primario al biológico

Pese a sus potenciales beneficios, los fármacos biológicos no son eficaces en todos los pacientes, en todas las circunstancias clínicas de la EII ni mantienen la misma eficacia inicial en todos los casos a lo largo del tiempo. El **fallo primario al biológico** se define como la ausencia de eficacia del fármaco que es administrado por primera vez en un paciente (paciente *naive* a biológico), si bien no es muy frecuente.

El tabaquismo, la edad avanzada del paciente al momento de su administración, la enfermedad ileal, la necesidad de cirugía intestinal previa por EII y un patrón estenosante de enfermedad son factores asociadas a dicho fallo primario.

9.2. Fallo secundario al biológico

Se define el fallo secundario al biológico como la pérdida de eficacia del tratamiento una vez conseguida la remisión o respuesta. Este fallo secundario aparece con el transcurso del tiempo hasta en un 10% de los pacientes en respuesta o remisión. Una vez el paciente está en respuesta o remisión²⁸¹. El acortar el periodo entre las dosis a 6 o 4 semanas y/o incrementar las dosis del fármaco por infusión (de 5 mg/kg a 10 mg/kg) o ambas estrategias, son medios para rescatar pacientes que han perdido eficacia del tratamiento. Así, en una cohorte de pacientes belgas seguidos por 4.6 años hasta en el 50% de los pacientes hubo que intensificar el tratamiento²⁸², pudiendo retornar a su dosis estándar el 71.5% de aquellos que requirieron intensificación. Cuando esta estrategia fracasa (en la cohorte anterior hasta en el 21.6%) la opción que se sugiere, es cambiar a otro biológico. Con esta estrategia de cambio de biológico, se demostró en el estudio GAIN²⁸³, que respecto de un 34% de aquellos que recibieron placebo, el 52% de los que recibieron adalimumab obtuvieron respuesta (p=0.001).

9.3. Anticuerpos frente al fármaco biológico

Para entender por qué se produce el fallo secundario a un biológico, es esencial entender que estos fármacos determinan, en grado variable, la formación de anticuerpos por parte del paciente al tratarse de estructuras químicas proteicas. Estos anticuerpos anti-infliximab (ATIs), anti-adalimumab (ATA) y anti-certolizumab pegol reducen las concentraciones plasmáticas del fármaco y reducen su eficacia clínica²⁸⁴. Además, se ha demostrado que los ATIs se relacionan con la aparición de reacciones infusionales con infliximab²⁸⁵.

Las tasas de anticuerpos contra el fármaco biológico dependen del tipo de biológico, pues son más frecuentes en aquellos que son quiméricos que en los humanizados, ejemplo de los cuales es ADA, frente al cual a 56 semanas el 2.6% de los pacientes desarrollaron Anti-ADA (CLASSIC-II)²⁸⁶. Es entre otras cosas, por lo anterior, que los más estudiados son los ATIs y también son más frecuentemente detectados. Así sabemos, que en los tratamientos episódicos con IFX las tasas de detección de ATIs pueden llegar a ser de hasta 55-61%^{285,287}, mientras que con los tratamientos periódicos cada 6-8 semanas su frecuencia es menor, siendo del 9% en el

estudio de Hanauer SB., et al (ACCENT-I)²⁸⁸. No parece influir de manera tan dramática la dosis de IFX administrada, de forma que con dosis de 5 mg/kg versus 10 mg/kg, las tasas de ATIs detectadas son muy similares: 9% versus 6%²⁸⁸. Lo que sí parece influir negativamente en la tasa de formación de ATIs es el tratamiento concomitante con inmunomoduladores (43% versus 73%), lo que también se correlaciona con las consecuencias clínicas de la formación de ATIs, como es el desarrollo de reacciones infusionales. A modo de ejemplo, en el estudio ACCENT-I se demostró que la incidencia de reacciones infusionales era significativamente inferior en aquellos pacientes tratados con tiopurinas concomitantes y corticoides preinfusionales (8%) que aquellos que sólo se trataban con tiopurínicos concomitantes (20%) o sólo con corticoides preinfusionales (23%), a los que se atribuye la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de ATIs aunque no impiden su formación²⁸⁹. Similares conclusiones son alcanzadas en los pacientes con tratamiento episódico con IFX, en los que la formación de ATIs es prácticamente el doble en los que recibieron IFX en monoterapia respecto de los que tomaban un INM concomitante (73% versus 48%)²⁸⁷.

9.4. Relación entre niveles de fármaco y concentraciones plasmáticas de anticuerpos

Un aspecto importante a considerar es la relación entre concentración plasmática de ATIs y niveles de IFX. Tanto en EII como en Artritis Reumatoide se ha demostrado que la respuesta clínica de los pacientes se correlaciona con los niveles valle del biológico, es decir, con los niveles plasmáticos detectables justo antes de la siguiente infusión o administración^{290,291}. Incluso se ha sugerido que los niveles de IFX a las 4 semanas de la primera infusión pueden ser un buen predictor de desarrollo de ATIs en el seguimiento²⁸⁷, de forma que si dichos niveles son $< 4 \mu\text{g/ml}$ el valor predictivo positivo (VPP) de desarrollo futuro de ATIs es del 81% por oposición a niveles $> 15 \mu\text{g/ml}$ que presenta un VPP de la ausencia de desarrollo de ATIs de un 80% en la cohorte de 174 pacientes con EC a la que hace referencia el estudio.

Si bien, como antes mencionábamos, todos los fármacos biológicos inducen la aparición de anticuerpos, los más conocidos y estudiados son los anti-*quiméricos* o anti-infliximab (HACA o ATIs). Estos son dirigidos contra la molécula completa de IFX. Se

sabe que la porción más inmunogénica de una inmunoglobulina como es el IFX es su porción variable Fab. Estudios llevados a cabo en pacientes con EII demuestran, no obstante, que cuando se emplean anticuerpos contra la porción Fab del IFX los porcentajes de pacientes con pérdida de respuesta al biológico y que presentan dichos anticuerpos son similares a los que presentan positividad a ATIs, si bien llegan a encontrarse también hasta en un 61% de pacientes en remisión mantenida, por lo que no parecen aportar beneficio sobre los ATIs²⁹².

La vida media de IFX es de 9.5 días con un aclaramiento lento de 9.8 ml/h y una alta afinidad por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), y esto permite lograr niveles valle suficientemente terapéuticos con administración cada 8 semanas. No obstante, la presencia de ATIs modifica esta farmacocinética, induciendo un aclaramiento del fármaco más rápido. Aunque hay pacientes con EII que también presentan un aclaramiento rápido del IFX en ausencia de ATIs²⁹³, en la mayoría de los pacientes existe una correlación negativa entre niveles de IFX valle y niveles de ATIs, siendo esta aseveración demostrable tanto en pacientes con EC como con CU^{287,294}. En 115 pacientes con CU moderada- grave refractaria a corticoides, tras unos 10.7 meses desde el inicio de IFX, sólo el 39% presentaban niveles valle detectables de IFX, y de éstos el 67% presentaban ATIs, siendo el riesgo de colectomía mayor en este subgrupo de pacientes que en aquellos otros con niveles valle de IFX detectables (55% versus 7%).

En un estudio retrospectivo sobre 106 pacientes con EC se determinaron puntos de corte de niveles valle de IFX y títulos de ATIs predictores de pérdida de respuesta al biológico. Así, niveles valle de IFX $< 0.5 \mu\text{g/ml}$ proporcionaban una sensibilidad del 86% y una especificidad del 85% en predecir pérdida de respuesta, mientras que niveles de ATIs $> 10 \text{ U/ml}$ predecían pérdida de respuesta con una sensibilidad del 81% y especificidad del 90%. Cuando ambos niveles se consideraban a la par (IFX-valle $< 0.5 \mu\text{g/ml}$ y ATIs $> 10 \text{ U/ml}$) la sensibilidad y especificidad para predecir pérdida de respuesta eran del 81% y 94% respectivamente²⁹⁵.

Se han desarrollado, y están comercialmente disponibles, kits comerciales que permiten determinar niveles plasmáticos de IFX y de ADA, y presencia de anticuerpos mediante técnicas de ELISA. Se utiliza una IgG dirigida contra la fracción FC del infliximab y adalimumab. Por su parte, para la determinación de ATIs y ATAs se

emplean IgG dirigidas contra la fracción Fab de dichos anticuerpos. Los estudios practicados demuestran la ausencia de reactividad cruzada entre ATIs y ATAs²⁹², y pueden por tanto ser incorporados al conjunto de estudios sobre los que basar las decisiones clínicas en el manejo de estos pacientes.

Capítulo II: Hipótesis y objetivos

1. Hipótesis

El manejo clínico de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es complejo, resultando necesario definir cuando el tratamiento está indicado, cuales son las dosis necesarias, cuando es conveniente mantenerlo, cuando realizar una intensificación posológica y cuando sustituirlo por otro fármaco.

En la actualidad estas decisiones descansan en la utilización de parámetros tales como índices clínicos-endoscópicos de actividad, parámetros analíticos y métodos radiológicos o de imagen.

Nuestra hipótesis es que el conocimiento de la farmacocinética del fármaco biológico y de la inmunogenicidad a la que haya podido dar lugar pueden permitir mejorar y anticipar las decisiones en el manejo clínico habitual de estos pacientes, de forma que podríamos teóricamente reducir o prevenir la aparición de posibles reacciones infusionales, optimizar las dosis y posología de la terapia biológica y mejorar el control clínico de la enfermedad.

Para ello, nos planteamos investigar en este trabajo los siguientes objetivos:

2. Objetivo principal

- Valorar si el uso, como herramienta, de los niveles de fármacos biológicos y de la presencia o ausencia de anticuerpos antibiológicos hubiera permitido una optimización de tratamiento en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

3. Objetivos secundarios

- Determinar los niveles de fármaco y valorar si los niveles bajos de los fármacos están asociados a las variables del estudio (tipo de enfermedad, extensión o localización, la edad o el sexo, tiempo de evolución...).
- Valorar la influencia del tratamiento inmunomodulador concomitante en los niveles de fármaco y en el desarrollo de anticuerpos anti-biológicos en nuestros pacientes.
- Valorar si el desarrollo de anticuerpos está en relación con las diferentes variables del estudio (tipos de enfermedad inflamatoria, extensión o localización, tiempo de tratamiento,...).
- Valorar la correlación entre los índices clínicos y datos analíticos con la actividad de la enfermedad.

Capítulo III: Material y método

1. Diseño del estudio

Se define el estudio como observacional, de cohorte, retrospectivo.

1.1. Ámbito y sujetos del estudio

El ámbito de estudio fue el área sanitaria dependiente del Hospital Costa del Sol de Marbella. Los sujetos fueron reclutados de la consulta específica de enfermedad inflamatoria intestinal del Hospital Costa del sol de Marbella.

1.2. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el presente estudio pacientes con EII (CU y EC) en tratamiento con fármacos biológicos por al menos 3 meses, tanto en respuesta o remisión como en situación clínica de enfermedad activa. Se consideraron candidatos a ser incluidos en este estudio aquellos pacientes con diagnóstico de CU y/o EC que cumplían los siguientes criterios:

- Estar en tratamiento con fármacos biológicos (infliximab o adalimumab), al menos desde hacía 3 meses.
- Aceptar participar en el estudio y someterse a los estudios analíticos, ecográficos o endoscópicos necesarios para valorar actividad de su enfermedad.
- Firmar los correspondientes consentimientos informados. En caso de que el sujeto fuera menor de edad el consentimiento podía ser firmado por su representante legal.

1.3. Criterios de exclusión

Como criterios de exclusión se consideraron:

- La negativa a participar en el estudio.
- La negativa a la firma de los consentimientos informados.
- La negativa o imposibilidad a la realización de los estudios necesarios para valoración de actividad.
- La duración del tratamiento con biológicos inferior a 12 semanas al momento de inclusión.

1.4. Tamaño muestral

No se determinó el tamaño de la muestra. Debido a que el número de kits de análisis de niveles fármaco y de anticuerpos era limitado, y la tardanza a la hora de disponer de los resultados, en el diseño del estudio se estableció un límite de 6 meses para la inclusión de pacientes en el estudio.

1.5. Marco temporal del estudio

Iniciamos la recogida de información clínica, muestras biológicas y estudios de imagen e inclusión en el estudio en febrero de 2012 y se continuó hasta finalizar la serie en agosto de 2013.

2. Variables de estudio

2.1. Variable principal o dependiente

- ❖ **Habría ayudado o sería útil el conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad.** Se trata de una variable cualitativa dicotómica (si/no), que quedaría definida del siguiente modo:

Se consideró que habría sido útil:

- Cuando la decisión según el algoritmo coincidiera con lo que se realizó en la realidad, en pacientes con actividad, ya que se podía haber anticipado esa decisión.
- Cuando la decisión surgida del algoritmo fuese diferente a lo que se realizó, y el paciente no hubiera tenido una buena evolución clínica con manejo convencional y seguía con actividad.
- Cuando la decisión surgida del algoritmo fuese diferente a lo que se realizó, el paciente se encontrara en remisión, y tuviera niveles bajos de fármaco, ya que la remisión sería independiente del biológico y éste podría haber sido suspendido.

Se consideró que no habría sido útil:

- Cuando la decisión del algoritmo fue mantener la misma dosis y coincidió con la que se realizó en los pacientes.
- Cuando la decisión del algoritmo no coincidiera con la que realizó en pacientes con actividad de la enfermedad, pero que tuvieron una buena evolución manteniéndose con la misma dosis de fármaco.

2.2. Variables secundarias o independientes

2.2.1. Sociodemográficas

- Edad, en años.
- Sexo (Varón/Mujer).

2.2.2. Descriptivas de la enfermedad

- Tipo EII (enfermedad de Crohn/colitis ulcerosa).
- Clasificación de Montreal (ABL):

- A (menores de 16 años/17-40 años/mayores de 20 años). Solo para los pacientes de enfermedad de Crohn.
 - B (inflamatorio/fistulizante/estenótico). Indica el tipo de enfermedad de Crohn dependiendo de su patrón de comportamiento.
 - L (ileon/colon/ileocólico/intestino proximal/colon y perianal/intestinal y perianal/ileocólica y perianal/antroduodenal y perianal/ileal y perianal). Indica la localización de la enfermedad de Crohn.
 - P: Si el paciente presenta fístulas perianales. Solo en pacientes con enfermedad de Crohn.
 - E: Extensión colitis (proctitis/izquierda/extensa). Solo para los pacientes con colitis ulcerosa.
- Tiempo desde el diagnóstico de la EII (meses)

2.2.3. Fármacos concomitantes

Salicilatos, corticoides orales tópicos o sistémicos o inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato), comúnmente empleados en el manejo clínico de la EII.

2.2.4. Datos sobre el uso de fármacos biológicos

Tipo de biológico empleado, tiempo acumulado de uso por el paciente (meses), pauta posológica y causa de la suspensión de un biológico previamente empleado si tal circunstancia se hubiera producido.

2.2.5. Parámetros clínicos de actividad

CDAI en la enfermedad de Crohn (Crohn's Disease Activity Index), DAI (Disease Activity Index) y DAIp o parcial para la colitis ulcerosa, éste último similar al DAI pero sin los datos aportados por la endoscopia.

2.2.6. Parámetros analíticos de actividad

Proteína C Reactiva (PCR) en suero y calprotectina en heces. Consideramos como normales los valores de PCR iguales o menores a 0'5 mg/dl, y niveles no significativos de calprotectina fecal si éstos son menores de 150 µg/g.

2.2.7. Datos de imagen

- Signos ecográficos de actividad (si/no), considerándose grosor significativamente aumentado un espesor de pared superior a 3.5 mm.
- Signos endoscópicos de actividad (si/no), considerándose actividad ante el hallazgo de friabilidad, erosiones y/o ulceraciones de la mucosa explorada.

2.2.8. Actividad de la enfermedad

Variable dicotómica (si/no). Se consideró que la EII estaba activa cuando:

- El índice CDAI mostraba niveles superiores a 150.
- El índice DAI niveles iguales o superiores a 1.
- Y con al menos un estudio de imagen que corroborara signos de inflamación mural o actividad inflamatoria de la mucosa (enfermedad luminal).
- La presencia de fístulas perianales abiertas y de eritema nodoso y/o pioderma gangrenoso suponían por sí mismos indicadores de enfermedad activa.

2.2.9. Valoración de niveles de fármaco y de anticuerpos

Niveles valle de fármaco (infiximab o adalimumab), es decir, los niveles plasmáticos del fármaco justo antes de la siguiente administración programada.

- Es una variable cuantitativa medida en $\mu\text{g/ml}$.
- Niveles considerados infraterapéuticos para infiximab $<1'15\mu\text{g/ml}$.
- Niveles considerados infraterapéuticos para adalimumab $<0'8\mu\text{g/ml}$.

Presencia de Anticuerpos anti-biológico (Anti-infiximab (ATI) o anti-adalimumab (ATA)). Es una variable cualitativa, dicotómica (si/no) medida en AU/ml.

- Niveles de Ac antinfiximab considerados positivos $>3'5$ AU/ml:
- Niveles de Ac antiadalimumab considerados positivos >2 AU/ml

2.2.10. Valoración farmacocinética e inmunogénica

En función de los datos de niveles de biológico, presencia o ausencia de anticuerpos anti-biológicos, presencia o ausencia de actividad de la EII establecimos un status del paciente en base a un algoritmo. Las posibles situaciones se pueden ver en la tabla de algoritmo de la situación farmacocinética e inmunológica.

ALGORITMO DE SITUACIÓN FARMACOCINÉTICA E INMUNOGENICA				
Situación clínica	Niveles valle de Infiximab o Adalimumab	Niveles de ATI o ATA	Interpretación	Acción propuesta
Remisión	Altos	Negativos/bajos	Buena cinética	Mantener biológico
Remisión	Altos	Elevados	¿Anticuerpos no neutralizantes o de baja afinidad?	Repetir test
Remisión	Bajos o nulos	Elevados	Remisión no dependiente de biológico	Suspender biológico
Remisión	Bajos o nulos	Negativos/bajos	Problemas de biodisponibilidad o farmacocinéticos. Remisión no dependiente de biológicos	¿Repetir test? ¿Suspender biológico?
Enfermedad activa	Altos	Negativos/bajos	Resistencia primaria al biológico. Sobreinfección. Complicación local	Descartar sobreinfección o complicación local. Cambiar de biológico o de estrategia
Enfermedad activa	Altos	Elevados	¿Anticuerpos no neutralizantes o de baja afinidad? y/o Complicación/sobreinfección	Repetir test y pensar en: -Descartar sobreinfección o complicación local -Cambiar de biológico o de estrategia
Enfermedad activa	Bajos o nulos	Elevados	Pérdida de eficacia del biológico	Cambiar a otro biológico
Enfermedad activa	Bajos o nulos	Negativos/bajos	Eficacia parcial	Intensificar

Tabla 31. Algoritmo de situación farmacocinética e inmunogénica

2.2.11. Actitud terapéutica recomendable

Se deriva de la aplicación del algoritmo propuesto de decisiones antes referido.

2.2.12. Estado del paciente al año

Recoge la situación clínica de cada paciente al año de la inclusión en el estudio, y la decisión terapéutica que se tomó realmente en base a las recomendaciones de las guías de manejo clínico habituales (ECCO y GETECCU).

3. Instrumentación

3.1. Determinaciones clínicas

Para la determinación clínica de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal, se utilizaron diferentes índices en función del tipo de EII. Así se utilizó el índice CDAI para la enfermedad de Crohn, y el DAI para la colitis ulcerosa. Se consideró al paciente con actividad cuando se obtuvieron los siguientes datos:

1. El valor de CDAI > 150 y/o cifras de calprotectina elevada con estudio de imagen confirmatorio de actividad.
2. DAI mayor o igual a 1 y/o cifras elevadas de calprotectina fecal con estudio de imagen que confirma actividad inflamatoria.

Índice de Best o CDAI (Crohn's Disease Activity Index)

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x Factor = Subtotal
1. Nº heces líquidas o muy blandas	_____								= ____ x 2 = _____
2. Dolor abdominal (0=No; 1=leve; 2=moderado; 3=grave)	_____								= ____ x 5 = _____
3. Estado general (0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible)	_____								= ____ x 7 = _____
4. Número de las siguientes manifestaciones clínicas: · Artritis/artralgia · Iritis/uveítis · Eritema nodoso/pioderma/aftas · Fisura anal/fistula/absceso · Otras fístulas · Fiebre > 38,5 en la última semana									_____ x 20 = _____
5. Tomando antidiarreicos (0=No; 1=Sí)									_____ x 30 = _____
6. Masa abdominal (0=No; 2=Dudosa; 5=Sí)									_____ x 10 = _____
7. Hematocrito Hombre (47%) – Valor actual Mujer (42%) – Valor actual									_____ x 6 = _____
8. Peso corporal (1 – peso/peso estándar) x 100 (añadir o sustraer según el signo)									_____ x 1 = _____
CDAI = _____									
Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta									
Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a:									
– CDAI < 150 : No activo									
– CDAI 150-220 : Brote leve									
– CDAI > 220 y < 450 : Brote moderado									
– CDAI > 450 : Brote grave									

Tabla 4. CDAI. Crohn's Disease Activity Index

Índice de Mayo o DAI

Parámetro		Puntos	Subtotal		
Frecuencia de deposiciones	Normal para el paciente	0			
	1-2 más que lo habitual	1			
	3-4 más que lo habitual	2			
Hemorragia rectal	Ninguna	0			
	Algunas trazas de sangre	1			
	Sangre evidente en la mayoría de las deposiciones	2			
	Solo sangre	3			
Hallazgos sigmoidoscópicos	Normal o enfermedad inactiva	0			
	Eritema, leve friabilidad	1			
	Eritema marcado, friabilidad evidente	2			
	Hemorragia espontánea	3			
Evaluación global del médico	Normal	0			
	Enfermedad leve	1			
	Enfermedad moderada	2			
	Enfermedad grave	3			
<i>Valoración global del índice de Mayo</i>		<i>Síntomas</i>	<i>Endoscopia</i>	<i>Médico</i>	<i>Suma total</i>
Leve		1-3	1	1	3 a 5
Moderado		3-6	1-2	2	6 a 10
Grave		>6	>2	3	>10

Tabla 23. Índice de Mayo o DAI

3.2. Determinaciones analíticas

Las muestras de sangre se extrajeron justo antes de la infusión de infliximab o la administración de adalimumab.

Para la medición de la PCR se utilizó el método wrCRP. El método wrCRP mide la concentración de PCR en suero y plasma mediante un ensayo inmunoturbidimétrico potenciado con látex. Se basa en el principio de que la concentración del analito depende de la intensidad de la luz dispersada causada por los agregados de látex. Las partículas de látex recubiertas de anticuerpos anti-PCR se aglutinan rápidamente y forman agregados en presencia de proteína C reactiva. Se consideran normales valores de 0-0'5 mg/dl. Se realizó en el Advia 2400 de Siemens, en el laboratorio de rutina del Hospital Costa del Sol.

Para la determinación de los niveles plasmáticos de infliximab y adalimumab la extracción se llevó a cabo justo antes de administrarse la siguiente dosis de fármaco, lográndose así la concentración valle de los mismos en sangre (trough levels).

Para la determinación de los anticuerpos se utilizó la misma muestra de sangre que sirve para la determinación de los niveles plasmáticos de biológicos. La extracción se siguió de la colección de la muestra de sangre en un tubo de bioquímica, que tras la formación del coágulo, permitió la separación del plasma. Una vez obtenida la muestra de plasma, éste se congeló a -80°C hasta su análisis. Las muestras obtenidas fueron almacenadas hasta su empleo para análisis en el Hospital Costa del Sol. El análisis de los niveles de biológicos como de anticuerpos frente a biológicos se llevó a cabo mediante técnicas de ELISA. Se utilizaron los kits: Promonitor® IFX Ref. 5060230000 y Promonitor® anti-IFX Ref. 5070230000, Promonitor®ADL Ref. 5080230000, Promonitor® anti-ADL Ref. 5090230000 del laboratorio Progenika,(Derio, España).

De acuerdo a los niveles de referencia proporcionados por el laboratorio comercializador del Kit analítico empleado, se consideraron niveles terapéuticos de fármacos biológicos como aquellos que se encontraban por encima del dintel proporcionado por el laboratorio (1.15 µg/ml para infliximab y 0'8 µg/ml para adalimumab). Por debajo de este dintel los niveles de fármaco se consideraban infraterapéuticos, y nulos en caso de ser indetectables. La presencia de niveles de anticuerpos antibiológicos superiores a 3'5 AU/ml para infliximab y mayores de 2 AU/ml para adalimumab se consideraron como positivos para la presencia de anticuerpos, mientras que niveles inferiores a los referidos o nulos se consideraron como negativos.

Las muestras de sangre fueron autorizadas en su recogida por los pacientes mediante la firma del correspondiente consentimiento informado específico, siguiendo las directrices vigentes en la Comunidad Autónoma de Andalucía (Biobanco).

Para la determinación de la calprotectina fecal, el paciente aportó una muestra de heces reciente y refrigerada, que fue analizada en el servicio de análisis clínicos del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga (laboratorio de referencia para la determinación de esta prueba para nuestro hospital). El método analítico para cuantificar la calprotectina en heces consiste en un enzimoimmunoanálisis automatizado (Calprest®, Eurospital, Italia), que sólo precisa de una muestra de heces aislada y una extracción de la calprotectina previa a su análisis. Los valores en muestras de 24 h presentan una correlación excelente con los de muestras aisladas. Es muy estable, pudiendo almacenarse las muestras hasta 5 días a temperatura ambiente. La prueba se considera negativa cuando los valores son inferiores a 50 µg/g de heces, tanto en adultos como en niños mayores de un año. En nuestro estudio, para valorar la actividad de tomó como punto de corte 150µg/g.

3.3. Determinaciones ecográficas

Las ecografías fueron realizadas, por un único facultativo con contrastada experiencia en ecografía abdominal. A todos los pacientes incluidos en el presente estudio se les practicó ecografía abdominal (sonda convex de 3.5 MHz) y de asas intestinales (sonda lineal de 5 MHz) para valorar presencia o ausencia de engrosamiento de las asas intestinales, afectación inflamatoria de mesos o hiperaflujo vascular mediante Doppler.

3.4. Determinaciones endoscópicas

Fueron realizadas por médicos especialistas en Aparato Digestivo en el Área de Endoscopias del Hospital Costa del sol. Se realizó colonoscopia para los pacientes de enfermedad de Crohn, y rectosigmoidoscopia para los pacientes de colitis ulcerosa según criterio clínico-analítico y siempre bajo sospecha de actividad inflamatoria.

4. Desarrollo del estudio y recogida de datos

Se incluyeron en el estudio, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) en tratamiento con fármacos biológicos (infliximab o adalimumab) con al menos 12 semanas de antigüedad en el tratamiento. Todos los pacientes debían cumplir los criterios de inclusión y no debían presentar ninguno de los criterios de exclusión antes mencionados. Todos ellos firmaron consentimientos de participación y de almacenamiento de muestras para Biobanco (ver Anexos).

La visita de inclusión se hizo coincidir con la administración del tratamiento. Realizándose la extracción analítica, para la determinación de la PCR y de los niveles de fármaco y anticuerpos, justo antes de la administración de los fármacos, obteniéndose así los niveles valle de los mismos. El paciente aportó el día de la visita de inclusión, una muestra de heces del día anterior, para la determinación de los valores de la calprotectina fecal. El médico responsable de la inclusión del paciente realizó los índices clínicos de actividad inflamatoria, CDAI para los pacientes con enfermedad de Crohn y DAI para los de colitis ulcerosa.

Una vez se dispuso de los resultados clínicos y analíticos de PCR y calprotectina fecal, se valoró si el paciente se encontraba o no con actividad inflamatoria intestinal. Se consideró al paciente con actividad inflamatoria cuando se obtuvieron datos anormales en algunos de los siguientes parámetros:

- El valor de CDAI > 150 y/o DAI mayor o igual a 1.
- Niveles elevados de calprotectina fecal, considerándose para ello valores mayores de 150 µg/g.

A todos aquellos pacientes que presentaron uno de estos dos parámetros por encima de los valores de normalidad, se les realizó un estudio de imagen aclaratorio, que consistió en una ecografía abdominal para valoración de asas intestinales y/o ileocolonoscopia (en pacientes con colitis ulcerosa fue útil también la realización de una rectosigmoidoscopia). De este modo se decidió si el paciente se encontraba en remisión o con actividad inflamatoria.

Todos los pacientes fueron manejados conforme a lo establecido en las guías clínicas publicadas para el manejo de pacientes con EII, tales como las guías ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) y la española del grupo GETECCU (Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa).

Cuando dispusimos de los resultados de los niveles valle de infliximab y adalimumab, y de los niveles de Anticuerpos frente a los mismos, se hizo una correlación con los datos de remisión clínica o actividad inflamatoria obtenidos en el momento de la inclusión, y se determinó para cada paciente la interpretación de su situación farmacocinética e inmunogénica utilizando el algoritmo que se refleja a continuación.

ALGORITMO DE SITUACIÓN FARMACOCINÉTICA E INMUNOGENICA				
Situación clínica	Niveles valle de Infliximab o Adalimumab	Niveles de ATI o ATA	Interpretación	Acción propuesta
Remisión	Altos	Negativos/bajos	Buena cinética	Mantener biológico
Remisión	Altos	Elevados	¿Anticuerpos no neutralizantes o de baja afinidad?	Repetir test
Remisión	Bajos o nulos	Elevados	Remisión no dependiente de biológico	Suspender biológico
Remisión	Bajos o nulos	Negativos/bajos	Problemas de biodisponibilidad o farmacocinéticos. Remisión no dependiente de biológicos	¿Repetir test? ¿Suspender biológico?
Enfermedad activa	Altos	Negativos/bajos	Resistencia primaria al biológico. Sobreinfección. Complicación local	Descartar sobreinfección o complicación local. Cambiar de biológico o de estrategia
Enfermedad activa	Altos	Elevados	¿Anticuerpos no neutralizantes o de baja afinidad? y/o Complicación/sobreinfección	Repetir test y pensar en: -Descartar sobreinfección o complicación local -Cambiar de biológico o de estrategia
Enfermedad activa	Bajos o nulos	Elevados	Pérdida de eficacia del biológico	Cambiar a otro biológico
Enfermedad activa	Bajos o nulos	Negativos/bajos	Eficacia parcial	Intensificar

Tabla 31. Algoritmo de situación farmacocinética e inmunogénica

Contrastamos si la decisión clínica tomada conforme a guías de manejo clínico fue coincidente con la actitud terapéutica sugerida mediante el uso de los niveles de fármaco y de anticuerpos antibiológicos. Puesto que no usamos dicha información para la toma de decisiones, establecimos un seguimiento de los pacientes de unos 12 meses con manejo clínico habitual viendo así que ocurría con cada uno de ellos a lo largo del seguimiento, para valorar si lo que se sugería del algoritmo pudiera haber sido una decisión adecuada y anticipada a la que se tomó por manejo clínico posterior. Dicho de otro modo, se comparó lo que se hizo en la práctica real y lo que se debía de haber hecho en base al algoritmo anteriormente reflejado.

5. Análisis de los datos

Se realizó análisis descriptivo con medidas de posición (mediana y rango intercuartílico) para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para las cualitativas. Se realizó análisis segmentado tanto para el tipo de enfermedad como para el tipo de tratamiento biológico utilizado, así como para niveles infraterapéuticos de tratamiento, utilizando el test de Ji-cuadrado (o test de Fisher en caso de frecuencias esperadas inferiores a 5) para variables independientes cualitativas, y el test de la U de Mann-Whitney para las variables independientes cuantitativas. Se evaluó el rendimiento diagnóstico de las variables CDAI, PCR y calprotectina basales, respecto a la actividad de la EII, mediante curvas ROC, describiendo el área bajo la curva, junto con respectivo intervalo de confianza al 95% (IC95%). Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0.05$.

6. Aspectos éticos del estudio

El presente estudio es de tipo observacional, en el que se pretende valorar la farmacocinética y la inmunogenicidad de dos tipos de fármacos y su correlación con la remisión o actividad inflamatoria, y así valorar si pudiera influir en una mejor optimización del manejo de los pacientes. No se diseñó como un estudio de intervención.

Este estudio ha contado con la aprobación del comité de Ética e Investigación de la Agencia Sanitaria Costa del Sol.

A todos los pacientes se les solicitó el consentimiento informado para participar en el estudio, así como para la realización de estudios invasivos cuando así procedió, conforme a los consentimientos informados estandarizados para dichos procedimientos. Del mismo modo, se solicitó consentimiento para la recogida, almacenamiento y análisis de muestras biológicas, para Biobanco. Se adjuntan anexos de los mismos.

La población estudiada no fue sometida a ningún procedimiento que no estuviera previamente justificado en el seguimiento clínico y práctica clínica habitual de su enfermedad.

La determinación de niveles plasmáticos del fármaco biológico y de la presencia de anticuerpos frente a los fármacos biológicos, es hoy una herramienta de inestimable ayuda que puede hacer más fácil la interpretación de la situación clínica del paciente, y la conveniencia o no de hacer cambios en la pauta de tratamiento biológico, como ya ha sido sugerido por los estudios publicados y recomendaciones de expertos en foros médicos que tocan esta temática. Dicha información farmacocinética no habrá de modificar los hábitos de prescripción de fármacos sino proporcionar una ayuda adicional a la toma de decisiones.

El presente estudio se ciñó en todo momento a la declaración de Helsinki y a la ley de protección de derechos de los pacientes (Ley 15/2002).

Todos los datos recogidos en este proyecto fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre).

Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se precisa:

- Todos los datos que pudieran identificar al participante se mantendrán separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación que será el que figure en las bases de datos.
- El análisis de la información se hará siempre de forma agregada y nunca individual.

- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- Todas las bases de datos del proyecto estarán protegidas electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

Capítulo IV: Resultados

1. Análisis descriptivo

Se incluyeron en el estudio un total de 56 pacientes con edades comprendidas entre los 19 y los 72 años, con una media de edad de 38'57 años. De entre ellos, 31 pacientes eran mujeres (55'4%) frente a 25 pacientes que eran hombres (44'6%). De todos los pacientes, 43 estaban diagnosticados de enfermedad de Crohn (76'8%), y 13 pacientes estaban diagnosticados de colitis ulcerosa (23'2%).

Un 41'1% (23) de los pacientes tenía enfermedad activa en el momento del estudio.

En relación con la toma concomitante de fármacos, además de los biológicos, el 71'43% (40 pacientes) tomaba algún tratamiento, frente al 28'57% que no tenía ningún tratamiento concomitante. El 70% de los pacientes con tratamiento concomitante solo tomaba un fármaco, el 25% dos fármacos y el 5% tres fármacos.

El 50 % de los pacientes (28) estaba en tratamiento con IFX, y el otro 50% con ADA.

De entre los paciente con tratamiento con IFX, el 53'6% (15 pacientes) presentaban niveles valle de fármaco terapéuticos, mientras que 13 (46'4%) de ellos presentaban niveles infraterapéuticos (valores $< 1'15\mu\text{g/ml}$). Por su parte, de los pacientes en tratamiento con ADA, solo 4 de ellos (14'3%) presentaban niveles infraterapéuticos (valores $< 0'8\mu\text{g/ml}$).

En relación a la presencia de anticuerpos antibiológicos, solo se detectaron anticuerpos en 4 pacientes, todo ellos en pacientes bajo tratamiento con IFX (7'14% del total de pacientes, y 14'28% de los tratados con IFX).

Los datos con las características basales de nuestra población de estudio se recogen en las tablas 32 y 33.

PARÁMETRO	MEDIA	MEDIANA	P25-P75
Edad(años)	38'57	38	28'5-46'75
Antigüedad del diagnóstico(meses)	133'08	124	72'50-185'25
Dosis salicilatos(mg/día)	2'35	2	1'5-3
Dosis budesonida(mg/día)	5'31	6	4'50-6
Dosis AZA(mg/día)	91'67	100	100-100
Dosis MTX(mg/sem)	1'98	2	2-2
Dosis prednisona(mg/día)	18	10	7'50-32-50
Tiempo desde inicio de IFX(meses)	54'89	52	32-71
Tiempo desde inicio ADA(meses)	41'25	42	24'75-53'75
CDAI	65'12	37	25-97'50
PCR(mg/dl)	0'66	0'1	0'01-'7625
Calprotectina fecal(µg/g)	203'07	69	33'50-252
Niveles valle IFX(µg/ml)	1'78	1'31	0'261575-2'285
Niveles valle ADA(µg/ml)	7'99	5'50	1'7225-11'1785

Tabla 32. Características basales población de estudio. Variables cuantitativas

PARÁMETRO		N	%
Sexo (hombre/mujer)		25/31	44'6/55'4
Tipo de enfermedad	EC	43	76'8
	CU	13	23'2
Localización EC	Ileon	13	31
	Colon	4	9'5
	Ileocólico	13	31
	Intestino proximal	2	4'8
	Colon y perianal	1	2'4
	Intestinal y perianal	1	2'4
	Ileocólica y perianal	5	11'9
	Antroduodenal y perianal	1	2'4
	Ileal y perianal	2	4'8
Patrón de EC	Inflamatorio	25	44'6
	Fistulizante	14	25
	Estenótico	3	5'4
Fístulas perianales		18	32'1
Extensión CU	Proctitis	1	7'7
	Izquierda	6	46'2
	Extensa	6	46'2
Tto salicilatos		22	39'3
Tto budesonida		13	23'2
Tto. AZA		12	21'4
Tto MTX		1	1'8
Tto prednisona		6	10'7
Tto IFX		28	50
Dosis IFX	5mg/kg cada 8 sem	21	75
	5mg/kg cada 6 sem	5	17'9
	7'5mg/kg cada 6 sem	1	3'6
	5mg/kg cada 10 sem	1	3'6
Tto ADA		28	50
Dosis ADA	40 mg/2 sem	20	71'4
	40 mg/sem	6	21'4
	80 mg/ 2 sem	2	7'1
CDAI>150		6	13'95
DAI parcial	0	10	71'4
	2	2	14'3
	3	1	7'1
	5	1	7'1
PCR>0'5 mg/dl		17	30'36
Calprotectina fecal>150 µg/g		16	28'57
Actividad ecografía		15	26'79
Actividad endoscopia		7	12'5
Actividad no luminal	Fístulas perianales activas	2	3'6
	Pioderma gangrenoso	1	1'8
Enfermedad activa		23	41'1

Tabla 33. Características basales población de estudio. Variables cualitativas

Se realizó un análisis segmentado por tipo de enfermedad en relación con el resto de variables.

Se evidenció un mayor uso de salicilatos en los paciente con colitis ulcerosa que en los de enfermedad de Crohn, (69'2% frente a 30'2%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una p 0'028.

Del mismo modo, se observó un mayor uso de AZA en los pacientes con colitis ulcerosa, (46% frente a 14%), con una p 0'022.

La budesonida sólo fue usada en pacientes con EC.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad y al sexo, la antigüedad en el diagnóstico ni las dosis de tratamientos concomitantes.

No se observaron diferencias en los valores de la PCR, de la calprotectina fecal, los signos ecográficos y endoscópicos. Tampoco se encontraron diferencias con respecto a la actividad de la enfermedad.

Los datos del análisis segmentado por enfermedad se muestran en las tablas 34 y 35.

PARÁMETRO	EC Mediana/P25-P75 n=43	CU Mediana/P25-75 n=13	p
Edad(años)	38/18	42/13'5	0'346
Antigüedad del diagnóstico(meses)	123/115	144/127'5	0'377
Dosis salicilatos(mg/día)	2/1'5	2'4/1'8	0'54
Dosis AZA(mg/día)	100/0	100/50	0'138
Dosis prednisona(mg/día)	10/15	22'5/35	1
Tiempo desde inicio de IFX(meses)	56/44'5	49'5/32'5	0'421
Tiempo desde inicio ADA(meses)	44/24'5	24/27	0'265
PCR(mg/dl)	0'1/0'99	0'11/0'35	0'992
Calprotectina fecal(µg/g)	562/133'75	298/597	0'099
Niveles valle IFX(µg/ml)	1'1715/1'7625	1'7555/5'13425	0'15
Niveles valle ADA(µg/ml)	5'5/10'577	8'31/5'216	0'577

Tabla 34. Análisis segmentado por enfermedad. Variables cuantitativas

PARÁMETRO	EC n(%)	CU n(%)	p
hombre/mujer	20(46'5)/23(53'5)	5(38'5)/8(61'5)	0'847
Tto salicilatos	13(30'2)	9(69'2)	0'028
Tto AZA	6(14)	6(46'2)	0'022
Tto prednisona	4(9'3)	2(15'4)	0'615
Tto IFX	18(41'9)	10(76'9)	0'058
Ac anti IFX	1(5'6)	3(30)	0'116
Actividad ecografía	14(37'8)	2(25)	0'691
Actividad endoscopia	3(33'3)	4(50)	0'637
Enfermedad activa	18(41'9)	5(38'5)	1

Tabla 35. Análisis segmentado por enfermedad. Variables cualitativas

Como ya se ha comentado anteriormente, de los 56 pacientes incluidos, el 50% (28 pacientes) estaba en tratamiento con IFX y el otro 50% en tratamiento con ADA.

Los datos referentes al tiempo de inicio del tratamiento biológico y sus pautas de administración están recogidos en las tablas de características basales de los pacientes (tablas 32 y 33).

Se realizó un análisis segmentado por tipo de fármaco biológico, obteniéndose los siguientes resultados.

Analizamos la distribución de los mismos en función del tipo de enfermedad. El 64'3% de los pacientes tratados con IFX (18 pacientes) presentaban EC, frente al 35'7% (10 pacientes) con CU, mientras que con ADA el 89'3% (25 pacientes) presentaban EC y el 10'7% (3 pacientes) CU. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, obteniéndose un valor de p de 0'058.

En lo que respecta al análisis de tratamiento concomitante, el 82'14% de los pacientes con IFX tenía tratamiento concomitante frente al 60'71% de los pacientes con ADA. De ellos, 7 pacientes con IFX (25%) tomaban inmunomoduladores (AZA), por 6 de los que recibían ADA (21'43%), siendo en 5 casos AZA y en 1 MTX. Solo se apreció diferencia estadísticamente significativa en la toma de salicilatos, que fue mayor en los pacientes con tratamiento con IFX. Un 57'1% (16 pacientes) frente a un 21'4%

(6 pacientes) con una p de 0'014. No se entraron diferencias con el resto de fármacos concomitantes, ni con las dosis de fármaco empleadas en cada grupo.

En cuanto a la edad, la distribución por sexo, la antigüedad desde el diagnóstico, no se encontraron diferencias en ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en los valores de la PCR, de la calprotectina fecal, los signos ecográficos y endoscópicos. Asimismo, no se encontraron diferencias con respecto al porcentaje de pacientes con actividad de la enfermedad.

Los datos del estudio segmentado por fármacos se recogen en las tablas 36 y 37.

PARÁMETRO	IFX Mediana/P25-75 n=28	ADA Mediana/P25-75 n=28	p
Edad(años)	40/14'25	35/18'5	0'121
Antigüedad del diagnóstico(meses)	125'5/108	122/117'25	0'670
Dosis salicilatos(mg/día)	2'2/1'375	2/1'95	0'940
Dosis de budesonida(mg/día)	6/0	6/3	0'134
Dosis AZA(mg/día)	100/0	100/25	0'802
Dosis prednisona(mg/día)	32'5/15	10/5	0'076
CDAI	31/46	38'5/100'575	0'403
DAI parcial	0/0	2/3	0'143
PCR(mg/dl)	0'14/0'6575	0'1/0'9375	0'730
Calprotectina fecal(µg/g)	64/334	110/179	0'899

Tabla 36. Análisis segmentado por fármaco biológico. Variables cuantitativas

PARÁMETRO	IFX n(%)	ADA n(%)	P
hombre/mujer	9(32'1)/19(67'9)	16(57'1)/12(42'9)	0'107
EC/CU	18(64'3)/10(35'7)	25(89'3)/3(10'7)	0'058
Fístulas perianales	16(61'5)	20(71'4)	0'630
Tto salicilatos	16(57'1)	6(21'4)	0'014
Tto budesonida	5(17'9)	8(29'6)	0'478
Tto AZA	7(25)	5(17'9)	0'745
Tto MTX	0(0)	1(3'6)	1
Tto prednisona	2(7'1)	4(14'3)	0'669
Actividad ecografía	15(75)	14(56)	0'313
Actividad endoscopia	3(42'9)	4(40)	1
Enfermedad activa	9(32'1)	14(50)	0'277

Tabla 37. Análisis segmentado por fármaco biológico. Variables cualitativas

2. Niveles de fármaco y asociación con las distintas variables del estudio

Para un mejor análisis de los resultados se clasificaron los niveles de fármaco en 2 grupos: niveles terapéuticos y niveles infraterapéuticos. Siendo estos últimos los que presentaban valores de IFX < 1'15 µg/ml y valores de ADA < 0'8 µg/ml.

Dado que en el estudio segmentado por fármacos no se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a los datos demográficos, tipo y localización de enfermedad, valores clínicos y analíticos, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo de administración de fármaco, tratamiento concomitante (excepto el uso de salicilatos que era mayor en los pacientes con IFX) o tratamiento con inmunomoduladores..., el hecho de hacer el análisis de forma separada no habría aportado resultados diferentes, y hubiera dado menos peso a nuestros resultados al ser grupos con un número reducido de pacientes.

Como resultado obtuvimos que el 30'4% (17 pacientes) presentó unos niveles infraterapéuticos de fármaco biológico, de ellos, 13 pacientes en tratamiento con IFX (76'47% de los infraterapéuticos) y sólo 4 pacientes en tratamiento con ADA (23'53% de los infraterapéuticos). Valorándolo según el tipo de fármaco biológico utilizado, obtuvimos que el 46'4% de los pacientes con IFX presentó niveles valle infraterapéuticos frente a un 14'3% de los pacientes con ADA. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p=0'02$ (figura 10).

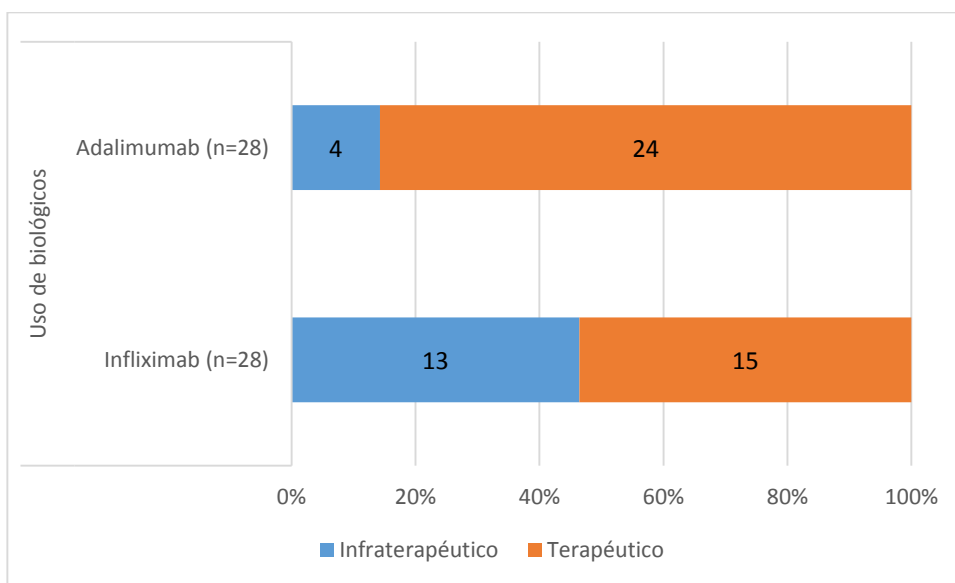


Figura 10. Niveles valle infraterapéuticos en función del fármaco biológico

El 88'24% (15 pacientes) estaba con una dosis estándar de mantenimiento, mientras que sólo 2 pacientes estaban con una dosis intensificada. De los 13 pacientes con valores infraterapéuticos en tratamiento con IFX, 12 estaban con una dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas, y solo 1 con dosis intensificada de 5 mg/kg cada 6 semanas (figura 11).

En relación con los pacientes en tratamiento con ADA, de los 4 con valores infraterapéuticos, 3 estaban con dosis de 40 mg/2 semanas, y 1 intensificado con dosis de 80 mg/cada 2 semanas (figura 12).

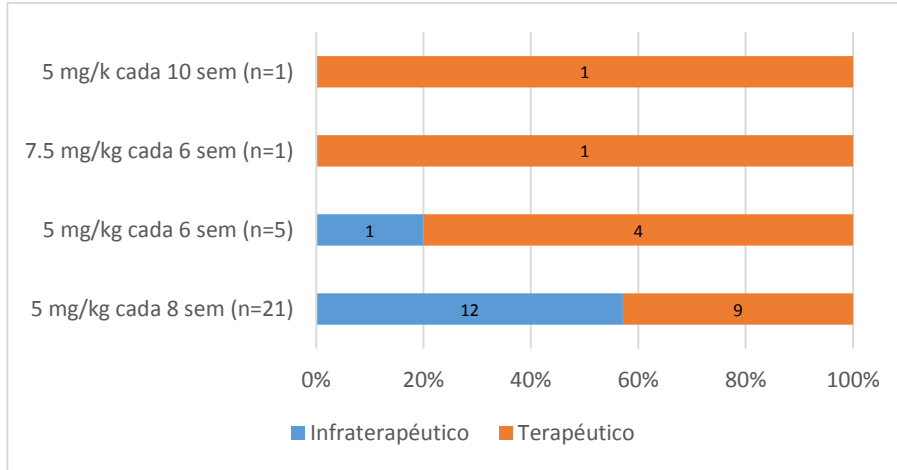


Figura 11. Niveles de fármaco y pauta de administración de IFX

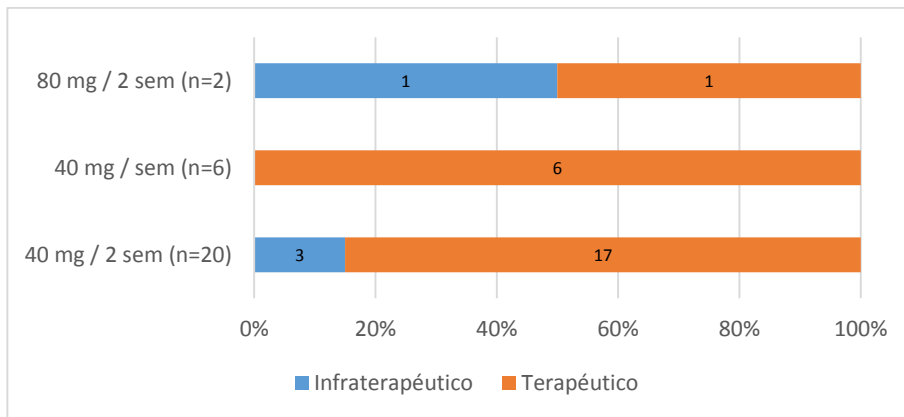


Figura 12. Niveles de fármaco y pauta de administración de ADA

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de niveles infraterapéuticos y el de niveles terapéuticos, con las variables del estudio edad, sexo, tipo de enfermedad inflamatoria, patrón en EC ni extensión de la enfermedad en CU, distintos fármacos de uso concomitantes, antigüedad en el diagnóstico de la enfermedad ni con el tiempo de inicio del tratamiento de IFX y ADA (tablas 38 y 39).

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos respecto a la presencia de actividad inflamatoria, presentando actividad 8 pacientes (47'06%) con niveles infraterapéuticos, y 15 pacientes (38'46%) con niveles terapéuticos, con una $p=0'76$.

PARÁMETRO	NIVELES INFRATERAPÉUTICOS (IFX<1'15µg/ml, ADA<0'8µg/ml) Mediana/P25-75 n=17	NIVELES TERAPÉUTICOS (IFX>1'15µg/ml, ADA>0'8µg/ml) Mediana/P25-75 n=39	p
Edad(años)	42/14'5	37/18	0'085
Antigüedad del diagnóstico (meses)	121/102'5	126/119	1
Tiempo inicio IFX	50/23'25	60/39	0'608
Tiempo inicio ADA	45/29'25	42/28'75	0'532

Tabla 38. Análisis segmentado por niveles de fármaco biológico. Variables cuantitativas

PARÁMETRO	NIVELES INFRATERAPÉUTICOS (IFX<1'15µg/ml, ADA<0'8µg/ml) n(%)	NIVELES TERAPÉUTICOS (IFX>1'15µg/ml, ADA>0'8µg/ml) n(%)	p
hombre/mujer	6(35'3)/11(64'7)	19(48'72)/20(51'28)	0'524
EC/CU	13(76'47)/4(23'53)	30(76'92)/9(23'08)	1
Patrón EC Inflamatorio/fistulizante/ Estenónico	6(50)/6(50)/0(0)	19(63'33)/8(26'67)/3(10)	0'240
Extensión CU Proctitis/izquierda/ Extensa	0(0)/3(75)/1(25)	1(11'11)/3(33'3)/5(55'56)	0'359
Fístulas perianales	5(31'25)	13(34'21)	1
Tto salicilatos	7(41'18)	15(38'46)	1
Tto budesonida	4(23'53)	8(23'68)	1
Tto AZA	1(5'88)	11(28'21)	0'082
Tto MTX	0(0)	1(2'56)	1
Tto prednisona	2(11'76)	4(10'26)	1
Tipo biológico IFX/ADA	13(76'47)/4(23'53)	15(38'46)/24(61'54)	0'020
Enfermedad activa	8(47'06)	15(38'46)	0'760
Habría ayudado	16(94'12)	10(25'64)	<0'001

Tabla 39. Análisis segmentado por niveles de fármaco biológico. Variables cualitativas.

Al comparar los niveles con la variable principal de nuestro estudio, si habría ayudado el conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad para optimizar el tratamiento, se observó que de los 26 pacientes en los que sí habría ayudado ese conocimiento, el 61'5% presentaba niveles infraterapéuticos, frente al 38'5%, que presentaba niveles terapéuticos, o dicho de otro modo, de los 17 pacientes con niveles infraterapéuticos, en 16 (94'12%) se habría ayudado, frente a 10 (25'64%) de los 39 pacientes con niveles terapéuticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0'001$ (figura 13).

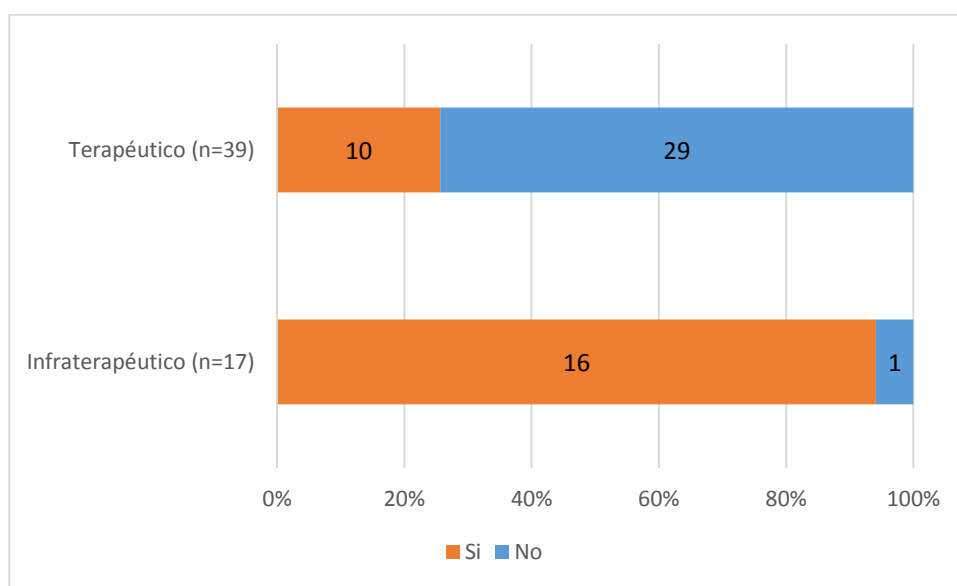


Figura 13. Utilidad en la optimización del tratamiento según los niveles de fármaco

3. Niveles de fármaco y anticuerpos y asociación con el tratamiento inmunomodulador

Se comparó el uso de fármacos inmunomoduladores (AZA y MTX) con los niveles de fármaco biológico.

Con respecto al MTX sólo había un paciente que estaba en tratamiento con este fármaco por lo que no podemos sacar conclusiones al respecto.

Con respecto a la AZA había 12 pacientes que la utilizaban como tratamiento concomitante. Al realizar el análisis comparativo con los niveles de fármaco, se obtuvo que sólo 1 de ellos presentó niveles de biológico infraterapéuticos, aunque las

diferencias no fueron estadísticamente significativas con $p=0,082$ (figura 14), muy probablemente por el bajo número de pacientes.

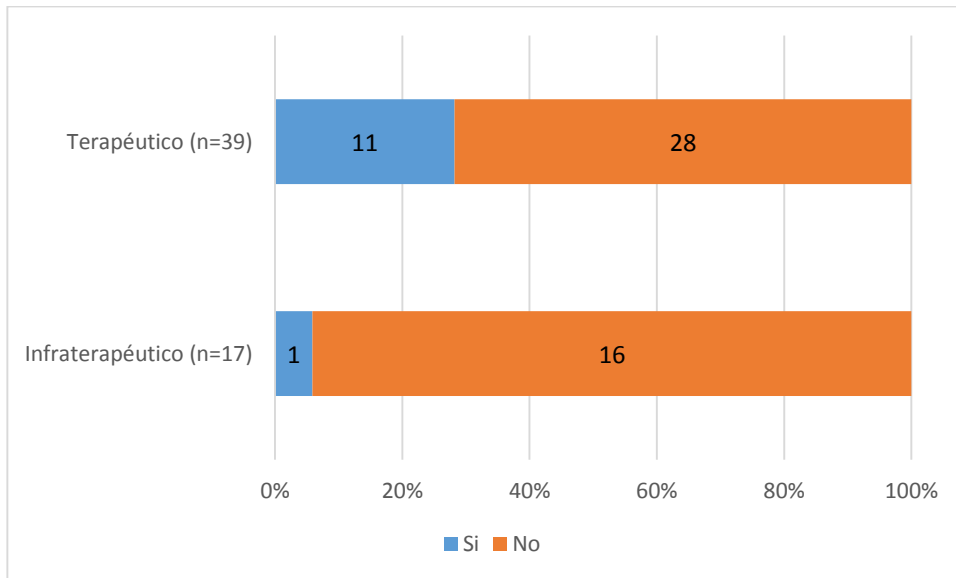


Figura 14. Tratamiento con AZA y niveles de fármaco biológico

En lo que respecta a la presencia de Ac frente a biológicos, como ya se ha comentado, sólo estaban presentes en 4 pacientes en tratamiento con IFX, por lo que no es posible valorar su relación con el tratamiento inmunomodulador. Aunque, si es de destacar, que ninguno de esos cuatro pacientes realizó tratamiento con inmunomoduladores de forma concomitante al biológico.

Tampoco ha sido posible valorar su asociación con las distintas variables del estudio.

4. Correlación entre los índices clínicos y datos analíticos con la actividad de la enfermedad

Se valoró la correlación existente entre los índices clínicos CDAI, para enfermedad de Crohn, y DAI parcial, para la colitis ulcerosa, y los valores analíticos de la PCR y la calprotectina fecal con respecto a la actividad de la enfermedad que presentaron los pacientes del estudio.

Para un mejor estudio, se clasificó cada variable en valor normal o anormal de la siguiente manera:

- CDAI anormal >150
- DAI parcial anormal >0
- PCR anormal >0'5 mg/dl
- Calprotectina fecal anormal >150 µg/g

Para el índice clínico CDAI se obtuvo que los 6 pacientes que presentaron una cifra elevada, todos tenían actividad inflamatoria, frente a 10 de los 31 pacientes que tenían unos valores normales. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con $p < 0'03$.

La sensibilidad obtenida es del 37'5% y la especificidad del 100%. El valor predictivo positivo (VPP) del 100% y el valor predictivo negativo (VPN) del 58%. Se describió el área bajo la curva mediante una curva ROC, obteniéndose un valor de 0'757 con intervalo de confianza al 95% de (0'592-0'923) (figura 10).

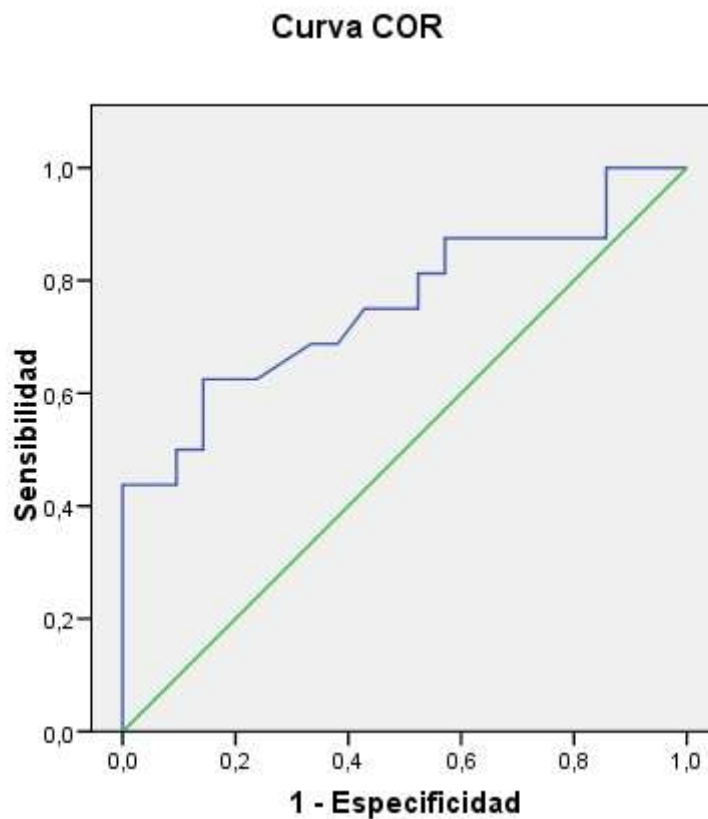


Figura 15. Curva ROC Índice clínico CDAI.

Al analizar la correlación de DAI parcial se obtuvo que los 4 pacientes que presentaron un valor mayor de cero, tenían actividad inflamatoria, por sólo 1 de los 10 pacientes que tenía un valor normal. Siendo estadísticamente significativas, dichas diferencias, $p=0,005$.

Se obtuvo para nuestro estudio una sensibilidad del 80%, una especificidad del 100%, un VPP del 100% y un VPN del 90%. Dado el poco número de pacientes, sólo 14, no se realizó área bajo la curva para este índice.

Cuando comparamos la correlación de la PCR con la actividad inflamatoria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de PCR normales y los valores elevados. $P=0,37$.

La sensibilidad que se obtuvo en nuestra muestra de pacientes fue del 39'1%, la especificidad del 75'5%, el VPP del 52'9% y el VPN del 64'1%. Al realizar la curva ROC se obtuvo un valor de 0'603, con un intervalo de confianza al 95% de 0'454-0'752 (figura 11).

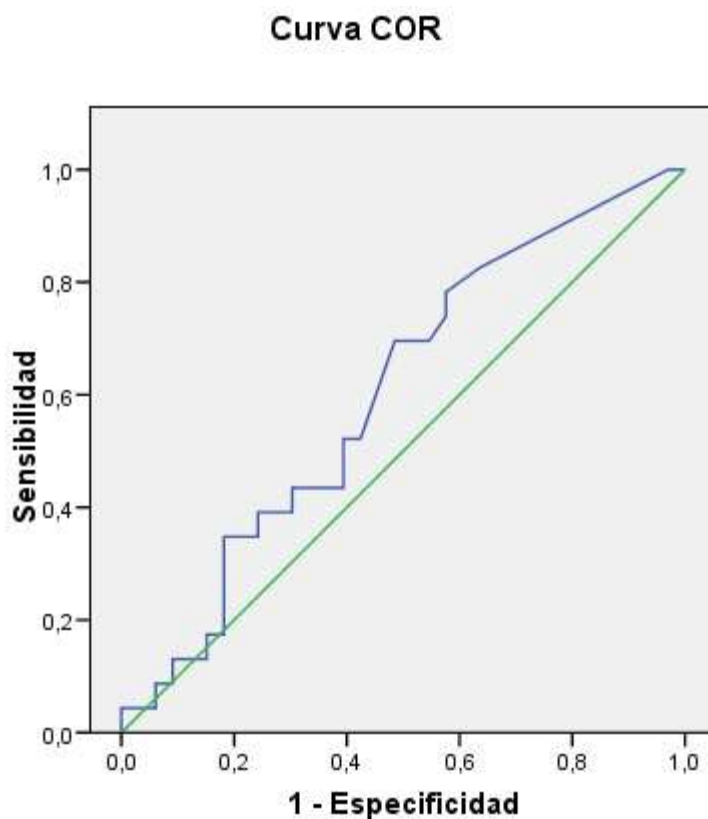


Figura 16. Curva ROC de la PCR

Con respecto a la calprotectina fecal, 13 de los 16 pacientes que tenían valores altos tenían actividad, frente a 7 de los 29, que presentaron valores normales. Estas diferencias presentaron significación estadística con una $p=0'001$.

La sensibilidad encontrada fue del 65%, la especificidad del 88%, el VPP del 81'2% y el VPN del 75'86. El valor obtenido para la curva ROC fue de 0'821 con intervalo de confianza al 95% de (0'695-0'947), como se recoge en la figura 12.

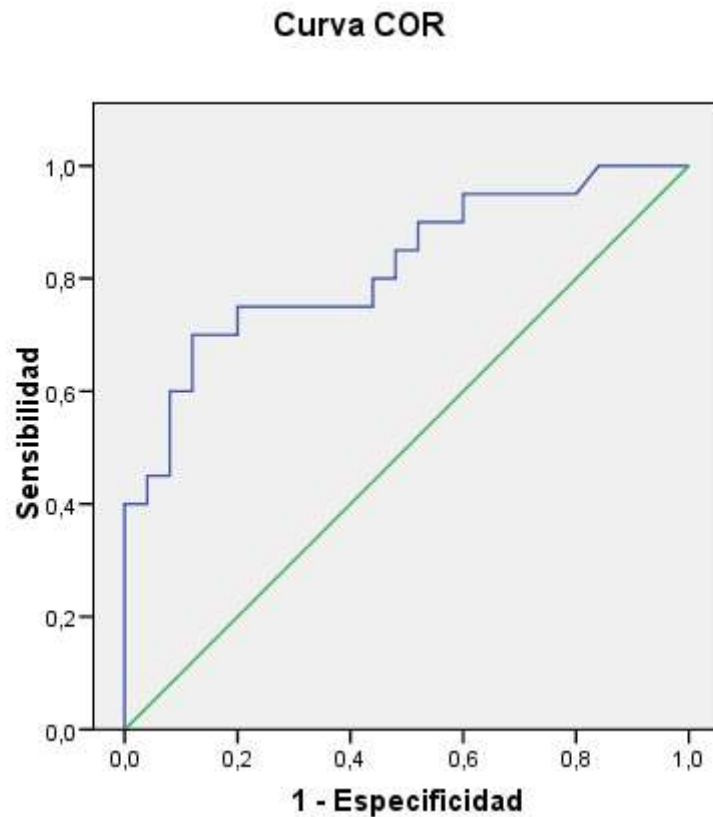


Figura 17. Curva ROC de calprotectina fecal

Como consecuencia se observó que la PCR no presentó una buena correlación con la enfermedad activa, mientras que los otros indicadores, CDAI, DAI y calprotectina fecal si la presentaron.

5. Variación de la actitud en relación con la farmacocinética y la inmunogenicidad

La evolución que presentaron los pacientes y la actitud real que se tomó con ellos en base al procedimiento habitual fue el siguiente:

- El 67'9% (38 pacientes) presentaron una buena evolución con la misma dosis.
- El 14'3% (8 pacientes) requirieron intensificar la dosis.
- El 3'6% (2 pacientes) necesitaron un cambio de biológico.
- Un paciente pudo desintensificar o desescalar la dosis.
- Un paciente necesitó cambiar de fármaco a otra diana terapéutica.
- Un paciente pudo suspender el tratamiento biológico.
- Un paciente se mantuvo con la misma dosis aunque requiriendo pulsos frecuentes de corticoides.
- Un paciente desarrolló una complicación perianal con tratamiento médico.
- Un paciente continuó con afectación extraluminal.
- 2 pacientes precisaron intervención quirúrgica.

Con los datos obtenidos de la situación de remisión o actividad inflamatoria y los niveles valle de los fármacos biológicos y la presencia de anticuerpos se valoró la situación farmacocinética e inmunológica de cada paciente en base al algoritmo descrito previamente. Interpretándose los resultados del siguiente modo:

- El 42'9% (24 pacientes) presentaba una buena cinética.
- El 26'8% (15 pacientes) presentaba resistencia primaria al biológico o sobreinfección o complicación local.
- El 14'3% (8 pacientes) presentaba una eficacia o respuesta parcial.
- El 8'9% (5 pacientes) presentaba problemas de biodisponibilidad. Todos ellos se encontraban en remisión por lo que se podía inferir una remisión no dependiente de biológico.
- El 7'1% (4 pacientes) presentó una remisión no dependiente del biológico.

Se segmentaron estos resultados en función del tipo de EII y del tipo de fármaco biológico empleado y se obtuvieron los resultados que se recogen en las tablas 40 y 41.

PARÁMETRO	EC n(%)	CU n(%)
Buena cinética	19(44'2)	5(38'5)
Problemas de biodisponibilidad en pacientes en remisión	5(11'6)	0(0)
Respuesta parcial	7(16'3)	1(7'7)
Resistencia primaria al biológico. Sobreinfección o complicación local	11(25'6)	4(30'8)
Remisión no dependiente de biológico	1(2'3)	3(23'1)

Tabla 40. Valoración de farmacocinética e inmunogenicidad, según el algoritmo propuesto, en relación con el tipo de enfermedad inflamatoria intestinal

PARÁMETRO	IFX n(%)	ADA n(%)
Buena cinética	11(39'3)	13(46'4)
Problemas de biodisponibilidad en pacientes en remisión	4(14'3)	1(3'6)
Respuesta parcial	5(17'9)	3(10'7)
Resistencia primaria al biológico. Sobreinfección o complicación local	4(14'3)	11(39'3)
Remisión no dependiente de biológico	4(14'3)	0(0)

Tabla 41. Valoración de farmacocinética e inmunogenicidad, según el algoritmo propuesto, en relación con el tipo de fármaco biológico

En base a la clasificación en el algoritmo estos pacientes deberían haberse manejado de la siguiente manera:

- Mantener la misma dosis al 41'1% (23 pacientes).
- Intensificar la dosis al 14'3% (8 pacientes).
- Desintensificar la dosis al 1'8% (1 paciente, paciente con buena cinética y niveles elevados, previamente en dosis intensificadas).
- Cambiar de biológico o de estrategia (descartar sobreinfección o complicación local) al 17'9% (10 pacientes).
- Cambiar a otra diana terapéutica o de estrategia (descartar sobreinfección o complicación local) al 8'9% (5 pacientes que ya habían usado otro biológico previamente).
- Suspender biológicos al 16'1% (9 pacientes, pacientes en remisión y con niveles infraterapéuticos de fármaco).

Se analizó si estas propuestas de acción eran más o menos frecuentes en función del tipo de EII sin encontrarse diferencias significativas entre EC y CU. También se valoró si estas propuestas de acción eran más o menos frecuentes en función del tipo de tratamiento biológico realizado, no encontrándose diferencias.

Finalmente, se cruzaron los datos de lo que se realizó realmente con el paciente con la acción teórica propuesta por algoritmo, con la intención de definir sobre que pacientes habría ayudado el conocimiento de la farmacocinética a un mejor manejo.

En este último supuesto se consideró que el conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad habría sido útil si se presentaban las siguientes situaciones:

- Cuando la decisión según el algoritmo coincidiera con lo que se realizó en la realidad, en pacientes con actividad, ya que se podía haber anticipado esa decisión.
- Cuando la decisión surgida del algoritmo fuese diferente a lo que se realizó, y el paciente no hubiera tenido una buena evolución clínica con manejo convencional y seguía con actividad.
- Cuando la decisión surgida del algoritmo fuese diferente a lo que se realizó, el paciente se encontrara en remisión, y tuviera niveles bajos de fármaco, ya que la remisión sería independiente del biológico y éste podría haber sido suspendido.

Se consideró que no habría sido útil:

- Cuando la decisión del algoritmo fue mantener la misma dosis y coincidió con la que se realizó en los pacientes.
- Cuando la decisión del algoritmo no coincidiera con la que se realizó en pacientes con actividad de la enfermedad, pero que tuvieron una buena evolución manteniéndose con la misma dosis de fármaco.

En base a lo anterior, se encontró de forma global que el 46'4% (26 pacientes de los 56) habría presentado un mejor manejo con la ayuda de la farmacocinética.

Este porcentaje fue similar al compararlo en función del tipo de EII, siendo del 46'5% (20 pacientes de los 43) para EC y del 46'2% (6 pacientes de los 13) para CU. No encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas, $p=1$ (figura 18).

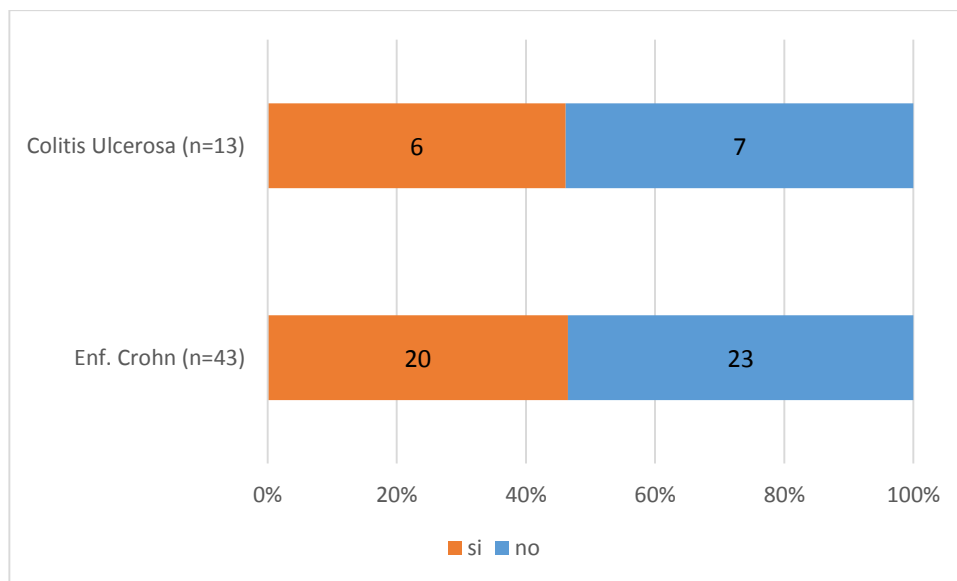


Figura 18. Utilidad en la optimización de tratamiento según tipo de enfermedad

Tras analizar los datos en función del tipo de fármaco biológico se observó que el 53'6% (15 pacientes de los 28) de los tratados con IFX y el 39'3% (11 pacientes de los 28) de los tratados con ADA habrían sido mejor manejados con la ayuda de la farmacocinética. No se encontraron diferencias en función de tipo de fármaco biológico, $p=0'421$ (figura 19).

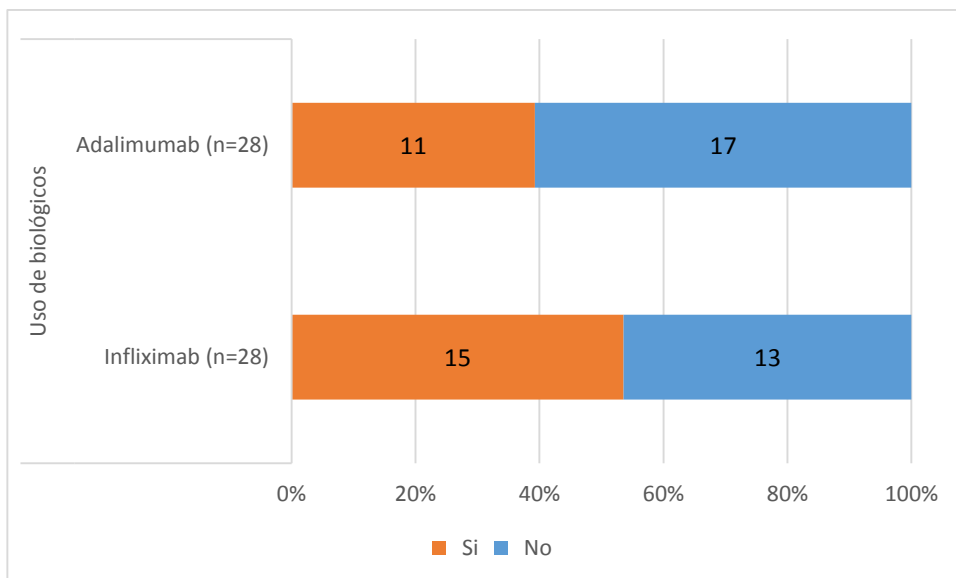


Figura 19. Utilidad en la optimización de tratamiento según tipo de biológico

Tal y como se ha comentado anteriormente, se analizó si habría ayudado el conocimiento de los niveles de fármaco biológico, y se observó que de los 26 pacientes que si habría ayudado esa información, el 61'5% presentaba niveles infraterapéuticos, frente al 38'5%, que presentaba niveles terapéuticos, o dicho de otro modo, de los 17 pacientes con niveles infraterapéuticos, en 16 (94'12%) el disponer de la información de los niveles de biológicos habría probablemente ayudado a un mejor manejo, frente a 10 (25'64%) de los 39 pacientes con niveles terapéuticos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p < 0'001$ (figura 13).

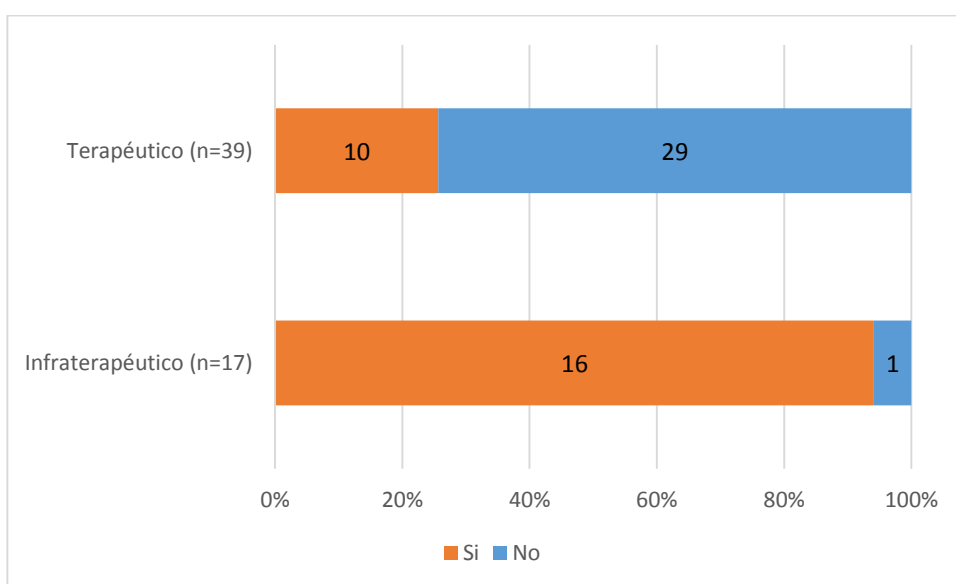


Figura 13. Utilidad en la optimización del tratamiento según los niveles de fármaco

Analizamos los resultados de la variable principal en función de la situación de remisión o actividad de la enfermedad inflamatoria, se obtuvo que el 69'6% (16 pacientes de 23) de los pacientes con actividad de la enfermedad habría presentado un mejor manejo, frente a un 30'3% (10 pacientes de 33) de los pacientes en remisión. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una $p=0'009$ (figura 20).

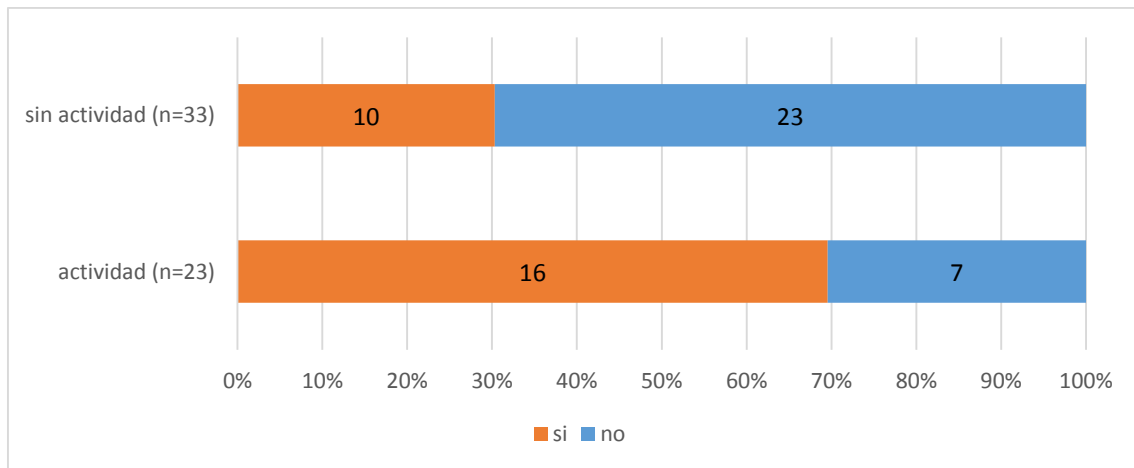


Figura 20. Utilidad en la optimización del tratamiento según la actividad de la enfermedad

Capítulo V: Discusión

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un problema de salud que afecta a un considerable número de sujetos de la población, en los que el efecto sinérgico de una predisposición genética y de factores ambientales determina una actividad inflamatoria persistente y desproporcionada a nivel del tracto digestivo, causante de morbilidad y complicaciones que frecuentemente obligan al paciente a consumo de fármacos con actividad antiinflamatoria o inmunosupresora, cuando no a frecuentes hospitalizaciones y/o cirugías. Mal controlada, esta enfermedad supone una significativa interferencia con la calidad de vida en estos pacientes así como también con la actividad laboral de estos sujetos.

Son muchos los tratamientos médicos de que disponemos para tratar de minorar la respuesta inflamatoria y consecuentemente controlar los síntomas del paciente. Desde los fármacos de acción tópica sobre la mucosa intestinal enferma (corticoides orales de efecto local, aminosalicilatos), pasando por los inmunomoduladores (tiopurinas y metotrexate fundamentalmente) e inmunosupresores (ciclosporina, tacrólimus) hasta los biológicos de más reciente introducción (infliximab, adalimumab, certolizumab, natalizumab, golimumab, ustekinumab, vedolizumab), el objetivo es el mismo: controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo la curación de la mucosa y tejidos enfermos, lo que habitualmente se sigue de una mejoría o desaparición de los síntomas del paciente. Desde los primeros hasta los mencionados en último lugar la potencia antiinflamatoria va en aumento, pero también el coste sanitario y los posibles efectos adversos que el paciente puede experimentar. En la actualidad el análisis de las circunstancias clínicas particulares del paciente y sus factores de riesgo de enfermedad agresiva (aún no definitivamente determinados) nos guía sobre cómo de agresivo ha de ser el tratamiento ya desde los primeros compases de la enfermedad, comenzando a veces por los fármacos de mayor potencia antiinflamatoria en vez de seguir el esquema de tratamiento *in crescendo* habitual.

Sea por un abordaje *in crescendo* de la medicación inmunosupresora (step-up) o de administración de fármacos potentes de inicio para después mantener con

inmunomoduladores el beneficio obtenido con biológicos (top-down), lo cierto es que en torno a un 15% de los pacientes con EII de nuestros centros se encuentran bajo tratamiento con fármacos biológicos. Dicho tratamiento suele ser indicado en la EII moderada-grave, luminal y/o perianal, cuando ésta es refractaria a los fármacos inmunomoduladores o cuando existe intolerancia a los mismos por parte del paciente. Hoy sabemos que el tratamiento de inducción seguido de mantenimiento periódico proporciona más beneficios que el tratamiento episódico o a demanda de síntomas respecto del control de la enfermedad. Han demostrado en los pacientes a los que se les aplica, mejorar las tasas de remisión y/o respuesta, la calidad de vida, reducir la estancia hospitalaria y las tasas de cirugías atribuibles a su enfermedad. No obstante los beneficios de los fármacos biológicos, son medicamentos muy caros y no están exentos de potenciales efectos adversos, entre los cuales las infecciones comunes y oportunistas, el riesgo de desarrollo de neoplasias (especialmente importantes las linfoproliferativas) y de fenómenos de autoinmunidad, son de especial importancia.

En el manejo clínico de los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos, resulta necesario definir cuando el tratamiento está indicado, cuales son las dosis necesarias, cuando es conveniente mantenerlo, cuando realizar una intensificación posológica y cuando sustituirlo por otro fármaco. En la actualidad estas decisiones descansan en la utilización de parámetros tales como índices clínicos-endoscópicos de actividad, parámetros analíticos y métodos radiológicos o de imagen.

A pesar de su eficacia, aproximadamente un 30% de pacientes no responden a estas terapias, y hasta el 40% de los que lo hacen pierden la eficacia con el tiempo. Su manejo clínico incluye la intensificación empírica del anti-TNF utilizado, el cambio a otro anti-TNF o a un fármaco con distinta diana terapéutica, pero es necesario buscar estrategias que permitan optimizar estos tratamientos²⁹⁶. En este contexto, se ha postulado la utilidad de los niveles séricos de fármaco y la presencia de anticuerpos frente al anti-TNF²⁹⁷.

El elevado coste de estos fármacos hace, además, imprescindible buscar formas de optimizar su uso sin detrimento de la calidad de atención a nuestros pacientes.

En el caso de disponer de la posibilidad de determinar niveles valle de fármaco (aquellos niveles plasmáticos del biológico obtenidos justo antes de la siguiente administración del fármaco) y de la presencia o ausencia de anticuerpos contra el

fármaco, el manejo de los pacientes con pérdida de respuesta puede ser particularizado y optimizado en función de tres parámetros: situación clínica, niveles valle y presencia/ausencia de anticuerpos. Existen diversos estudios que demuestran que el uso de esta estrategia es coste-efectiva.

Ninguna estrategia basada en monitorización, sugerida hasta la fecha para el manejo de la pérdida de respuesta, ha sido validada. Las variaciones de los protocolos publicados se deben, principalmente, a diferencias en las técnicas de monitorización del fármaco y del anticuerpo²⁹⁶.

En nuestro estudio, el 46'4% de los pacientes se podría haber beneficiado del conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad. Entendiendo que existe beneficio, cuando en los pacientes con actividad hubiera sido necesario la suspensión o el cambio de biológico y el paciente no hubiera evolucionado bien; cuando se realizó lo que indicaba el algoritmo de decisión que habría que hacer, ya que se podría haber anticipado esa decisión; cuando el paciente no evolucionó bien con el mismo tratamiento, necesitando corticoides, presentando actividad o necesitando cirugía. Asimismo, se consideró beneficioso este conocimiento, en aquellos pacientes que presentaban niveles bajos de fármaco, independientemente del nivel de anticuerpos, y se encontraban en remisión clínica, ya que consideramos que estos pacientes han tenido una respuesta no dependiente del biológico.

El beneficio fue mucho más evidente en los pacientes que se encontraban con niveles infraterapéuticos de fármaco biológico, un 94'12% frente al 25'64% de los pacientes con niveles terapéuticos, con $p > 0'001$. No se encontraron diferencias comparando por tipo de fármaco ni por tipo de enfermedad inflamatoria.

Revisando la literatura, encontramos un estudio retrospectivo de la Clínica Mayo, realizado por Afif y cols²⁹⁸, donde se ha evaluado la estrategia terapéutica más eficaz según las determinaciones de niveles y anticuerpos. Se incluyeron 155 pacientes de EC y CU, realizando la monitorización por la pérdida de respuesta según criterio médico. Globalmente se modifica la actitud terapéutica en el 73% de los pacientes. Los pacientes con ATI positivos presentan mayor respuesta clínica con cambio de fármaco anti-TNF (92 vs 17%; $p < 0,004$), mientras que aquellos con concentración de IFX subterapéutica responden mejor tras intensificación (86 vs 33%; $p < 0,016$). Si los niveles

de fármaco son adecuados, las exploraciones radiológicas o endoscópicas solo muestran actividad en el 38%.

Los estudios realizados por Ordás y cols.²⁹⁹ en 2012, Moss y cols. en 2013, y Vermeire y cols. en 2013³⁰⁰, también utilizaban un algoritmo de decisión, en base a los niveles de fármaco y de anticuerpos.

Steenholdt y cols.³⁰¹, realizaron un estudio donde encuentran otra utilidad para estas determinaciones, como es detectar a aquellos pacientes con respuesta sostenida que presentan niveles bajos de fármaco y presencia de Ac, en los que la eficacia no es atribuible al anti-TNF y se podría suspender. Lo que apoyaría nuestra decisión del algoritmo de suspender el fármaco biológico a aquellos pacientes en remisión clínica y niveles bajos de fármaco, ya que su respuesta se entendería que no es dependiente del mismo.

El estudio TAXIT (Trough level Adapted infliXImab Treatment)³⁰² es el primer estudio prospectivo aleatorio controlado en que se investiga la dosificación farmacológica específica de infliximab en pacientes de EII que reciben tratamiento de mantenimiento con infliximab. Se incluyeron 178 pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y 85 pacientes con colitis ulcerosa (CU), la dosis de infliximab se optimizó inicialmente en base a niveles farmacológicos medidos con precisión. A continuación, conforme los pacientes entraban en la fase de mantenimiento del estudio, eran seleccionados al azar para recibir dosis basadas en criterios clínicos o bien en niveles farmacológicos. La fase de optimización de la dosis del estudio reveló que la intensificación de la dosis de infliximab en pacientes con EC con un nivel de infliximab bajo conseguía controlar mejor la enfermedad, mientras que la reducción de las dosis en pacientes con EC o CU con niveles elevados del fármaco producía un coste y una exposición al fármaco inferiores mientras que mantenían el control de la enfermedad. En la fase de mantenimiento, no hubo superioridad alguna en la dosificación basada en niveles del fármaco sobre los ajustes basados en criterios clínicos en cuanto al mantenimiento de la remisión clínica y biológica.

En nuestro estudio, la mayoría de pacientes que presentaron niveles infraterapéuticos de fármaco biológico (el 88'24%) se encontraba con una dosis de mantenimiento estándar. En los pacientes con IFX, de los 13 con niveles bajos, 12 se encontraban con dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas para IFX, sólo 1 estaba intensificado

con dosis de 5mg/kg cada 6 semanas. En los pacientes con ADA, de los 4 con niveles infraterapéuticos, 3 estaban con una dosis de 40 mg/2 semanas para ADA, y sólo 1 con una dosis intensificada de 80 mg/2 semanas. Por lo que una intensificación en estos pacientes hubiera podido traducirse en una mejoría en la respuesta clínica de los mismos.

Algunos estudios han valorado el coste beneficio de esta estrategia basada en la farmacocinética y la inmunogenicidad. El alto coste sanitario que suponen las terapias biológicas es otro factor a tener en cuenta. Recientemente se ha publicado el primer estudio prospectivo aleatorizado, realizado por Steenholdt y cols.³⁰³, que compara la estrategia habitual de intensificación (en pauta de 5 mg/kg de IFX cada 4 semanas) con la utilización de un algoritmo basado en el uso de los niveles séricos de IFX y ATI. El coste por intención de tratar fue significativamente menor (34%) en el grupo del algoritmo que en la intensificación (6.038 vs 9.178 euros; $p < 0,001$) sin diferencia en la respuesta clínica (58 vs 53%, respectivamente, $p = 0,81$).

Otro estudio realizado por Velayos y cols.³⁰⁴, en 2013, en pacientes de EC que habían perdido respuesta, mostró resultados parecidos, comparando la estrategia basada en los niveles IFX y anticuerpos con la estrategia empírica de incrementar la dosis. El estudio comparó los años ajustados a calidad de vida en ambos grupos no encontrando diferencias, pero si fue más costo-efectiva la estrategia basada en niveles de fármaco que la estrategia empírica, 31.870 dólares frente a 37.266 dólares, respectivamente.

Aunque dentro de los objetivos de nuestro estudio no estaba el análisis de coste beneficio, parece razonable pensar, en base a los estudios anteriormente comentados, que la monitorización podría redundar en una disminución de los costes de tratamiento de la enfermedad en los pacientes de nuestro entorno sanitario.

Evidentemente, nuestro estudio, que solo se basa en una determinación puntual, y en una situación puntual de paciente, no tiene la validez por si mismo para tomar una decisión de tal magnitud en nuestros pacientes, como es el hecho de modificar o suspender el tratamiento biológico, pero si podría ser de utilidad si se dispusiera de la posibilidad de la determinación de niveles en el seguimiento de los pacientes. Debemos entender estos resultados, y los descritos en la literatura, como un “arma” más, en el complicado manejo de los pacientes de EEI, que serviría de ayuda en el manejo diario de los pacientes.

En cuanto a la actividad de la enfermedad, en nuestro análisis hemos observado que el 41'1% de los pacientes presentaba enfermedad activa, y por lo tanto se encontraban en remisión el 58'9%. El 67'9% de los pacientes en tratamiento con IFX estaba en remisión clínica y el 50% de los pacientes en tratamiento con ADA. No encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Si lo analizamos en función del tipo de enfermedad, se obtuvo que el 58'1% de pacientes con EC estaba en remisión, frente al 61'5% de los pacientes con CU, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Datos algo superiores a los que se describen en la literatura, aunque debido al poco tamaño muestral no se pudo hacer un estudio pormenorizado por localización de la enfermedad, que mostraran unos resultados valorables.

Revisando la literatura encontramos que, en la enfermedad de Crohn luminal las tasas de remisión a 26 semanas con infliximab (IFX) están en torno al 45% en monoterapia, y del 57% en tratamiento combinado con tiopurinas (Estudio SONIC²⁶⁹) y del 40% o menos si se emplea adalimumab (ADA), cifras que se reducen discretamente a 56 semanas (36%, estudio CHARM³⁰⁵). En la Enfermedad de Crohn (EC) perianal, el cierre completo y mantenido de las fístulas se consigue a semana 54 en el 36% con IFX (estudio ACCENT-II³⁰⁶) y en el 33% a 56 semanas con ADA (subanálisis estudio CHARM). Para la colitis ulcerosa (CU), las tasas de remisión a 30 semanas con IFX (estudios ACT-1 y 2³⁰⁷) son del 25%, cifras similares a las obtenidas con ADA en la semana 56 con esquema de inducción 160-80-40³⁰⁸.

La pérdida de eficacia de los fármacos biológicos depende de diversos factores, es decir, el fallo secundario al fármaco va a depender de factores como la farmacocinética y la inmunogenicidad provocada por el mismo. La farmacocinética va a depender de la vía de administración, de la vida media del fármaco y de la concentración pico-valle alcanzada y del aclaramiento del fármaco (mecanismo no muy bien conocido). La vía de degradación principal es por proteólisis tras la endocitosis del Ac, que puede ser mediada por distintos mecanismos (receptores de células fagocíticas, unión a Ag de G superficie, endocitosis...)^{309,310}. Algunos de estos mecanismos son saturables, esto provoca que el estado inflamatorio basal y, por tanto, la carga antigénica (TNF- α) influyan significativamente en la farmacocinética de estos fármacos³¹¹.

Se han identificado otros factores que influyen en el aclaramiento farmacológico y que pueden contribuir a explicar las pérdidas de respuesta. Entre ellos destaca la presencia de anticuerpos en sangre frente al fármaco. Estos anticuerpos reducen las concentraciones plasmáticas del fármaco y reducen su eficacia clínica²⁸⁴.

Los ATI se han descrito en todas las enfermedades tratadas con IFX: en AR en el 12-44% de los casos, espondilitis anquilopoyética (EA) (25,5%), también en la esclerosis sistémica o en la psoriasis, mientras que en EC hay estudios con frecuencias entre el 6-61%^{285,287-289, 312-314}. En el caso del ADA y en AR se describen cifras de ATA muy variables entre el 5-87%.

En el estudio ACCENT I de EC se describen ATI en la semana 72 en el 30, 10 y 7% ($p < 0,001$) de los pacientes en tratamiento episódico, mantenimiento con 10 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente³¹³. Mientras que, en el caso del ADA, en los estudios CLASSIC aparecen ATA en un 0,7% al finalizar la inducción y un 2,6% tras las 56 semanas de mantenimiento²⁸⁶.

En nuestro estudio, la tasa de anticuerpos ha sido del 14'28% (4 pacientes) en los pacientes tratados con IFX, lo que estaría avalado por los estudios previamente comentados, y ningún paciente de los tratados con ADA. Estos pacientes que presentaban anticuerpos, tenían unos niveles valle de fármaco, bajos. Dado que en nuestro estudio solo se realizó una determinación, es muy probable que en un seguimiento a más largo plazo, y con mediciones de anticuerpos repetidas, el porcentaje de pacientes con ATI sería mayor, y del mismo modo, aparecieran algunos anticuerpos en pacientes con ADA.

Se da la circunstancia de que los cuatro pacientes no presentaban actividad clínica, por lo que la remisión clínica no era dependiente del biológico, proponiéndose en base al algoritmo la suspensión de biológico en estos pacientes que presentaban Ac.

Un aspecto a tener en cuenta es la relación de los niveles de fármaco, la presencia de anticuerpos y la respuesta clínica. Varios estudios han intentado demostrar la correlación existente entre los niveles séricos de anti-TNF, la presencia de Ac-aTNF y la respuesta clínica. Sin embargo, a la hora de analizarlos hay que tener en cuenta el carácter retrospectivo de muchos de ellos, la variabilidad en los métodos de

monitorización, las diferentes poblaciones estudiadas y la falta de un consenso claro en definir la pérdida de respuesta secundaria.

Desde el estudio ACCENT I se conoce la influencia de los niveles de IFX en la respuesta clínica²⁸⁸, existiendo cada vez mayor evidencia de que los niveles séricos de anti-TNF se correlacionan con su eficacia^{269,290,293,294,315,316}, aunque hay resultados discordantes³¹⁸.

Baert midió los niveles de fármaco en 125 pacientes en tratamiento episódico 4 semanas después de la infusión. Los pacientes con ATI previos tenían menos niveles de fármaco y menor duración de la respuesta clínica (38,5 vs 65 días; $p < 0,001$). Las concentraciones de IFX $> 12 \mu\text{g/ml}$ se asociaban con mayor duración de respuesta (81,5 vs 68,5 días; $p < 0,01$). También se relaciona la presencia de ATI $> 8 \mu\text{g/ml}$ con la duración de la respuesta (35 vs 71 días; $p < 0,001$)²⁸⁵.

En una cohorte prospectiva de 53 pacientes en tratamiento episódico con IFX, se encuentra una incidencia de ATI del 36%, asociándose su presencia a la pérdida de respuesta (73 vs 0%; $p < 0,001$). El análisis *post-hoc* mostró la existencia de ATI como predictor de no respuesta a las siguientes infusiones (52 vs 14%; $p = 0,005$) y menor duración de la misma ($p = 0,007$)²⁸⁹.

Maser²⁹³ analiza la evolución de los niveles de fármaco en un grupo de 105 pacientes de EC en tratamiento de mantenimiento. La tasa de remisión clínica al año (82 vs 6%; $p < 0,001$), la PCR (2 vs 11,8 mg/L; $p < 0,001$) y la mejoría endoscópica (88 vs 33%; $p < 0,001$) fueron significativamente mejores en los pacientes con niveles de fármaco detectable.

Van de Casteele³¹⁹ analiza retrospectivamente 1.232 muestras de 90 pacientes con EC (64) y CU (26), observando que la presencia de IFX $< 2,2 \mu\text{g/ml}$ predice el cese del tratamiento por pérdida de respuesta o reacción infusional (sensibilidad 82% y especificidad 74%). Este artículo describe que la presencia de ATI puede ser transitoria y no tener repercusión en la eficacia del fármaco. Sin embargo, los pacientes con ATI mantenidos suspenden el tratamiento más que aquellos con ATI transitorios (68 vs 13%; $p = 0,0005$).

Un metaanálisis, incluye a 1.378 pacientes con EII, observando la relación entre la presencia de Ac-aTNF y la pérdida de respuesta con un RR: 3,2 (IC 95%: 2-4,9;

$p < 0,001$). Cuando se separa por patologías, en CU no se alcanza la significación estadística (86 casos)³²⁰.

Sin embargo, es importante destacar la presencia de sesgos importantes en todos los estudios incluidos, y la distinta metodología, tanto en las determinaciones como en la evaluación de respuesta clínica, lo que dificulta su comparación.

Los escasos estudios realizados con ADA muestran también la importancia de la monitorización^{321,322}. Bartelds describe la presencia de ATA en el 28% de una cohorte de 272 pacientes con AR y en ellos hay menores niveles de fármaco ($p < 0,01$), mayor nivel de abandono del estudio por fallo del tratamiento (38 vs 14%; $p < 0,001$) y menores niveles de remisión clínica ($p < 0,001$)³²³. En EC, en el estudio de Karmiris y cols., también se ha descrito esta relación y, además, el incremento de dosis provoca un aumento en el nivel sérico del fármaco en los que responden, permaneciendo indetectable en aquellos sin respuesta a la intensificación. La presencia de ATI previo no afecta a la tasa de respuesta a ADA o la formación de ATA³²⁴. West confirma parcialmente estos resultados aunque en este estudio los pacientes con niveles altos de ATI presentan menor tasa de respuesta a ADA³²⁵.

Nuestros resultados muestran que el 30'4%(17 pacientes) de los pacientes presentó unos niveles infraterapéuticos de fármaco biológico. Siendo el 76'47% paciente en tratamiento con IFX y el 23'53 pacientes en tratamiento con ADA. Los cuatro pacientes en los que se detectaron tasas de anticuerpos presentaban niveles infraterapéuticos de fármaco, como era de esperar. Aunque hay que tener en cuenta que nos basamos en una sola determinación, y quizás en siguientes mediciones se podrían haber detectado mayores tasas de anticuerpos sobre todo en los pacientes con niveles bajos de IFX o ADA.

No se encontraron diferencias en cuanto a la actividad inflamatoria, presentando actividad el 47'06% de los pacientes con niveles infraterapéuticos, y el 38'46% de los pacientes con niveles terapéuticos. Si nuestro estudio hubiese sido de intervención, el hecho de incrementar los niveles infraterapéuticos en dichos pacientes hubiera disminuido, con toda probabilidad el porcentaje de pacientes con actividad de la enfermedad.

Dado que nuestro estudio es una foto fija, de un momento puntual, no era uno de nuestros objetivos el valorar como evolucionarían dichos niveles de fármaco, la aparición de anticuerpos o las tasas de remisión o respuesta. Quizás, en un estudio de seguimiento a largo plazo se podrían valorar como se comportan y correlaciones dichas variables.

Otro de los factores que puede influir en los niveles de fármaco y en la aparición de anticuerpos, es el uso de tratamiento inmunomodulador concomitante. En nuestro estudio el porcentaje de pacientes con tratamiento inmunomodulador concomitante fue del 23'21% (13 pacientes). No se pudieron establecer diferencias significativas entre los pacientes con niveles terapéuticos y los pacientes con niveles infraterapéuticos, con $p=0'082$, probablemente debido al escaso número de pacientes con dicho tratamiento. Sin embargo, si podemos observar que de los 13 pacientes que estaban con tratamiento inmunomodulador, sólo uno de ellos, presentó niveles infraterapéuticos.

En lo que respecta a la aparición de anticuerpos, el escaso número de pacientes de nuestro estudio que lo presentaban, solo 4 pacientes, no permite obtener unos resultados concluyentes, pero si se observó que ninguno de esos pacientes estaba en tratamiento con inmunomoduladores.

Existen numerosos trabajos al respecto, que avalan la influencia de los inmunomoduladores en los niveles de fármaco y en la aparición de anticuerpos. La mayoría de los estudios realizados en EII demuestran una reducción en la formación de ATI con la utilización conjunta de inmunomoduladores (tiopurínicos y metotrexato) sin diferencias entre ellos^{269,285,287,289,295,298,313}. Este efecto se magnifica si el anti-TNF se administra episódicamente. En un estudio con tratamiento episódico, la combinación con inmunomoduladores fue predictora de niveles más altos de fármaco a los 4 semanas de la infusión ($p<0,001$), menor formación de ATI (75 vs 43%; $p<0,01$) y menor titulación de los mismos²⁸⁵.

Las cifras con tratamientos de mantenimiento se mantienen en 18% sin inmunomoduladores vs 10% con inmunomoduladores ($p=0,02$), según los datos del estudio de Hanauer³¹³. Estudios posteriores han seguido mostrando esta asociación^{309,319}.

El efecto de los corticoides es más controvertido³²⁶. En un estudio de 80 pacientes, aleatorizado para premedicar la infusión de IFX con 200 mg de hidrocortisona o placebo, se encontró una tendencia a la reducción del número de pacientes que desarrollan ATI (26 vs 42%; $p=0,06$) y menores niveles de los mismos²⁸⁹, dato discordante con otros estudios^{285,327,328}.

Sokol y cols. demuestran que las recaídas, las complicaciones perianales y la necesidad de cambio a terapia con ADA fueron menores en los pacientes en tratamiento combinado, con menor necesidad de aumento de dosis de IFX y menor PCR. De hecho, el análisis multivariante muestra que el cotratamiento se asocia a un riesgo disminuido de recaída (RR: 0,52; CI 95%: 0,35-0,79). La duración de la respuesta también parece ser menor en los pacientes sin inmunomoduladores³²⁹.

El estudio SONIC, no solo encuentra mayores concentraciones de fármaco en los pacientes en tratamiento combinado (1,6 vs 3,5, $\mu\text{g/ml}$; $p<0,001$), sino que también hay mayor tasa de remisión libre de corticoides²⁶⁹.

Los datos que existen con el ADA son más escasos. En la EC los estudios CLASSIC I y CLASSIC II no demuestran mayores tasas de remisión en los pacientes con inmunomoduladores^{286,330} y, aunque en el estudio CLASSIC II no hay formación de ATA en pacientes con inmunomoduladores, el estudio no tiene la potencia estadística suficiente. Karmiris y cols. refieren que el uso de inmunomoduladores no se relaciona con los niveles séricos de ADA, el desarrollo de ATA, ni evolución clínica, aunque se distancia el tiempo hasta la intensificación³²⁴.

El tratamiento combinado parece asociarse a niveles valle de IFX más elevados que los que se obtienen en monoterapia (incluso a largo plazo), por lo que parece aconsejable seguir con tratamiento combinado de forma indefinida con el objetivo de optimizar el rendimiento del tratamiento anti-TNF a largo plazo.

En el análisis de nuestra muestra no se han encontrado diferencias en los niveles de fármaco en función del tipo de enfermedad inflamatoria, de la localización, la edad o el sexo de los pacientes.

En algunos trabajos de farmacocinética, el sexo masculino o la edad menor a 40 años pueden ser motivo de un mayor aclaramiento del fármaco y con ello, de unos niveles de fármaco más bajos de lo deseable, y otros de inmunogenicidad como el Baerts

y cols, en el que variables como el sexo, tabaquismo, localización de la enfermedad o uso de mesalazina no parecen influir en la aparición de ATI²⁸⁵.

Uno de los objetivos del estudio era comparar la correlación entre los distintos índices clínicos (CDAI y DAI) y los datos analíticos (PCR y calprotectina fecal) con la actividad de la enfermedad inflamatoria.

Los datos obtenidos en nuestra muestra, indican una buena correlación entre los índices clínicos CDAI para la EC y el DAI para la CU y la actividad inflamatoria. Presentando una buena especificidad y VPP. Y en el caso del CDAI una buena curva ROC.

La correlación de los niveles de PCR y la actividad de la enfermedad no ha sido buena en nuestro grupo de estudio, presentando una sensibilidad, especificidad y VPP bajos. Se puede ver en la curva ROC como dicha correlación no es buena.

Nuestros resultados no son acordes a lo que se conoce por la literatura científica al respecto, ya que en la EC, los valores séricos de PCR han mostrado una estrecha correlación con la actividad de la enfermedad, mientras que en el caso de la CU la utilidad de este marcador es mucho más limitada. Debido a su vida media corta, las cifras de PCR parecen correlacionarse aceptablemente bien con los cambios en el grado de actividad de la EC. Sin embargo, aproximadamente un 10% de los pacientes con EC y criterios clínicos de actividad presentan valores de PCR persistentemente normales¹⁶⁴⁻¹⁷². Una ventaja de la PCR es que sus valores no se ven influidos por el tratamiento con fármacos antiinflamatorios ni inmunomoduladores, por lo que las modificaciones de este marcador observadas durante el tratamiento de la EII serían consecuencia únicamente del efecto de dichos fármacos sobre la inflamación o proceso patógeno subyacente¹⁵⁶⁻¹⁵⁸.

La calprotectina fecal, si ha presentado una buena correlación con la actividad de la enfermedad en el presente estudio. Mostrando unos valores de sensibilidad, especificidad y VPP altos, así como una buena curva ROC.

Estos hallazgos están en consonancia con lo que conocemos por estudios científicos realizados, donde se ha confirmado un paralelismo entre los valores de calprotectina fecal y la actividad de la EII evaluada por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos. Las concentraciones de calprotectina se

correlacionan más estrechamente con los hallazgos histológicos que con los macroscópicos (endoscópicos)²¹¹, lo que sugiere que este marcador biológico es más sensible que la endoscopia para evaluar la actividad de la EII^{195,199-202,211-218}.

En conclusión, el 46'4% de los pacientes de nuestro estudio se podría haber beneficiado de algún modo del conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad, siendo más evidente, este beneficio, en los pacientes con niveles infraterapéuticos de fármaco, y en los pacientes con actividad inflamatoria. Como hemos comentado anteriormente, nuestro estudio solo es una foto fija, por lo que los resultados deben ser tomados con cautela, siendo necesarias varias determinaciones de niveles y de anticuerpos, durante el seguimiento del paciente, antes de tomar una decisión tan importante como la de cambiar o suspender el fármaco biológico. Este hecho, adquiere mayor relevancia si cabe, debido a la escasa oferta terapéutica de la que disponemos. La aparición de nuevos fármacos anti-TNF o fármacos con actuación en otra diana terapéutica podría mejorar esta situación. Debemos entender estos resultados, como un “arma” más, en el complicado manejo de los pacientes de EII, que serviría de ayuda en el manejo diario de los pacientes.

Por tanto, con los datos obtenidos en nuestro estudio podemos apoyar la hipótesis de que el conocimiento de la farmacocinética del fármaco biológico y de la inmunogenicidad a la que haya podido dar lugar, pueden permitir mejorar y anticipar las decisiones en el manejo clínico habitual de estos pacientes, de forma que podríamos teóricamente reducir o prevenir la aparición de posibles reacciones infusionales, optimizar las dosis y posología de la terapia biológica, y mejorar el control clínico de la enfermedad.

Capítulo VI: Conclusiones

- La monitorización de los niveles de fármaco sería útil en la optimización del tratamiento biológico de la enfermedad inflamatoria intestinal. De manera global, en nuestro grupo de estudio, el 46% de los pacientes se habría beneficiado del conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad, sobre todo en los pacientes con actividad inflamatoria, no observándose diferencias por el tipo de enfermedad ni por el fármaco biológico usado.
- Se encontraron niveles infraterapéuticos de fármaco biológico en el 30% de los pacientes, más acusados en los pacientes en tratamiento con infliximab que en los que recibían adalimumab. Es presumible que estos pacientes, que recibían dosis estándares de mantenimiento podrían haberse beneficiado del conocimiento de la farmacocinética y la inmunogenicidad de los fármacos biológicos, recibiendo una intensificación de dosis.
- Los niveles infraterapéuticos de fármaco no se relacionaron de forma significativa con las distintas variables del estudio (edad, sexo, tipo, localización y extensión de la enfermedad, antigüedad del diagnóstico, tratamiento concomitante, o tiempo de inicio de tratamiento biológico).
- Se encontraron anticuerpos en el 14% de los pacientes tratados con infliximab. No se encontraron anticuerpos en los pacientes tratados con adalimumab. Debido al escaso número de pacientes con tratamiento inmunomodulador, no se pudo determinar la influencia de los mismos en los niveles de fármaco biológico, ni en la formación de anticuerpos. Aunque solo uno de ellos presentaba niveles infraterapéuticos, y ninguno de los pacientes con anticuerpos los tomaba.
- Se ha encontrado una buena correlación entre los índices clínicos CDAI y DAI, y la calprotectina fecal con respecto a la actividad de la enfermedad. No ha ocurrido así con la PCR.
- Los resultados de nuestro estudio deben tomarse con cautela por el pequeño tamaño de la muestra y el diseño observacional y retrospectivo. Se necesitarían

estudios prospectivos con muestras seriadas para valorar la utilidad real en la práctica clínica de los estudios farmacocinéticos y de inmunogenicidad del tratamiento biológico. Así pues, debemos entender estos resultados, como preliminares, aunque prometedores en el objetivo de convertir a la determinación de niveles plasmáticos y de anticuerpos contra los fármacos biológicos en una herramienta auxiliar, en el complicado manejo de los pacientes de enfermedad inflamatoria intestinal.

Capítulo VII: Bibliografía

1. Calvo Hernán F, Hinojosa del Val J. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo. Enfermedad de Crohn. Programa de Formación Médica Continuada acreditado. *Medicine*. 2008;10(5):275-83.
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications. *Gut*. 2006;55:749-53.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Amott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5-36.
4. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126:1504-17.
5. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L, et al; and the EC-IBD Study Group. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between North and South? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996;39:690-7.
6. Sicilia B, Gasull MA, Gomollon F. Epidemiología de las enfermedades inflamatorias intestinales. Factores ambientales internos y externos en su patogenia. En: Gasull MA, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3.a ed. Madrid: Aran; 2007. p. 29-50.
7. Rodrigo L, Riestra S, Nino P, Cadahia V, Tojo R, Fuentes D, et al. Estudio poblacional sobre la incidencia de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal en Oviedo. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96 (5):291-6.
8. López Miguel C, Sicilia B, Sierra E, López Zaborras J, Arribas F, Gomollon F. Incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Aragón: resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol*. 1999;22:323-8.

9. Saro Gismera C, Lacort Fernández M, Argüelles Fernández G, Antón Magarzo J, García López R, Navascués CA, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol.* 2000;23(7):322-32.
10. Garrido A, Martínez MJ, Ortega JA, Lobato A, Rodríguez MJ, Guerrero FJ. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal en el área norte de Huelva. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(10):687-91.
11. Sánchez-Fayos p, Martín MJ, Porres JC. Etiología multifactorial y parcelas patogénicas de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(9):633–652
12. Xavier RJ, Podolsky DK. Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007;448:427–34.
13. Bamias G, Nyce MR, De la Rue SA, Caminelli F. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Ann Int Med.* 2005;143:895–904.
14. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4807–12.
15. Elson CO, Sartor RB, Tennyson GS, Riddell RH. Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1995;109:1344–67.
16. Jurjus AR, Khoury NN, Reimund JM. Animals models of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2004;50:81–92.
17. Kuchazik T, Maaser C, Luger A, Kagnoff M, Mayer L, Targan S, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: Implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:1068–83.
18. Sartor RB. Animal models of intestinal inflammation. En: Sartor RB, Sandborn WJ, editors. *Kirsner's inflammatory bowel diseases.* Philadelphia: Elsevier;2004.p.120–37.
19. Sartor RB. Mechanisms of disease: Pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:390–407.
20. Scaldaferri F, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: Progress and current concepts of etiopathogenesis. *J Dig Dis.* 2007;8:171–8.
21. Sartor RB. Microbial influences inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;134:577–94.

22. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Suerio JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180:2359–64.
23. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122:44–54.
24. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Dore J, Pochart P, et al. Review article: Gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:18–23.
25. Sutherland L, Singleton J, Sessions J, Hanaver S, Krawitt E, Rankin G. Double blind placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991;32:1071–5.
26. D'Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F, Rutgeerts P. Early lesions caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1998;114:262–7.
27. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics and prebiotics. *Gastroenterology*. 2004;126:1620–33.
28. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:599–603.
29. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411:603–6.
30. Seksik P, Sokd H, Lepage P, Vázquez N, Manichanh C, Mangin I, et al. Review article: The role of bacteria in onset and perpetuation of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:11–8.
31. Greenstein RJ. Is Crohn's disease caused by a mycobacterium? Comparisons with leprosy, tuberculosis and Johne's disease. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:507–14.
32. Van Kruiningen HJ. Lack of support for a common etiology in Johne's disease of animals and Crohn's disease in humans. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;5:183–91.

33. Sartor RB. Does mycobacterium avium subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease?. *Gut*. 2005;54:896–8.
34. Shanahan F, O'Mahony J. The mycobacteria story in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1537–8.
35. Bernstein CN, Blanchard JR, Rawstorne P, Collins MT. Population-based case-control study of seroprevalence of mycobacterium tuberculosis in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Microbiol*. 2004;3:1129–35.
36. Behs MA, Schurr E. Micobacteria in Crohn's disease: A persistent hypothesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1000–4.
37. Glasser AL, Boudeau J, Barnich N. Adherent invasive Escherichia coli strains from patients with Crohn's disease survive and replicate within macrophages without inducing host cell death. *Infect Immun*. 2001;69:29–37.
38. Derfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser AL, Barnich N. High prevalence of an adherent invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2004;127:412–21.
39. Barnich N, Carvalho FA, Glasser AL. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E.coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn's disease. *J Clin Invest*. 2007;117: 1566–74.
40. Abraham C, Cho JH. Bugging of intestinal mucosa. *N Engl J Med*. 2007;357:708–10.
41. Guarner F. The intestinal flora in inflammatory bowel disease: Normal or abnormal?. *Curr Opin Gastroenterol*. 2005;21:414–8.
42. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell*. 2006;124:837–48.
43. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA. Molecular phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;104:13780–5.
44. Xavier R, Podolsky DK. Comensal flora: Wolf in sheep's clothing. *Gastroenterology*. 2005;128:1122–226.
45. Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37: 1034–41.

46. Duerr RH. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003;37:358–67.
47. Newman B, Siminovitch KA. Recent advances in the genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21:401–7.
48. Cho JH. Advances in the genetic of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2004;6:467–73.
49. Henckerts L, Vermeire S. Genética de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal.* 3.a ed. Madrid:Arán; 2007.p.59–73.
50. Yang H, Mc Elree C, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: Differences between jews and non-jews. *Gut.* 1993;34:517–24.
51. Price WH. A High incidence of cronic inflammatory bowel disease in patients with Turner’s syndrome. *J Med Genet.* 1979;16:263–71.
52. Gahl WA, Brantly M, Kaiser-Kupfer MI. Genetic defects and clinical characteristics od patients with a form of oculocutaneous albinism (Hermansky-Pudlaksyndrome). *NEnglJMed.* 1998;338:1252–67.
53. Fielding JF. The relative risk of inflammatory bowel disease among parents and siblings of Crohn’s disease patients. *J Clin Gastroenterol.* 1986;8:655–66.
54. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Soensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1991;324:84–8.
55. Satsangi J, Rosenberg W, Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn’s disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1994;6:413–6.
56. Orholm M, Brinder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of an nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:1075–81.
57. Thompson NP, Driscoll R, Poudier RE, Wakefield AJ. Genetic versus environment in inflammatory bowel disease. Result of a British twinstudy. *Brit Med J.* 1996;312:95–6.

58. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel J. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD and intestinal permeability: A study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:8–15.
59. Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in familial Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 1998;93: 1306–10.
60. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British population. *Lancet.* 2001;357:1925–8.
61. Cavanaugh J. IBD International Genetics Consortium: International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of enlarged pooled data set: Crohn's disease and chromosome. *Am J Human Genet.* 2001;68:1165–71.
62. Croucher PJ, Mascheretti S, Hampe J, Huse K, Frenzel H, Stoll M, et al. Haplotype structure and association to Crohn's disease of CARD15 mutation in two ethnically divergent population. *Eur J Human Genet.* 2003;11:6–16.
63. Girardin SE, Boneca I G, Viala J, Chamaillard M, Labigne A, Thomas G, et al. NOD2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J Biol Chem.* 2003;278:8869–72.
64. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, Gutiérrez O, Pons F, Crespo J, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem.* 2003;278:5509–12.
65. Lesage S, Zoval H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almers, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype/phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* 2002;70:845–57.
66. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, Amos CI, Huang Q, Gu X, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet.* 2004;36:471-5.
67. Henckaerts L, Figueroa C, Vermeire S, Sans M. The role of genetics in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets.* 2008;9:361–8.
68. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex diseases. *Curr Opin Genet Dev.* 2008;18:257–63.

69. Achkar JP, Duerr R. The expanding universe of inflammatory bowel disease genetics. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008;24: 429–34.
70. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:955–62.
71. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet.* 2007;39:596–604.
72. Anderson CA, Massey DC, Barrett JC, Prescott NJ, Tremelling M, Fisher SA, et al. Investigation on Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship. *Gastroenterology.* 2009;136:523–9.
73. Silverberg MS, Cho JH, Rioux JD, Mc Govern DPB, Wu J, Annese V, et al. Ulcerative colitis-risk loci on chromosome 1p36 and 12q15 found by genome-wide association study. *Nat Genet.* 2009;41:216–20.
74. Andus T, Gross V. Aetiology and pathophysiology of inflammatory bowel disease. Environmental factors. *Hepatogastroenterology.* 2000;47:29–43.
75. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: The role of environmental factors. *Autoimmun Rev.* 2004;3: 394–400.
76. Gilat T, Hacoheh D, Lilos P. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:1009–23.
77. Wakefield AJ, Pittilo RM, Sim R, Cosby SL, Stephenson JR, Dhillon AP. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. *J Med Virol.* 1993;39:345–53.
78. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP. Crohn's disease: Pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterology.* 1995;108:911–9.
79. Ekbom A, Daszaki P, Kraaz W, Wakefield Aj. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. *Lancet.* 1996;348: 515–7.
80. Feeney M, Clegg A, Winwood P, Snook J, The East Dorset Gastroenterology group. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1997;350:764–72.
81. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2006;130:1588–94.

82. Mizoguchi A, Mizoguchi E, Chiba C, Bhan AK. Role of appendix in development of inflammatory bowel disease in TCR-alpha mutant nuice. *J Exp Med.* 1996;184:707–15.
83. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendicectomy and the development of ulcerative colitis: Results of a meta-analysis of published case-control studies. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:171–6.
84. Andersson RE, Olaison G, Tysk C. Appendicectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2001;344: 808–16.
85. Vessey M, Jewell D, Smith A. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking and use of oral contraceptives: Findings in a large cohort study of women of child-bearing age. *Br Med J.* 1986;292:1101–15.
86. Miad SS, Minorks, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:1462–71.
87. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 1989;34:1841–52.
88. Boyke EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol.* 1994;140:268–78.
89. Godet PG, May R, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995;37:668–73.
90. Alic M. Epidemiology supports oral contraceptives as a risk factor in Crohn's disease. *Gut.* 2000;46:140–2.
91. Thorton JR, Emmett PM, Heaton KW. Diet and Crohn's disease: Characteristics of the preillness habit. *Brit Med J.* 1979;2:762–70.
92. Jarnerot G, Jarnmark I, Nilsson K. Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative colitis or irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18: 999–1008.
93. Shoda R, Matsueda K, Yamato S, Umeda N. Epidemiologic analysis of Crohn's disease in Japan: Increased dietary intake of n-6 polynsaturated fatty acid and animal protein relates to the increased of Crohn's disease in Japan. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:741–53.

94. Reif S, Klein F, Lubin F, Farbstein M, Hallak A, Gilat T. Preillness dietary risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997;40:754–60.
95. Sakamoto N, Kono S, Wakai K, Fukuda Y, Satoni M, Shimoyoma T. Dietary risk factors for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:154–63.
96. Kaufmann HJ, Tambin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory bowel disease. *Ann Intern Med*. 1987;107:513–6.
97. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease: A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1949–60.
98. Lashner BA, Loftus EV. True or false?: The hygiene hypothesis for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1003–4.
99. Fantani MC, Fina D, Pallone F. Inmunología de las enfermedades inflamatorias intestinales. En: Gassull MA, Gomollon F, Hinojosa J, Obrador A, editors. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3.a ed. Madrid:Arán;2007.p.81–102.
100. Bjarnason I. Intestinal permeability. *Gut*. 1994;35:18–22.
101. Hollander D, Vadhelm CM, Brettholz H. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med*. 1986;105:883–5.
102. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. 2007;56:61–72
103. Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: A possible link to Crohn's ileitis. *Gut*. 2003;52:1591–7.
104. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schaffeler E, Schlee M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alfa-defensins expression. *Gut*. 2004;53:1658–64.
105. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC. CARD15/NOD2 functions as an anti-bacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. 2003;124:993–1000.
106. Korzenic JR, Dieckgraefe BK. Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1121–9.

107. Fellermann K, Wehkamp J, Herrlinger KR, Stange EF. Crohn's disease. A defensin deficiency syndrome?. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:627–34.
108. Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR. Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1996;110:1303–95.
109. Pullan RD, Thomas GA, Rhodes M, Newcomb RG, Williams GT, Allen A, et al. Thickness of adherent mucus gel on colonic mucosa in humans and its relevance to colitis. *Gut.* 1994;35: 353–9.
110. Madsen KL, Malfair D, Gray D, Doyle JS, Jewell LD, Fedorak RN. Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability defect in response to enteric microflora. *Bowel Dis.* 1999;5:262–70.
111. Panwala CM, Jones JC, Viney JL. A novel model of inflammatory bowel disease: Mice deficient for the multiple drug resistance gene *mdr-1* spontaneously develop colitis. *J Immunol.* 1998;161:5733–44.
112. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, inflammation and allergy in the gut. *Science.* 2005;307:1920–5.
113. Ardizzone S, Bianchi G. Inflammatory bowel disease: New insights into pathogenesis and treatment. *J Intern Med.* 2002;252:475–96.
114. Eckerman L, Karin M. NOD2 and Crohn's disease: Loss or gain of function?. *Immunity.* 2005;22:661–7.
115. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of Toll-like receptor 3 (TLR-3) and TLR-4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immunol.* 2000;68:7010–7.
116. Toroc HP, Glas J, Tonenchi L, Bruenler G. Crohn's disease is associated with a Toll-like receptor-9 polymorphism. *Gastroenterology.* 2004;127:365–6.
117. Pizarro TT, Michie MH, Bentz M, Woraratanadharm J, Smith MF, Foley E, et al. IL-18, a novel immunoregulatory cytokine, is up regulated in Crohn's disease. *J Immunol.* 1999;162:6829–35.
118. Ina K, Itoh J, Fukushima K, Kusugami K, Yamaguchi T, Kyokane K, et al. Resistance of Crohn's disease T-cells to multiple apoptotic signals is associated with Bcl-2/Bax mucosal imbalance. *J Immunol.* 1999;163:1081–90.

119. Monteleone G, Biancone L, Marasco R, Morrone G, Marasco O, Lizza F, et al. Interleukin 12 is expressed and actively released by Crohn's disease intestinal lamina propria mononuclear cells. *Gastroenterology*. 1997;112:1169–78.
120. Heller F, Florian P, Bojarski C. Interleukin 13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis and cell restitution. *Gastroenterology*. 2005;129:550–64.
121. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease. New insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci*. 1999;44:1–13.
122. Das KM, Sakamaki S, Vecchi M, Diamond B. The production and characterization of monoclonal antibodies to a human colonic antigen associated with ulcerative colitis. *J Immunol*. 1988;139:77–84.
123. Das KM, Dasgupta A, Mandal A, Geng X. Autoimmunity to cytoskeletal protein tropomyosin. A clue to the pathogenic mechanisms for ulcerative colitis. *J Immunol*. 1993;150: 2487–93.
124. Seibold F, Brandaweins, Simpson S, Terhorst C. Elson CO: pANCA represents across-reactivity to enteric bacterial antigens. *J Clin Immunol*. 1998;18:153–60.
125. Saxon A, Shanahan E, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allerg Clin Immunol*. 1990;86:202–10.
126. Wallace JL, Beck PL. Inflammatory mediators in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 1996;12:334–45.
127. Fiocchi C. Una visión integrada de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3.a ed. Madrid: Arán; 2007.p.117–28.
128. Strober W, Fuss IJ, Blumberg RS. The immunobiology of mucosal models of inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2002;20: 495–549.
129. Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *Trans I Res*. 2006;149:173–86.
130. Sawczenko A, Sandhu BK. Presentig features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88:995-1000.

- 131.Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126:1518-32.
- 132.Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted Country, Minnesota. *Gastroenterology*. 2002;122:875-80.
- 133.Legnani P, Kornbluth A. Clinical features, course and laboratory finding in ulcerative colitis. In: Lichtenstein GR, editor. *The clinical's guide to inflammatory bowel disease*. 1ª ed. Nueva York: Slack Incorporated; 2003. p. 27-40.
- 134.Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4819-31.
- 135.Domínguez M. Orientación diagnóstica y terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. *FMC. Form Med Contin Aten Prim*. 2006;13:334-43.
- 136.Legnani PE, Kornbluth A. Difficult differential diagnoses in IBD: ileitis and indeterminate colitis. *Semin Gastrointest Dis*. 2001;12:211-22.
- 137.Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24 Suppl 170:2-6.
- 138.Abreu M, Vasiliauskas EA, Kam LY, Dubinsky MC. Use of serologic tests in Crohn's disease. *Clin Perspect Gastroenterol*. 2001;4:155-64.
- 139.Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of a great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol*. 1991;86:187-90.
- 140.Bernstein CN. On making diagnosis of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1247-52.
- 141.Mantzaris GJ, Hatzis A, Archavlis E, Petraki K, Lazou A, Ladas S, et al. The role of colonoscopy in the differential diagnosis of acute, severe, hemorrhagic colitis. *Endoscopy*. 1995;27:645-53.
- 142.Rodríguez Téllez M, Caunedo A, Carmona I. Diagnostic utility of capsule endoscopy in non-confirmed Crohn's disease. *Endoscopy*. 2002;34 Suppl II:A70.
- 143.Mitros FA. The biopsy in evaluating patients with inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 1980;64:1037-57.

144. Heppell J, Frakouh E, Dube S, Peloquin A, Morgan S, Bernard D. Toxic megacolon: an analysis of 70 cases. *Dis Colon Rectum*. 1986;29:789.
145. Sheth SG, Lamont JT. Toxic megacolon. *Lancet*. 1998;351:509-13.
146. Gabrielson N, Granqvist S, Sundelin P, Thorgeirson T. Extent of inflammatory lesions in ulcerative colitis assessed by radiology, colonoscopy and endoscopic biopsies. *Gastrointest Radiol*. 1979;4:394-400.
147. Lebrun GP. Pitfalls in the radiological diagnosis of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol*. 1990;4:317-23.
148. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28:391-421.
149. Bernstein CN, Boult IF, Greenberg HM, Van der Putten W, Duffy G, Grahame GR. A prospective randomised comparison between small bowel enteroclysis and small bowel follow-through in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1997;113:390-8.
150. Rubesin SE, Scotinotis I, Birnbaum BA, Ginsberg GG. Radiologic and endoscopic diagnosis of Crohn's disease. *Surg Clin North Am*. 2001;81:39-70.
151. Wold PB, Fletcher JG, Johnson CD, Sandborn WJ. Assessment of small bowel Crohn's disease: non invasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy. *Radiology*. 2003;229:275-81.
152. Rieber A, Wruk D, Potthast S, Reinshagem M, Brambs HJ. Diagnostic imaging in Crohn's disease: comparison of magnetic resonance imaging and conventional imaging methods. *Int J Colorectal Dis*. 2000;15:176-81.
153. Tarjan Z, Toth G, Gyorke T, Mester A, Karlinger K, Mako EK, et al. Ultrasound in Crohn's disease of the small bowel. *Eur J Radiol*. 2000;35:176-82.
154. Sciarreta G, Furno A, Mazzoni M, Basile C, Malaguti P. ⁹⁹Tc-HMPAO granulocyte scintigraphy in Crohn's disease: diagnostic and clinical relevance. *Gut*. 1993;34:1364-73.
155. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805-12.
156. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10:661-5.

157. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005;2:580-6.
158. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006;55:426-31.
159. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med.* 2004;350:1450-2.
160. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 1995;73:354-5.
161. Shine B, Berghouse L, Jones JE, Landon J. C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel disorders. *Clin Chim Acta.* 1985;148:105-9.
162. Poullis AP, Zar S, Sundaram KK, Moodie SJ, Risley P, Theodossi A, et al. A new, highly sensitive assay for C-reactive protein can aid the differentiation of inflammatory bowel disorders from constipation- and diarrhoea-predominant functional bowel disorders. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:409-12.
163. Chambers RE, Stross P, Barry RE, Whicher JT. Serum amyloid A protein compared with C-reactive protein, alpha 1-antichymotrypsin and alpha 1-acid glycoprotein as a monitor of inflammatory bowel disease. *Eur J Clin Invest.* 1987;17:460-7.
164. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology.* 1976;70:439-44.
165. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest.* 1982;12:351-9.
166. Vucelic B, Krznaric Z, Sentic M, Milicic D, Korac B, Cvoriscec D, et al. Value of C-reactive protein in the evaluation of activity in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Lijec Vjesn.* 1990;112:281-4.
167. Tromm A, Tromm CD, Huppe D, Schwegler U, Krieg M, May B. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:774-8.

- 168.López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 1993;83:5-9.
- 169.Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:359-67.
- 170.Moran A, Jones A, Asquith P. Laboratory markers of colonoscopic activity in ulcerative colitis and Crohn's colitis. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:356-60.
- 171.Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:707-12.
- 172.Florin TH, Paterson EW, Fowler EV, Radford-Smith GL. Clinically active Crohn's disease in the presence of a low C-reactive protein. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:306-11.
- 173.Boirivant M, Leoni M, Tariciotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol.* 1988;10:401-5.
- 174.Dichi I, Burini RC. Inflammatory bowel disease activity index: clinical and laboratory indicators. *Arq Gastroenterol.* 1995;32:121-30.
- 175.Lemann 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;128:1812-8.
- 176.Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P, et al. A positive response to infliximab in Crohn's disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:818-24.
- 177.Beaven SW, Abreu MT. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20:318-27.
- 178.Sandborn WJ, Feagan BG, Radford-Smith G, Kovacs A, Enns R, Innes A, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for

- moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2004;53:1485-93.
- 179.Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005;129:807-18.
- 180.Thomas RD, Westengard JC, Hay KL, Bull BS. Calibration and validation for erythrocyte sedimentation tests. Role of the International Committee on Standardization in Hematology reference procedure. *Arch Pathol Lab Med*. 1993;117:719-23.
- 181.Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340:448-54.,15. Zlonis M. The mystique of the erythrocyte sedimentation rate. A reappraisal of one of the oldest laboratory tests still in use. *Clin Lab Med*. 1993;13:787-800.
- 182.Sachar DB, Smith H, Chan S, Cohen LB, Lichtiger S, Messer J. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 1986;8:647-50.
- 183.Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12:643-6.
- 184.Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1992;87:971-6.
- 185.Andre C, Descos L, Landais P, Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index. *Gut*. 1981;22:571-4.
- 186.Andre C, Descos L, Andre F, Vignal J, Landais P, Fermanian J. Biological measurements of Crohn's disease activity: a reassessment. *Hepatogastroenterology*. 1985;32:135-7.
- 187.Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2000;119:15-22.
- 188.D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A, Mestriner C, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:2956-60.

189. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:13-20.
190. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut*. 2005;54:364-8.
191. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1986;91:1490-4.
192. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:675-81.
193. Lundberg JO, Hellstrom PM, Fagerhol MK, Weitzberg E, Roseth AG. Technology insight: calprotectin, lactoferrin and nitric oxide as novel markers of inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2005;2:96-102.
194. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:50-4.
195. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:506-13.
196. Tibble JA, Bjarnason I. Non-invasive investigation of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2001;7:460-5.
197. Gaya DR, Lyon TD, Duncan A, Neilly JB, Han S, Howell J, et al. Faecal calprotectin in the assessment of Crohn's disease activity. *Qjm*. 2005;98:435-41.
198. Van der Sluys Veer A, Biemond I, Verspaget HW, Lamers CB. Faecal parameters in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1999;230 Suppl:106-10.
199. Tibble JA, Bjarnason I. Faecal calprotectin as an index of intestinal inflammation. *Drugs Today (Barc)*. 2001;37:85-96.

200. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol.* 1992;27:793-8.
201. Costa F, Mumolo MG, Bellini M, Romano MR, Ceccarelli L, Arpe P, et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. *Dig Liver Dis.* 2003;35:642-7.
202. Berni Canani R, Rapacciuolo L, Romano MT, Tanturri de Horatio L, Terrin G, Manguso F, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practice. *Dig Liver Dis.* 2004;36:467-70.
203. Meling TR, Aabakken L, Roseth A, Osnes M. Faecal calprotectin shedding after short-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:339-44.
204. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Scott D, Fagerhol MK, Roseth A, et al. High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test. *Gut.* 1999;45:362-6.
205. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, et al. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem.* 2003;49:861-7.
206. Poullis A, Foster R, Mendall MA, Shreeve D, Wiener K. Proton pump inhibitors are associated with elevation of faecal calprotectin and may affect specificity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:573-4 [author reply 574]
207. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:841-5.
208. Tibble J, Sigthorsson G, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. Faecal calprotectin and faecal occult blood tests in the diagnosis of colorectal carcinoma and adenoma. *Gut.* 2001;49:402-8.
209. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002;14:823-5.
210. Fagerberg UL, Loof L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastrointestinal symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:450-5.

211. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Gray ES, Olson S, Golden BE. Fecal calprotectin: validation as a noninvasive measure of bowel inflammation in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:14-22.
212. Silberer H, Kuppers B, Mickisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, et al. Fecal leukocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Clin Lab.* 2005;51:117-26.
213. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion.* 1997;58:176-80.
214. Bunn SK, Bisset WM, Main MJ, Golden BE. Fecal calprotectin as a measure of disease activity in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;32:171-7.
215. Gaya DR, Mackenzie JF. Faecal calprotectin: a bright future for assessing disease activity in Crohn's disease. *Qjm.* 2002;95:557-8.
216. Roseth AG, Aadland E, Grzyb K. Normalization of faecal calprotectin: a predictor of mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:1017-20.
217. Hanai H, Takeuchi K, Iida T, Kashiwagi N, Saniabadi AR, Matsushita I, et al. Relationship between fecal calprotectin, intestinal inflammation, and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1438-43.
218. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11:1085-91.
219. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(3):117-29
220. Fine KD, Ogunji F, George J, Niehaus MD, Guerrant RL. Utility of a rapid fecal latex agglutination test detecting the neutrophil protein, lactoferrin, for diagnosing inflammatory causes of chronic diarrhea. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:1300-5.

- 221.Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1309-14.
- 222.Parsi MA, Shen B, Achkar JP, Remzi FF, Goldblum JR, Boone J, et al. Fecal lactoferrin for diagnosis of symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology.* 2004;126:1280-6.
- 223.Buderus S, Boone J, Lyerly D, Lentze MJ. Fecal lactoferrin: a new parameter to monitor infliximab therapy. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1036-9.
- 224.Brignola C, Belloli C, De Simone G, Campieri M, Barbara L. Assessment and monitoring in known Crohn's Disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:78-4
- 225.Best W.R., Beckett J.M. Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976; 70:439-444
- 226.Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's disease activity. *Lancet.* 1980;1:514-5.
- 227.Van Hees PA, Van Elteren PH, Van Lier HJ, Van Tongeren JH. An index of inflammatory activity in patients with Crohn's disease. *Gut.* 1980;21:279-86.
- 228.Irving EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J. Clin Gastroenterol.* 1995;20:27-32.
- 229.Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1398-405.
- 230.Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicenter study. *Gut.* 1989;30:983-9.,
- 231.Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:505-12.
- 232.Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Goenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* 1984;25:666-72
- 233.Rutgeerts P, Geboes K, Inflammatory bowel disease. Crohn's disease and preaphtoid lesions. *Lancet.* 1993;341:1443-4

234. Olaison G, Smedh K, Sjødhal R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. 1992;33:331-5
235. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ*. 1955;2:1041-8
236. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:763-86.
237. Turner D, Seow CH, Geenberg G, Griffiths AM, Silverberg M, Steinhart AH. A systematic prospective comparison of noninvasive disease activity indexes in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:101-88.
238. Seo M, Okada M, Yao T, Okabe N, Maeda K, Oh K. Evaluation of disease activity in patients with moderately active ulcerative colitis: comparisons between a new activity index and Truelove and Witts' classification. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:1759-63
239. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2124-9
240. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.
241. 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;330:1841-5.
242. Walmsley RS, Ayres RCS, Pounder RE, Allan RN. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. 1998;43:29-32.
243. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133:423-32.
244. Floren CH, Benoni C, Willen R. Histologic and colonoscopic assesment of disease extension in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:459-62

- 245.Powell-Tuck J, Bown RL, Lennard-Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple daily doses for active proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978;13:833-7.
- 246.Sutherland LR, Martin F, Greer S,Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894-8.
- 247.Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, Powers BJ, Sessions JT, Pruitt RE, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderate active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med.* 1991;115:350-5.
- 248.Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.
- 249.De Lange T, Larsen S, Aabakken L. Inter-observer agreement in the assessment of endoscopic findings in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2004;18;4:9.
- 250.Osada T, Ohkusa T, Yokoyama T, et al. Comparison of several activity indices for the evaluation of endoscopic activity in UC: inter- and intraobserver consistency. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:192-7.
- 251.Jun S, Hua RZ, Lu TJ, Xiang C, Dong XS. Are endoscopic grading and scoring systems in inflammatory bowel disease the same? *Saudi Med J* 2008;29:1432-7.
- 252.Higgins PD, Schwartz M, Mapili J, Zimmermann EM. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis? *Am J Gastroenterol* 2005;100:355-61.
- 253.Marín I, Menchén L. Tratamiento farmacológico. En: Hinojosa J, Nos P, coordinadores. *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual práctico 6ª edición.* Madrid: Ergon;2014. p.47-74
- 254.Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36: e1-e47
- 255.American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2006; 130: 940-87.

256. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2010; 4: 28-62.
257. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2012; 6: 991-1030.
258. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Exp Med*. 2005; 201: 1205-15.
259. Bär S, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 1699-706.
260. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4⁺ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1133-45
261. Domenech E, Cabré E. Tratamiento médico: medidas generales y nutricionales. En: Hinojosa J, Nos P, coordinadores. *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual práctico 6ª edición*. Madrid: Ergon; 2014. p.39-45.
262. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2014; 146: 835-48.
263. Gassull MA, Cabré E. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, eds. *Enfermedad inflamatoria intestinal*, 3ª ed. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2007. p. 497-507.
264. Lochs H, Dejong CHC, Hammarqvist F, Hébuterne X, León-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: *Gastroenterology*. *Clin Nutr*. 2006; 25: 260-74.
265. Cabré E. Vitamin and trace-element deficiencies in inflammatory bowel diseases. Monitoring and management. En: Cabré E, Domènech E, eds. *Proceedings of the XVII "Miquel Angel Gassull" Course on Inflammatory Bowel Diseases (CD edition)*. Barcelona: Bocemium S.L.; 2010. p. 103-12.

- 266.Ordás I, Ricart E. Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn en relación con el patrón clínico y con la gravedad del brote. En: Hinojosa J, Nos P, coordinadores. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual práctico 6ª edición. Madrid: Ergon;2014. p.89-98.
- 267.D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD 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*. 2010.
- 268.Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD000296.
- 269.Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1383-95.
- 270.Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: a meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2: 379-88.
- 271.D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371: 660-7.
- 272.Panes J, López-Sanromán A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013; 145: 766-74e1.
- 273.Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013; 145: 758-65.e2; quiz e14-5
- 274.Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1627-32.
- 275.Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012; 142: 63-70.
- 276.García S, Gomollón F, Sicilia B. Tratamiento médico de la colitis ulcerosa en relación con el patrón clínico y con la gravedad del brote. En: Hinojosa J, Nos P,

- coordinadores. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual práctico 6ª edición. Madrid: Ergon;2014. p.75-87.
- 277.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; 20: 1368-74.
- 278.Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab+azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *Gastroenterology*. 2014; 146: 392-400
- 279.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. PURSUIT-SC Study Group. *Gastroenterology*. 2014; 146: 85-95.
- 280.Navarro F, Carceller S, Solana A. Indicaciones del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. En: Hinojosa J, Nos P, coordinadores. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Manual práctico 6ª edición. Madrid: Ergon;2014. p.137-157.
- 281.Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 760–7.
- 282.Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, *et al*. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut* 2009; 58: 492–500
- 283.Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, *et al*. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 829–38.
- 284.Cassinotti A, Travis S. Incidence and clinical significance of immunogenicity to infliximab in Crohn's disease: a critical systematic review. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1264–75.
- 285.Baert F, Noman M, Vermeire S *et al*. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348(7):601–8

- 286.Sandborn WJW, Hanauer SBS, Rutgeerts PP, Fedorak RNR, Lukas MM, MacIntosh DGD et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. *Gut*. 2007;56(9):1232-9.
- 287.Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts P. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007;56(9):1226-31.
- 288.Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel J-F et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9317):1541-9.
- 289.Farrell RJ, Alsahli M, Jeen Y-T, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: A randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;124(4):8.
- 290.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;103:944 e8.
- 291.Wolbink GJ, Vis M, Lems W, et al. Development of antiInfliximab antibodies and relationship to clinical response in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:711 e15.
- 292.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 intact infliximab molecule is more clinically useful. *Gut*. 2011;60(1):41-8.
- 293.Maser EA, Villela R, Silverberg MS, et al. Association of trough serum infliximab to clinical outcome after scheduled maintenance treatment for Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1248-54.
- 294.Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab therapy in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010;59(1):49-54.
- 295.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;46(3):310-8.

296. Marín MD. Utilidad práctica en 2013 de la determinación de niveles del fármaco y de anticuerpos antibiológicos para el manejo de pacientes con EII. Enfermedad inflamatoria al día. [serie en internet] 2013 jun [acceso octubre 2015];12(3):11p.
297. Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Van Assche G, Robinson AM. Therapeutic drug monitoring of biologics for inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2012;18(2):349-58.
298. Afif W, Loftus EV, 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;105(5):1133-9.
299. Ordás I, Mould DR, Feagan BG, Sandborn WJ. Anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: pharmacokinetics-based dosing paradigms. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):635-46
300. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimizing biological therapy. *Frontline Gastroenterology*. 2013;4:41-43
301. Steenholdt CC, Al-Khalaf MM, Brynskov JJ, Bendtzen KK, Thomsen OØ, Ainsworth MAM. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2209-17.
302. Vande Casteele N, Compennolle G, Ballet V, Van Assche G, Gils A, Vermeire S et al. Results on the optimisation phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) Trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S211-2.
303. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, Munck LK, Fallingborg J, Christensen LA et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63(6):919-27.
304. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, Feagan BG. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:654-666.
305. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007;132: 52-65

- 306.Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004; 2: 912-20.
- 307.Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
- 308.Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes D, d'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011;60:780-7.
- 309.Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Therap Adv Gastroenterol.* 2013;6(4):269-93.
- 310.Keizer RJ, Huitema ADR, Schellens JHM, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(8):493-507.
- 311.Ordás I, Feagan BG, Sandborn WJ. Therapeutic drug monitoring of tumor necrosis factor antagonists in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(10):1079-87.
- 312.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 α for Crohn's disease. *N Engl J Med. Mass Medical Soc.* 1997;337(15):1029-36.
- 313.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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2004;2(7):542-53.
- 314.Miele E, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Human antichimeric antibody in children and young adults with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(5):502-8.
- 315.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;134(7):1861-8.
- 316.Radstake TRDJ, Svenson M, Eijsbouts AM, van den Hoogen FHJ, Enevold C, van Riel PLCM et al. Formation of antibodies against infliximab and adalimumab strongly correlates with functional drug levels and clinical responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1739-45.
- 317.Baert F, Glorieus E, Reenaers C, D'Haens G, Peeters H, Franchimont D et al. Adalimumab dose escalation and dose de-escalation success rate and predictors in a large national cohort of Crohn's patients. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2013;7(2):154-60.
- 318.Pariante B, de Chambrun GP, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1199-206.
- 319.Castele NV, Gils A, Singh S, Ohrmund L, Hauenstein S, Rutgeerts P et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):962-71.
- 320.Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012;108(1):40-7.
- 321.Bodini G, Savarino V, Fazio V, Assandri L, Pietro Dulbecco, Gemignani L et al. Relationship between drug serum concentration and clinical activity in patients with Crohn disease who achieved remission with adalimumab - a prospective study. *Gastroenterology*. 2012;142(5):S388.
- 322.Bodini G, Savarino V, Pietro Dulbecco, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F et al. Correlation between adalimumab trough serum concentration, anti-adalimumab antibodies and TNF- α levels with clinical outcome in patients affected by Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S780.
- 323.Bartelds GM, Krieckaert CL, Nurmohamed MT, van Schouwenburg PA, Lems WF, Twisk JW et al. Development of antidrug antibodies against adalimumab and association with disease activity and treatment failure during long-term follow-up. *JAMA. Am Med Assoc*. 2011;305(14):1460-8.

324. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magdelaine Beuzelin C, Ferrante M et al. Influence of trough serum levels and immunogenicity on long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-40.
325. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1122-6.
326. Emi Aikawa N, de Carvalho JF, Artur Almeida Silva C, Bonfá E. Immunogenicity of Anti-TNF-alpha agents in autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2010;38(2-3):82-9.
327. Haraoui B, Cameron L, Ouellet M, White B. Anti-infliximab antibodies in patients with rheumatoid arthritis who require higher doses of infliximab to achieve or maintain a clinical response. *J Rheumatol*. 2006;33(1):31-6.
328. Bendtzen K, Ainsworth M, Steenholdt C, Thomsen OØ, Brynskov J. Individual medicine in inflammatory bowel disease: monitoring bioavailability, pharmacokinetics and immunogenicity of anti-tumour necrosis factor-alpha antibodies. *Scand J Gastroenterol*. 2008;44(7):774-81.
329. 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;59(10):1363-8.
330. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006;130(2):323-33.

Anexos

Anexo 1

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MUESTRAS BIOLÓGICAS (Hospital Costa del Sol)

¿Accede a que el Investigador Principal del proyecto pueda contactar con usted en un futuro en el caso de que se estime oportuno?

Apellidos:

Nombre:

Código: BIOLÓGICOS-.

Fecha:

DONACIÓN VOLUNTARIA DE SUERO PARA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Finalidad

Nos dirigimos a usted para informarle sobre la creación de un banco de sueros en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal bajo tratamiento con fármacos biológicos, para el que solicitamos su colaboración. Esta seroteca está bajo la supervisión del Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro Centro.

1.- ANTECEDENTES

Los pacientes en tratamiento con fármacos biológicos para el control de su enfermedad inflamatoria intestinal pueden experimentar reacciones adversas por dichos fármacos o pérdida de eficacia debido a la formación de anticuerpos dirigidos contra los mismos, lo cual puede ocasionar las referidas reacciones adversas infusionales así como la pérdida de eficacia del fármaco a lo largo del tiempo. La determinación de niveles plasmáticos del fármaco y de la posible existencia de anticuerpos tiene el objetivo de poder valorar en que situación se encuentra el paciente bajo tratamiento con fármacos biológicos en el que detectamos posibles efectos adversos o que comienza a experimentar pérdida de eficacia del referido fármaco. Es por ello que resulta interesante y conveniente determinar los niveles del fármaco en sangre antes de la siguiente dosis (unos niveles muy bajos o inexistentes indicarían que quizás haya que modificar la dosis o cambiar a otro fármaco para ganar eficacia en el control de la enfermedad) y de anticuerpos frente al fármaco (que podrían indicar una tendencia en ese paciente concreto al desarrollo de reacciones adversas y/o pérdida de eficacia del medicamento). Con esta finalidad se le solicita la participación en la seroteca (banco de sueros) para de esa forma poder contribuir a la optimización del tratamiento que viene recibiendo.

2.- CONSENTIMIENTO

Mediante este escrito el paciente proporciona de forma voluntaria e informada su consentimiento a que una muestra de sangre sea almacenada y en su momento pueda ser objeto de análisis con la finalidad arriba señalada o la de cualquier otro proyecto de investigación que busque el beneficio último de los pacientes con esta patología.

3.- CESIÓN Y USO DE SU MATERIAL BIOLÓGICO O DERIVADO

La creación de esta colección supone que su de sangre será almacenada en las instalaciones del Nodo del Biobanco, a la espera de la realización de proyectos de investigación relacionados o no con

la patología en estudio. Cualquier proyecto de investigación que requiera su muestra deberá ser previamente autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica y el Comité Científico del Biobanco, que se encargan de supervisar la ética, la seguridad y la actividad científica de los estudios. La muestra será conservada durante todo el tiempo que dure su vida útil.

4.- INFORMACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Los estudios genéticos que se pudieran realizar en cualquiera de los proyectos de investigación que hagan uso de su muestra no se hacen para diagnosticar una determinada enfermedad en una persona concreta. Es decir, el objetivo es fundamentalmente epidemiológico y carecen de una utilidad clínica inmediata. De hecho, puede pasar bastante tiempo desde que se realice la extracción para su incorporación a la colección hasta que se realice algún estudio bioquímico o genético. Es decir, los tiempos de la investigación sobre su material biológico o derivado van a depender de las preguntas científicas que se vayan produciendo y no se corresponden con los tiempos de la atención clínica, generalmente más cortos.

Usted no será informado de los proyectos de investigación en los que se utilicen sus muestras, ni los investigadores informarán de los resultados de las pruebas genéticas a usted o a su médico, a menos que los resultados de las pruebas con su material biológico o derivado pudieran ayudarle a usted o a su médico a hacer algo para su salud o la salud de su familia.

Si por alguna razón usted quisiera conocer los resultados de las investigaciones que se hayan producido como consecuencia del uso de su muestra en los sucesivos proyectos de investigación, podrá ponerse en contacto con el responsable del Nodo del Biobanco, que le informará debidamente.

5.- CESIÓN VOLUNTARIA

Su colaboración en esta colección es voluntaria y la alternativa es no participar. Si usted elige no participar, esta decisión no afectará su asistencia médica.

Asimismo, usted puede retirar su muestra del Nodo del Biobanco en cualquier momento, sin dar explicaciones. En este caso, ningún nuevo dato será añadido a la base de datos, y se procederá a la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Para retirar su muestra del Nodo del Biobanco deberá contactar con el Coordinador del mismo.

6.- COSTE, RIESGOS, Y PROTECCIÓN FRENTE A DAÑOS

La extracción de la muestra no supondrá ningún coste económico para usted. Nunca se le realizará una extracción exclusivamente para la obtención de muestras para investigación.

7.- PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Su privacidad está protegida por las leyes nacionales (LO15/1999, LGC5/2002 y por la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica) y europeas (95/46/CE). Dado que durante la realización de los proyectos de investigación se generará información genética sensible, estas leyes quieren ayudar a los investigadores a evitar accesos involuntarios a esta información que podrían exponer a los pacientes, y a sus familias, a efectos adversos económicos, legales, psicológicos, y/o sociales.

De acuerdo a la LO15/1999, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de los datos. Asimismo, puede solicitar la destrucción de las muestras.

Para proteger su privacidad, su muestra tendrá solamente un código alfanumérico para que no puedan identificarla por su nombre. Su muestra de material genético o derivado será identificada por un número de código que será diferente del número de código usado en los diferentes estudios. Solamente el responsable del Nodo del Biobanco podrá conectarlos el uno al otro. En ningún momento su nombre, dirección, o cualquier otra información que le identifique será dada para los propósitos de la investigación.

El acceso a su información personal quedará restringido al Coordinador del Nodo del Biobanco, las autoridades sanitarias y al Comité Ético de Investigación Clínica, cuando lo precisen para comprobar los

datos y procedimientos de los estudios, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

8.- DECLARACIÓN DEL PACIENTE

He sido informado de los riesgos o inconvenientes y de las posibles ventajas de mi colaboración en la "Colección de sueros". Comprendo:

Que no tengo obligación de colaborar, y que mi negativa a hacerlo no implicará ninguna pena o pérdida de los derechos que me corresponden.

Que puedo retirar mis muestras identificables del Nodo del Biobanco, en cualquier momento sin dar explicaciones.

Que los resultados de las investigaciones que utilicen mi material biológico o derivado podrán ser publicados, pero mis datos personales no serán revelados a menos que sean requeridos por ley.
Mis derechos como paciente de la investigación, y voluntariamente consiento en donar mi material biológico o derivado.

En caso de que haya problemas médicos o preguntas, me han comunicado que puedo llamar al Dr. _____. Al _____. El propósito de la creación de la colección y como mi material biológico o derivado será utilizado posteriormente.

SU FIRMA INDICA QUE USTED HA LEÍDO Y ENTIENDE LA INFORMACIÓN ANTEDICHA, QUE USTED HA DISCUTIDO ESTE ESTUDIO CON LA PERSONA QUE OBTIENE ESTE CONSENTIMIENTO, QUE USTED HA DECIDIDO PARTICIPAR BASADO EN LA INFORMACIÓN PROPORCIONADA, Y QUE SE LE HA DADO A USTED UNA COPIA DE ESTE FORMULARIO.

Fecha: ____ / ____ / ____

POR FAVOR, GUARDE UNA COPIA ÍNTEGRA DE ESTE FORMULARIO

Persona que obtiene consentimiento

Nombre: _____

Atestigo que los requisitos para el consentimiento informado para la colección descrita en este formulario han sido satisfechos, que he proporcionado al participante una copia de este formulario, que he discutido los aspectos esenciales de la colección con el participante y le he explicado a él o a ella en términos no técnicos toda la información contenida en este formulario de consentimiento informado, incluyendo cualquier riesgo y reacción adversa que razonablemente se pueda esperar que ocurra. Igualmente, certifico que animé al participante a que hiciera preguntas y que todas las preguntas hechas fueron contestadas.

No

Si

Firma del paciente

Firma del familiar o tutor

O

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza: El estudio al que se le invita a participar pretende valorar la evolución del control de su enfermedad inflamatoria intestinal y si el conocimiento sobre los niveles en sangre de infliximab o adalimumab y la posible existencia de anticuerpos formados por su organismo frente al medicamento ayuda a mejorar y optimizar su tratamiento.

Importancia: En la actualidad estas determinaciones no están rutinariamente disponibles en nuestros laboratorios, pero a través de este estudio podremos disponer de ellas y de esta forma contribuir a una mejor adecuación del tratamiento a las necesidades de su enfermedad.

Implicaciones para el donante/paciente: La participación en el presente estudios es totalmente voluntaria. El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos. Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99. La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente: Su médico/sus médicos solicitarán los datos analíticos, ecográficos y endoscópicos (si proceden) que permitan obtener información sobre la actividad de su enfermedad al inicio del seguimiento y al finalizar el mismo 6 meses después. En todo caso son los exámenes habitualmente empleados para esta finalidad en la práctica médica habitual.

Si requiere información adicional puede contactar con el Dr. _____
teléfono: _____.

CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

ESTUDIO: OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE NIVELES PLASMÁTICOS DEL FÁRMACO Y DE ANTICUERPOS ANTI-BIOLÓGICOS.

Yo (Nombre y Apellidos):....., he leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente). He podido hacer preguntas sobre el estudio arriba indicado y recibido suficiente información de parte del Dr._____.

Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio. Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99 y se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio: 1) Cuando quiera 2) Sin tener que dar explicaciones 3) Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el *proyecto titulado Optimización del tratamiento biológico en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal mediante la determinación de niveles plasmáticos del fármaco y de anticuerpos anti-biológicos.*

Firma del paciente
(o representante legal en su caso)
Nombre y apellidos:.....
Fecha:

Firma del profesional
sanitario informador
Nombre y apellidos: Dr.
Fecha:

Anexo 3

CENTRO SANITARIO: Hospital Costa del Sol / Hospital de Alta Resolución de Benalmádena

SERVICIO DE DIGESTIVO (001530) FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

I. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA, TAMBIÉN LLAMADA ESÓFAGO-GASTRO-DUODENOSCOPIA, GASTROSCOPIA O PANENDOSCOPIA ORAL

Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.

Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:

La exploración a la que usted va a someterse se llama endoscopia digestiva alta y consiste en el examen del esófago, estómago y primera parte del intestino delgado (duodeno) mediante un tubo flexible con un sistema de iluminación y una cámara (endoscopio), que se introduce a través de la boca. Sirve para el diagnóstico de lesiones situadas en esta zona así como para el tratamiento de algunas de ellas.

CÓMO SE REALIZA:

La exploración se realiza en una posición cómoda, en una camilla sobre el lado izquierdo. Suele durar 10 - 15 minutos. Durante ese tiempo se puede respirar sin problema por la nariz o por la boca. Se le colocará un protector dental a través del cual se pasará el endoscopio. Para que se tolere mejor se le aplicará un anestésico local en la garganta mediante un pulverizador y se le puede administrar un sedante inyectado e incluso anestesia general.

QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:

Durante la exploración la tolerancia es variable de un enfermo a otro, pero no provoca dolor ni dificulta la respiración normal. Puede ocasionar discreto malestar en el abdomen y náuseas, que generalmente desaparecen al respirar hondo. Una vez finalizada, sólo puede quedar cierta falta de sensibilidad en la garganta que desaparece en 1 hora aproximadamente, así como gases debido al aire que se le insufló. Si se ha administrado sedante intravenoso, puede quedar cierta sedación residual durante varias horas. Es NECESARIO por ello que venga siempre acompañado.

EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:

La endoscopia digestiva alta está indicada siempre que su médico crea necesario conocer la existencia de alguna enfermedad en su esófago, estómago o duodeno. Por ejemplo, ante síntomas como dificultad al tragar, ardores o dolor de estómago, entre otros. Durante la exploración se pueden realizar tratamientos endoscópicos como dilatar zonas estrechas que impiden el paso de los alimentos, extraer objetos tragados y que han quedado atascados,

CENTRO SANITARIO: Hospital Costa del Sol / Hospital de Alta Resolución de Benalmádena

SERVICIO DE DIGESTIVO (001530)

Extirpar pólipos, esclerosar o ligar varices esofágicas, aplicar calor a lesiones que pueden ser causa de hemorragia o anemia o destruir con gas argón o láser ciertas lesiones.

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:

La alternativa diagnóstica sería una exploración radiológica tras ingerir un contraste baritado para obtener imágenes del tubo digestivo. Sin embargo, permitiría diagnosticar su enfermedad en menor número de casos que la endoscopia, ya que no es posible tomar biopsias ni visualizar de lesiones pequeñas. Nunca podría tratar una hemorragia, ni extirpar un pólipo. Por ello, en algunas ocasiones, incluso tras realizar un estudio radiológico, es necesario realizar una endoscopia digestiva alta.

La cápsula endoscópica (pequeña cámara que se traga) no sustituye tampoco a la endoscopia digestiva alta, por razones parecidas. En ocasiones la alternativa al tratamiento endoscópico suele ser una intervención quirúrgica que supone más riesgos y complicaciones.

QUÉ RIESGOS TIENE:

Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.

• **LOS MÁS FRECUENTES:**

La endoscopia digestiva alta es una técnica muy segura. La mayoría de las complicaciones son leves y sin repercusión alguna, como las producidas por reacciones no deseadas a la medicación administrada. La posibilidad de complicaciones es mayor cuando el endoscopio se emplea para aplicar tratamientos, como dilataciones, polipectomías, ligadura de varices o extracción de cuerpos extraños. Otras complicaciones menores son roturas dentales, mordedura de lengua, luxaciones mandibulares o afonía.

• **LOS MÁS GRAVES:**

Entre las complicaciones mayores están la perforación, la hemorragia, reacciones alérgicas medicamentosas, alteraciones cardiopulmonares y transmisión de infecciones. Como consecuencia de alguna de estas complicaciones, excepcionalmente puede ser necesario un tratamiento urgente o una operación.

• **LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD:****SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:**

Alergias a medicamentos: Debe conocerse previamente si hay alergia a anestésicos o sedantes a fin de evitar su empleo si están contraindicados. **Enfermos con tratamiento antiagregante o anticoagulante:** pueden tener más riesgo de hemorragia, sobre todo si se toman biopsias o con otras maniobras. Se deben tomar precauciones al respecto. La insuficiencia cardíaca, la insuficiencia respiratoria y el infarto agudo de miocardio reciente incrementan el riesgo de complicaciones.

CENTRO SANITARIO: Hospital Costa del Sol / Hospital de Alta Resolución de Benalmádena

SERVICIO DE DIGESTIVO (001530)

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):

Debe guardar ayuno de 8 horas. Avise si padece posibles alergias a medicamentos. Notifique también con tiempo (al menos una semana antes) si toma algún medicamento anticoagulante (Sintrom...) o antiagregante (aspirina, AAS, Tromalyt, Iscover...), ya que puede ser necesario suspenderlos antes. Retire su prótesis dentaria, si la tiene. Acuda acompañado. No coma ni beba nada en la hora y media siguiente. No conduzca ni maneje maquinarias peligrosas durante el resto del día si se le ha administrado sedación.

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la

enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

CENTRO SANITARIO: Hospital Costa del Sol / Hospital de Alta Resolución de Benalmádena

SERVICIO DE DIGESTIVO (001530)

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

2.1 DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE LEGAL (si es necesario)

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE

DNI / NIE

APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL

DNI / NIE

2.2 PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O

CONSENTIMIENTO

APELLIDOS Y NOMBRE

FECHA

FIRMA

APELLIDOS Y NOMBRE

FECHA

FIRMA

APELLIDOS Y NOMBRE

FECHA

FIRMA

APELLIDOS Y NOMBRE

FECHA

FIRMA

APELLIDOS Y NOMBRE

FECHA

FIRMA

2.3 CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña , manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.

___SI ___NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma

de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran

surgir en el curso de la intervención.

SI NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación

relacionada directamente con la enfermedad que padezco.

SI NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.

SI NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento

científico.

(NOTA: Márquese con una cruz.)

En a de de EL/LA PACIENTE Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.: Fdo.:

CENTRO SANITARIO: Hospital Costa del Sol / Hospital de Alta Resolución de Benalmádena

SERVICIO DE DIGESTIVO (001530)

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. , no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En a de de

EL/LA PACIENTE Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.: Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña. , de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En a de de

EL/LA PACIENTE Consentimiento/Visto Bueno de EL/LA REPRESENTANTE LEGAL

Fdo.: Fdo.:

(En el caso de INCAPACIDAD DEL/DE LA PACIENTE será necesario el consentimiento del/de la representante legal)

(En el caso del MENOR DE EDAD, cuando se considere que carece de madurez suficiente, el consentimiento lo darán sus representantes legales, aunque el menor siempre será informado de acuerdo a su grado de entendimiento y, si tiene más de 12 años, se escuchará su opinión. Si el paciente está emancipado o tiene 16 años cumplidos será él quien otorgue el consentimiento. Sin embargo, en caso de actuación de grave riesgo, según el criterio del facultativo, los representantes legales también serán informados y su opinión será tomada en cuenta para la decisión)

Anexo 4

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS _____ Visita Basal

Código paciente: Edad: Fecha visita:

Tipo de EI: EC / CU / CI

Clasificación de Montreal EC: A- B- L- P-

Localización de la CU: Proctitis (E1) Izquierda (E2) Extensa (E3)

Tratamiento médico concomitante:

Aminosalicilatos:	si / no	dosis (gr):
Budesonida	si / no	dosis (mg)
Prednisona	si / no	dosis (mg)
Azatioprina	si / no	dosis (mg)
6-Mercaptopurina	si / no	dosis (mg)
Metotrexate	si / no	dosis sem (mg)
Antibióticos	si / no	

Tratamiento con biológicos:

Infliximab	si / no	dosis (mg/kg): 5 / 10
		intervalo (sem): 4 / 6 / 8 / 10 / 12
Adalimumab	si / no	dosis (mg): 40 / 80
		intervalo (sem): 1 / 2

¿Ha habido algún biológico antes que el actual? si / no ¿Cuál?:

Motivo de suspensión: secundarismos / reaccion infusional / pérdida eficacia

Datos de actividad:

CDAI:

Índice Mayo:

Actividad endoscópica: si / no Mayo-subscore:

Actividad ecográfica: si / no

Engrosamiento mural si / no mm:

Hiperflujo vascular si / no

Líquido perivisceral si / no

Estasis intestinal si / no

Colecciones si / no

Fístulas si / no

Niveles de Proteína C Reactiva (mg/dl):

Niveles de Calprotectina fecal ($\mu\text{g}/\text{gr}$):

Determinación de niveles valle del biológico:

Nivel valle de Infliximab: $\mu\text{g}/\text{ml}$

Nivel valle de Adalimumab $\mu\text{g}/\text{ml}$

Determinación de niveles de anticuerpos frente biológicos:

Niveles de ATIs: AU/ml

Niveles de Ant-ADA: AU/ml

Decisión clínica

Mantenimiento a misma dosis si / no

Intensificación si / no

Suspensión del biológico si / no

Transición a otro biológico si / no

Resolución de complicaciones de la EII si / no